

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ**  
**HASTALARDA KLİNİK EVRE VE EEG**  
**BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Serkan TOPÇU**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman SÖNMEZLER**  
**Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ**

**ŞANLIURFA**  
**2014**

**T.C.**  
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ**  
**HASTALARDA KLİNİK EVRE VE EEG**  
**BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Serkan TOPÇU**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman SÖNMEZLER**

**Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörü tarafından  
..... tarih ve protokol numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA**

**2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mütevazılığı, azim ve çalışkanlığı ile bize örnek teşkil eden, bilgi, beceri ve deneyimlerini aktarmaktan çekinmeyen Sayın Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş 'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım; Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman SÖNMEZLER, Yrd. Doç. Dr. Özcan KOCATÜRK, Yrd. Doç. Dr. Suna SARIKAYA, Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇALIK' a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, Dr. Ahmet Candan KÖYLÜOĞLU, Dr. Mehmet Türkay KARCI, Dr. Mahmut Sait ÇİFTÇİ, Dr. Sedat YAŞIN, Dr. Mustafa TERZİ, Fatih ÖZMODANLI ve nöroloji kliniğinin diğer çalışanlarına da teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca sevgi, destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili eşim Semra' ya ve canım oğlum Umeyr' e teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

**Dr. Serkan TOPÇU**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİLLER	IV
TABLolar	V
KISALTMALAR	VI
TÜRKÇE ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patogenez	4
2.3. Patoloji	6
2.4. Klinik Özellikler	7
2.5. Tanı	8
2.6. Beyin Omirilik Sıvısı	9
2.7. EEG	10
2.8. Beyin Görüntüleme Bulguları	11
2.9. Beyin Biyopsisi	12
2.10. Tedavi	13
2.11. Prognoz	14
<b>3. MATERYAL ve METOD</b>	<b>15</b>
3.1. Vakaların Seçilme Kriterleri	15
3.2. Anamnez Bilgileri	15
3.3. Jabbour ve Gascon Evrelemesi	16
3.4. EEG	16
3.5. MRG	17
<b>4. BULGULAR</b>	<b>18</b>
4.1. Cinsiyet ve Yaş Özellikleri	18
4.2. Başvuru Belirti ve Bulguları	18
4.3. Kızamık ile Karşılaşma Yaşı	19
4.4. SSPE Tanı Yaşı	20
4.5. Latend Süre	21
4.6. Kızamık aşılması	21

4.7. Aşı Öncesi Kızamık Enfeksiyonu Geçirme	21
4.8. EEG Bulguları	21
4.8.1. Periyodik Kompleks Varlığı	21
4.8.2. Fokal Epileptiform Aktiviteler	22
4.8.3. Jeneralize Epileptiform Aktiviteler	22
4.8.4. Fokal ve Jeneralize Epileptiform Aktiviteler	22
4.9. Klinik Evreleme	22
4.10. Beyin MRG Bulguları	23
<b>5. İSTATİSTİK</b>	<b>24</b>
5.1. İstatistik Yöntemleri	24
5.2. Klinik Evre ve Beyin MRG Arasındaki İlişki	24
5.3. EEG’de Periyodik Kompleks Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi	25
5.4. EEG’de Fokal Epileptiform Aktivite Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi	26
5.5. EEG’de Jeneralize Epileptiform Aktivite Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi	26
5.6. EEG’de Jeneralize ve Fokal Epileptiform Aktivite Birlikteliği ve Klinik Evre	27
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>28</b>
<b>7. SONUÇLAR</b>	<b>35</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>37</b>
<b>9. EKLER</b>	<b>44</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 1. 2 yaş öncesi ve sonrası kızamık ile karşılaşma oranı	19
Şekil 2. Cinsiyete göre tanı yaşı dağılımı	20
Şekil 3. Beyin MRG bulguların klinik evrelere göre dağılımı	25
Şekil 4. EEG bulgularının klinik evre ye göre dağılımı	27

## TABLÖLÄR

<b>Tablo 1.</b> Dyken' e göre SSPE tanı kriterleri	9
<b>Tablo 2.</b> Jabbour ve Gascon'un SSPE klinik evrelemesi	16
<b>Tablo 3.</b> Hastaların başvuru belirtileri ve bulgularına göre dağılımı	18
<b>Tablo 4.</b> Hastaların klinik evrelere göre dağılımı	22

## **KISALTMALAR**

**BBT** : Bilgisayarlı Beyin Tomografi

**BOS** : Beyin Omirilik Sıvısı

**EEG** : Elektroensefalografi

**İFN** : İnterferon

**MRG** : Magnetik Rezonans Görüntüleme

**PLED** : Periyodik Lateralize Epileptiform Deşarj

**RNA** : Ribonükleik Asit

**SSPE** : Subakut Sklerozan Panensefalit



## ÖZET

### **Subakut Sklerozan Panensefalit Hastalarında Klinik Evre ve Elektroensefalogram Bulgularının Karşılaştırılması**

**Dr. Serkan TOPÇU**

**Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi**

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE) santral sinir sisteminin defektif kızamık virüsü nedeniyle ile oluşan yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyon ile seyreden, ilerleyici ölümcül bir hastalıktır. Bu çalışmada SSPE tanısı alan hastaların klinik evre, demografik veriler ve Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) bulguları ile EEG bulgularının karşılaştırılması amaçlandı.

Bu çalışmaya; klinik özellikleri, EEG ve BOS bulguları ile kesin SSPE tanısı almış 50 hasta dahil edildi. Retrospektif olarak, 50 hastanın uyku EEG ile uyanıklık EEG kayıtları, Beyin MRG bulguları ve demografik verileri incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaşları (10-21) arasındaydı. Kızamık geçirme yaşı ortalaması 14,1 aydı ve bu hastaların %84,8'inin 2 yaş ve öncesinde kızamık ile ilk kez karşılaşmış olduğu bulundu. Çalışmamızda erkek/kız oranı 3,1:1 olarak bulundu. EEG kayıtlarının 26'sında (%52) periyodik kompleks, 10' unda (%20) fokal epileptiform aktivite, 11' inde (%22) jeneralize epileptiform aktivite, 3' ünde (%6) fokal ve jeneralize epileptiform aktivite birlikteliği bulgularına rastlandı. Klinik evre ile periyodik komplekslerin görülme sıklığı istatistiksel anlamlı bulunmadı ( $p=0,431$ ).

SSPE'li olgularda periyodik komplekslerin dışında, bazıları hastalığın klinik evresi ile kısmen ilişkili, bazıları ise bu parametrelerden bağımsız gibi görünen çok çeşitli biyoelektrik anomalilerin varlığından söz edilir. EEG'de Periyodik komplekslerin varlığı, SSPE için çok önemli bir tanı kriterini oluşturmasına rağmen, bu komplekslerin bazı EEG'lerde iyi biçimlenmemiş olmaları ya da hiç görülmemeleri veya EEG'de epileptojenik değişikliklerin

ön planda olmaları gibi durumlarda, hastalığın tanısı zorlaşabilir. EEG, SSPE tanısında yardımcı bir yöntem olmasına rağmen, bazı durumlarda atipik bulgularla da prezente olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Subakut Sklerozan Panensefalit; Elektroansefalografi; Kızamık; Epilepsi

## **ABSTRACT**

### **Comparison Of Clinical Stage And Electroencephalogram Findings In Subacute Sclerosing Panencephalitis Patients**

**Serkan TOPÇU, Md**

**Specialty Thesis, Department of Neurology**

Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) is a central nervous system of progressive fatal disease that caused by a defective measles virus and associated with demyelination and inflammation. In this study, we aimed to investigate the relationship between clinical stage, demographic datas, Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) findings and Electroencephalography (EEG) findings in SSPE patients.

50 patients were included in this study with the definitive diagnosis of SSPE by the clinical features, EEG and CSF findings. 50 patients sleep EEG with waking EEG records, Brain MRI findings and demographic datas were analyzed retrospectively.

Between 10 and 21 ages of the patients were included in the study. The average age of measles was 14.1 months and 84.8% per cent of these patients met measles for the first time in two years and prior to two years. In our study, male / female rate was 3.1:1.

EEG recordings of 26 (52%) patients had periodic complex, 10 (20%) patients had focal epileptiform activity, 11 (22%) patients had generalized epileptiform activity and 3 patients (6%) had focal with generalized epileptiform activity. There wasn't statistically significant difference in the incidence of periodic complexes with clinical stage ( $p = 0.431$ ).

Except periodic complexes in SSPE patients, some of them partly associated with the clinical stage of the disease, while others appear to be independent of these parameters is referred to the existence of a wide variety of bio-electrical anomalies. The existence of periodic EEG complexes is very important to create a diagnostic criterion for SSPE, although some of these complexes are amorphous or no EEG abnormality well be regarded or being at the forefront of epileptogenic EEG changes, consequently the diagnosis may be difficult.

EEG, an adjunct in the diagnosis of SSPE, although in some cases may present with atypical symptoms also.

**Key Words:** Subacute Sclerosing Panencephalitis; Electroencephalography; Measles Epilepsy

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Subakut sklerozan Panensefalit santral sinir sisteminin defektif kızamık virüsü ile oluşan yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici ölümcül bir hastalıdır. SSPE'nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Belirtiler kızamık enfeksiyonu geçirilmesinden 5–8 yıl sonra, ortalama 8–10 yaş civarında ortaya çıkar (1). Davranış değişiklikleri, miyoklonus, mental kötüleşme, ekstrapiramidal disfonksiyon, görme bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. SSPE'nin görülme sıklığı, doğal kızamık enfeksiyonundan sonra 4/100.000 iken kızamık aşısı sonrası bu oran 0.4/100.000'dür (2). Başlangıç klinik bulgusu kişilik değişiklikleri, takiben miyoklonik nöbetler ve progresif mental, motor gerilik olup, 2–3 yılda ölümlü sonuçlanan nörodejeneratif bozukluk görülür (3). Bazen atipik bulgular ilk belirtileri oluşturabilir ve bu durumda tanı koymakta zorluk ortaya çıkar. SSPE'nin tanısı klinik olarak şüphe edilen hastalarda beyin omurilik sıvısında artmış kızamık antikorlarının gösterilmesi ve karakteristik elektroensefalografi (EEG) bulguları ile konur. Kesin bir tedavisi yoktur. Antiviral ve immunomodülatör etkileri olan isoprinosin tedavide kullanılan en önemli ilaç olmasına karşılık tedavi etkinliği tartışmalıdır. İnterferon beta, interferon alfa, ribavirin, karbamazepin, intravenöz immünglobulin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Kullanılan tüm ilaçlara rağmen tam ve kısmi remisyon çok az hastada görülmektedir. Genellikle hastalarda birkaç yıl içinde ölüm gerçekleşmektedir. Tedavi almayan hastalarda spontan remisyon oranı %5–10 arasında bildirilmektedir (4). 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 (4). EEG'nin ve özellikle uyku EEG'si kayıtlarının temel özelliklerinin bilinmesi gerek başlangıç yaşı gerek klinik özellikleri açısından atipik vakalarda tanıda önemli bir yere sahip olacaktır. Ancak, son yıllarda belirgin olarak artmakta olan hastalığın atipik EEG özelliklerine dair bildirimler göz önüne alındığında, EEG'nin sağlayacağı tanı desteği veya yaratması olası tanı karmaşası irdelenmesi gereken bir nokta olarak belirlemektedir. Bu çalışmada 50 hastadan elde edilen 50 EEG kaydında SSPE için tipik ve atipik EEG özellikleri irdelenip, bunların rastlanma sıklığına dikkat çekilmek istenmiştir. Hastalığın radyolojik bulguları, klinik bulgularla zayıf korelasyon göstermesine rağmen, MRG hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. Bu çalışmada, SSPE'nin klinik evre, EEG ve MRG bulguları birlikte irdelenecek olması literatüre katkı sağlayacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

SSPE, merkezi sinir sisteminin defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici yavaş virüs enfeksiyonudur. İlk kez Dawson 1933 yılında ilerleyici mental yıkım ve istemsiz hareketleri olan bir çocuk hastanın nekropsi materyalinde gri maddede dominant olarak bulunan nöronal inklüzyon cisimlerini tanımlamış ve karşılaştığı tabloyu 'subakut inklüzyon cismi ensefaliti' olarak isimlendirmiştir. Pette ve Doring 1939'da benzer patolojiyi göstermekle birlikte gri ve ak maddenin her ikisinde ciddi lezyonların olduğu vakalarında 'nodular panensefalit' terimini kullanmışlardır. Van Bogaert 1945 yılında üç ensefalit vakasından bahsedip patolojik materyalde ak maddede demiyelinizasyon ve glia proliferasyonunu göstermiş ve tabloyu 'subakut sklerozan lökoensefalit' olarak adlandırmıştır. SSPE terimi ilk kez 1960 yılında Greenfield tarafından kızamık virüsünün beyaz ve gri cevherde yaptığı persistan enfeksiyonunu tanımlamak için kullanılmıştır. Connoly 1967 yılında serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık antikoru artışını saptamış, 1969'da Barbosa ve arkadaşları ise beyin dokusunda virüs elde etmişlerdir (5). Kızamık virüsü ensefalit yapmaksızın beyin dokusunda bulunabilir(6,7). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda virüsün neden persiste ettiğine dair bir kanıt yoktur. SSPE'de kızamık virüsünün patogenezdaki mekanizması bilinmemekle birlikte halen araştırılmaktadır. Hastalığın ilk tanındığı dönemden itibaren tanıda bilgi verici değeri bilinen EEG'deki paroksizmal komplekslerin patofizyolojisi ise henüz açıklık kazanmış değildir. Son yıllarda gerek periyodik kompleks gerekse diğer patolojiler açısından atipik EEG özelliklerinin altı çizilmekte ve bu yönde literatüre yeni bilgiler eklenmeye devam etmektedir.

### 2.1. Epidemiyoloji

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 enfeksiyonlardır (8). Ülkemizde 1985'de başlatılan aşılama programı ile birlikte birçok kişi kızamık aşısı ile aşılana başlanmıştır. 1998 yılından beri ise 9 ay ve ilkökul 1. sınıf olmak üzere iki doz aşı uygulamasına geçilmiştir. Aşılama ile SSPE riskinin kızamık geçirenlere göre en az 10 kat azaldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmada aşılama

rağmen kızamık ve SSPE görülmesi soğuk zincir koşullarının sağlanamaması, dolayısıyla efektif bir immünizasyonun elde edilememesi ile açıklanmaktadır(16). Aşılınmış çocuklarda gelişen SSPE'den aşılama öncesi geçirilen subklinik kızamık enfeksiyonu sorumludur. Atenüe kızamık aşısının SSPE'ye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (19). Anlar ve ark.'nın 2001'de yayınladıkları SSPE'nin Türkiye'deki epidemiyolojisine yönelik çalışmada 1975–1999 yılları arasındaki SSPE vakaları ele alınmıştır. Çalışmada 1975–1987 yılları arasındaki yıllık insidans milyonda 0,827 iken 1997–1999 arasında bu değer milyonda 0,461'e düşmüş olduğu saptanmıştır (9). Gelişmiş ülkelerde kızamık ve SSPE insidansında aşılama ile birlikte belirgin azalma görüldüğü ve ortalama SSPE görülme yaşının da 14'ten 9 yıla düştüğü bildirilmiştir (10,11). Kızamık enfeksiyonu cinsiyet farklılığı göstermese de SSPE erkek çocuklarda daha yüksek (erkek/ kız= 3/1) insidansa sahiptir. Mental retarde, iki veya daha fazla kardeşe sahip çocuklar ve kırsal bölgelerde yaşayan çocuklarda insidans daha yüksektir. Ayrıca çok kalabalık ortamda yaşayan ve ailenin ilk çocuklarında daha yaygındır (12-15). Aaby ve ark. kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanan bölge gibi faktörlerin kızamık virüsüyle karşılaştırma riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir (17). Epstein-Barr virüs veya parainfluenza tip 1 virüsü gibi diğer viral enfeksiyonların akut kızamık enfeksiyonların seyrini değiştirebileceği ve bu virüslerin SSPE için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür(18).

## 2.2. Patogenezi

Kızamık virüsü Paramiksovirus ailesinden Morbilivirüs cinsinin üyesi olarak sınıflandırılan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (20). Virüs oldukça labil olup ısı, ultraviyole ışınları, eter ve kloroform gibi lipid çözücüler ile aşırı asit veya baz ortamlarda inaktive olur. Kızamık virüsü, diğer paramiksoviruslerden farklı olarak spesifik nöraminidaz aktivitesi göstermez ve nöraminik asit taşıyan hücre reseptörlerini absorbe etmez. Damlacık yolu ile bulaşır. Düşük ısıda uzun süre canlı kalabildiği için özellikle kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar (24). Kızamık virüsünün beyne kızamığın akut ekzantem döneminde diğer endotel hücreleri gibi infekte olan beynin endotel hücreleri ile taşındığı düşünülmektedir (4). Kızamık virüs partikülleri pleomorfik, altı protein içeren ve 100– 250 nm çapa sahip küresel yapılardır. İç kapsid, üç protein ve RNA'nın sarmallı heliksinden



meydana gelir. Dış zarf, peplomerlerin kısa yüzey glikoprotein uzantılarının iki tipini taşıyan matrix proteinden oluşur. Bir peplomer konikal hemaglutinin (H) iken diğeri ise halter yapılı füzyon (F) proteinidir. Zarf H ve F proteinlerini taşır. M (matrix ) protein zarf membranını içerisine oturur ve H ve F proteinin sitoplazmik kısımları ile etkileşir. Nöron dışı hücrelerde kızamık virüsü hem ekstrasellüler olarak hem de çok çekirdekli sınırsız oluşumuna yol açan hücre füzyonu biçiminde yayılarak sitopatik etki yapar. Buna karşılık şayet fibroblastlarla birlikte kültür edilmezse SSPE’li hastaların beyinlerinden çok az ekstrasellüler virüs üretilebilir (21). SSPE’de virüs M proteininin birçok mutasyonu tanımlanmıştır. Zarf proteinlerinden olan F ve H proteinleri çoğunlukla korunmuştur fakat yine de H proteininde daha fazla olmak üzere bu iki zarf proteininde de mutasyonlara rastlanmaktadır. Bu 3 protein enfekte hücrelerden tomurcuklanma ve enfekte olmamış hücrelerle füzyon oluşturmada rol aldıkları için, persistan enfeksiyonun bu iki süreçle ilişkili olduğu düşünülmektedir (4, 10, 22). SSPE’li hastalarda periferik kanda mononükleer hücrelerin sayısı sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmaktadır. Hastaların BOS’larında ise interferon (IFN) düzeyi düşük ve interleükin-10 (IL-10) salgısı yüksek tespit edilmiştir. Bu durum SSPE’de Th1 yanıtının gelişmediğine ve immün yanıtın IL-10 aracılığıyla baskılandığına işaret etmektedir (23). SSPE’li hastaların BOS’unda yüksek IL-12 seviyesi bulunması IFN-alfa ve IFN-gamanın bulunmaması immün yanıtın defektif olduğunu gösterebilir (25). Ichiyama ve arkadaşlarının 23 hastanın serum ve BOS’unda sitokin düzeylerini araştırdıkları bir çalışmada, serumda artmış IL-6 ve IL-10 düzeyinin hastaların ateşi ile ve artmış BOS IL-6 seviyelerinin ise miyoklonik jerklerle ilişkili olabileceği saptanmıştır (26). Bazı çocukların kızamık virüsünün vahşi bir tipi ile enfeksiyon geçirdikten sonra SSPE olması ve diğerlerinin olmaması SSPE’de genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir. Taşdemir ve arkadaşlarının 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 (27).

### 2.3. Patoloji

SSPE'inin erken döneminde uygulanan beyin biyopsisinde, meninks ve beyin parankiminin beyaz cevherinde olduğu kadar kortikal ve subkortikal gri cevherde de hafif inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler hücre birikimi, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları vardır. Oligodendrositlerin viral enfeksiyonu SSPE hastalarında sıklıkla mevcut olan yaygın demiyelinizasyondan sorumlu olabilir (28). Hastalığın ileri evrelerinde beyin geniş kapsamlı incelemesinde; hafiften orta düzeye kadar serebral korteks artofisinin meydana geldiği görülmüştür. Mikroskopik inceleme, kortikal yapıların organizasyon bozukluğu ve nöronal dejenerasyonu gösterir. Beynin parietooksipital bölgesi en şiddetli etkilenen bölgedir. Daha sonra sırasıyla en sık patolojik tutulum serebral hemisferlerin ön bölgeleri, subkortikal yapılar, beyin sapı ve spinal korddur. Beyin parankim ve meninkslerinde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositlerin fokal veya diffüz perivasküler infiltrasyonu mevcuttur. Glial hücreler ve nöronların hem sitoplazmasında hem de nükleuslarında inklüzyon cisimcikleri bulunur. Çok hızlı ilerleyen fatal hastalığı olan hastaların oligodendroglia ve nöronlarında homojen eozinofilik materyal içeren Cowdry tip A inklüzyon cisimcikleri diffüz olarak görülür. Çok sayıda ve küçük yapıda olan Cowdry B inklüzyon cisimcikleri ise hemen daima beyin sapında mevcuttur. Sonraki çalışmalarda bu inklüzyon cisimciklerinin viral antijenleri içeren viral partiküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (29). İn situ hibridizasyon metodları ile yumakları içeren hücrelerin viral genom içerdiklerini göstermiştir. Dolayısıyla viral enfeksiyonun yumak formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (31). SSPE'li hastaların beyin dokularındaki inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile ilgili çalışmalarda, perivasküler hücrelerin predominant olarak CD4 + T hücreler, parankimal inflamatuvar infiltrasyonda ise daha sık B hücrelerin olduğu görülmüştür (32). 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 (28,33).

## 2.4. Klinik özellikler

SSPE sıklıkla 5-15 (4-52) yaş arası görülmektedir (10,11). Başlangıç belirtileri genellikle belirsizdir. Tipik bir SSPE vakasında ilk semptomlar serebral korteksin inflamatuvar/iritatif lezyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar. Çocuklarda irritabilite, dikkat süresinde kısalma, kısa süreli öfke atakları, geçici unutkanlık gibi belirtiler gözlenir. Okul performansında düşme başlar. Nadiren tek bir epilepsi nöbeti hastalığın ilk belirtisi olabilir. Bu belirti ve bulgular SSPE'nin ilk evresi için tipiktir(34). SSPE'nin kronik progresif formunda ilk evre yıllarca devam edebilir ve dejenerasyon yavaş olduğu için nörodejeneratif bir süreç olarak tanımlanması güç olabilir. Akut progresif formda ise evre 1 aşaması günler veya haftalar kadar kısa sürer ve klasik evreleme ile tanı koymayı güçleştirir. Enflamasyon ve irritasyon döneminden sonra sekonder olarak hücrelerde dejenerasyon başlar. Bu aşamada virüs henüz derin nöroanatomik alanları etkilememiştir. Bu evrede EEG normal olabilir veya nonspesifik anormallikler gösterir. Virüs daha derin anatomik yapıları etkilemeye başladığında serebral kortekste irritasyon ve destrüksiyon süreci devam etmektedir. Evre 2 olarak isimlendirilen bu dönemde SSPE'nin karakteristik bulgusu olan masif miyokloniler görülmeye başlar. İritasyonun neden olduğu bazal gangliadaki büyük nöron gruplarındaki geçici elektriksel deşarjın miyoklonilere neden olduğu düşünülmektedir. Bu deşarjlar kortikal yapılardan kaynaklandığında ise epilepsi nöbetlerine neden olur. Zamanla miyokloniler sıklaşıp şiddetleri artar ve daha yaygın hal alır. Bu evrede EEG'de SSPE'ye özgü bulgular gözlenir. Zamanla serebral kortekste dejenerasyonla birlikte demansiyel belirtiler de başlar. Motor nöronların ölümü ve subkortikal ak maddede oligodendrositlerin direkt etkilenmesi parezi, paralizi, hiperrefleksi, hipertoni, spastisite, patolojik refleksler gibi motor fenomenlerin ortaya çıkmasına neden olur. Evre 2'nin sonlarına doğru masif miyokloniler motor sistemdeki etkilenmeye paralel olarak kaybolmaya yüz tutar. Evre 2, 3-12 ay arasında devam eder (35,36). Bazal gangliadaki primitif motor sistemlerin elemanları harap oldukça miyokloniler kaybolup diğer ekstrapiramidal semptomlar belirir. Evre 3 olarak nitelendirilen bu dönemde koreatetoz, kurşun boru rijiditesi, immobilite, maske yüz, nadiren ballismus, distoni gibi diğer ekstrapiramidal belirtiler gözlenir. Bu dönemde bazal gangliada destrüksiyon devam ediyor iken beyin sapının daha kaudal motor sistemlerinde irritasyon başlar. Orta derecede demans vardır. Bu dönem 3-18 ay arasında sürer. Evre 4 ile birlikte vejetatif beden fonksiyonlarında kayıplar başlar. Hastada ciddi derecede flaksidite veya

spastisite, otonomik bozukluk ve mutizm gözlenir. Evre 4'de destrüksiyon daha aşağı anatomik bölgelere ilerlemiştir (35,36). SSPE progresyon hızına göre 3 grupta ele alınmaktadır; akut, subakut ve kronik. Nörolojik bulgular ortaya çıktıktan sonra %66'lık nörolojik yıkımın 3 aylık süre içerisinde kaydedilmesi ve 6 ay içerisinde ölümle sonuçlanması veya 6 ay içerisinde %90'ı aşan yıkım kaydedilmesi akut formun belirleyicisidir (37-39). Bir diğer adının fulminan olduğu, akut gidişin hastaların %10'unda kaydedildiği bildirilmekte, ancak olayın mekanizması tam olarak bilinmemektedir (40). Viral yükünlük ve hastalık progresyonu arasındaki ilişki üzerine 8 SSPE vakasının biopsi materyalinden yapılan bir çalışmada hastalık progresyonu ile viral yükünlük arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Viral yükünlüğün doku yıkımını hızlandırdığı ancak diğer faktörlerin de bu süreçte rol aldığı düşünülmüştür (41). Subakut formda %66 oranındaki nörolojik yıkım en az 9 ayda tamamlanır. Kronik formda ise ilk semptomdan 9 ay sonra %66'lık engelliliğe ulaşılır (36). SSPE hastalarının %5'inde spontan remisyon görülebileceği bildirilmektedir. Santoshkumar ve ark (1998) remisyon gözledikleri bir olguya ilişkin bildirimlerinde klinik, elektrografik ve laboratuvar olarak tipik seyre sahip SSPE vakalarında gelişen 8 yıllık spontan remisyon ile paralel olarak EEG özelliklerinin de düzelme eğilimi gösterdiğini gözlemişlerdir. Ancak yazarlar bu dönem süresince hastanın BOS kızamık antikor seviyesinin yüksek seyretmiş olduğunu bildirmişlerdir (42). SSPE'yede erkek/kadın oranı erkek lehine yüksek bulunmuştur. Klinik özelliklerine bakıldığında, hastalık belirtilerinin çoğunlukla kognitif ve davranış problemleri ya da miyokloni ile başlamış olduğu gözlenmiştir. Başlangıç yaşının beklenenden daha geç olması dışında, bu hastalarda çocukluk döneminde gözlenen SSPE'den belirgin farklar saptanmamıştır. Literatürde konjenital kızamık enfeksiyonu sonrası gelişen SSPE vakalarından da bahsedilmektedir. Konjenital vakalarda klinik ve laboratuvar özellikleri açısından belirgin bir fark tanımlanmamış olsa da, bu olgularda genellikle latent periyodun daha kısa ve progresyonun daha hızlı olduğu gözlenmiştir (43).

## **2.5. Tanı**

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 (3). Bazı hastalarda

miyoklonus, atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (45). SSPE'nin miyoklonus ve bazı diğer progresif nörolojik hastalık tablosu gösteren belirtilerini diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (44). SSPE tanısı klinik ve laboratuvar bulguları ile konulmaktadır.

**Tablo 1.** Dyken' e göre SSPE tanı kriterleri

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Tipik klinik prezentasyon: miyokloni gibi tipik bulgular ile birlikte progresif, subakut mental yıkım</li><li>2. Tipik EEG paterni: periyodik, stereotipik, yüksek voltajlı deşarjlar</li><li>3. Beyin biyopsisinde tipik histolojik bulgular: panensefaliti destekleyen</li><li>4. Beyin omurilik sıvısında artmış gamaglobulin veya oligoklonal bant paterni</li><li>5. Serum ve beyin omurilik sıvısında kızamık antikor titresinde artma. (1: 256 serum, 1:4 BOS)</li></ol>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Belirtilen kriterlerden 3'ünden fazlasının gözlenmesi kesin, 3 kriterin gösterilmesi olası SSPE tanısını koydurur (4,36).

## 2.6. Beyin Omirilik Sıvısı

SSPE BOS değerlendirmesi genellikle normal olmakla birlikte protein artışı görülebilir ancak hücre yoktur. Serebrospinal sıvıda protein artışının nedeni artmış gamaglobülin dir. BOS'daki IgG sentezindeki büyük artış nedeniyle normal çocuklardaki 5–10 mikrogr/dl olan BOS IgG bu hastalarda 10-54 mikrogr/dl'e çıkar (48,49). BOS incelemesi agar jel elektroforezi ya da izoelektrik fokus yoluyla yapılırsa genelde immunoglobulinlerin oligoklonal bandı gözlenir. Oligoklonal bant, gamaglobulin artışını gösterdiği gibi SSS'de plazma hücrelerine farklılaşmış B hücresi klonlarının varlığını da gösterir (50). Kızamık

antikor titresinin serumda 1/256, BOS'da 1/4 veya daha fazla olması SSPE lehine kabul edilir. Serebrospinal sıvı titresini / serum titresinin oranı 200'ün altındadır. Bu oran normalde 200-500 olarak bulunur. Serum serebrospinal sıvı oranının diğer viral antikolar ve albümin için normal olması, kan beyin bariyerinin normal olduğunu, artmış kızamık antikoru miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (51,52).

## 2.7. Elektroensefalografi

Hastalığın erken döneminde EEG normal veya sadece orta düzeyde, spesifik olmayan jeneralize yavaşlama gösterir. Tipik EEG paterni miyoklonik fazda görülür ve hemen hemen tanı koydurucudur. EEG görüntüsü bilateral, senkronize, polifazik yüksek voltaj patlamaları, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik kompleksler ile karakterizedir. Dalga formları her komplekste eşittir. Bu periyodik kompleksler her 4-10 sn aralıklarla tekrarlar ve miyoklonik nöbetlerle bire bir ilişkilidir. Sıklıkla hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki süre kısalır (53). SSPE nin periyodik kompleksleri miyoklonik spazmlara eşlik etmediği vakit ilk olarak uyku sırasında görülür. Bu periyodik kompleksler hasta uyanık iken rutin EEG kaydı sırasında IV diazepam verildiğinde ortaya çıkarılabilir. Hastalığın geç döneminde zemin aktivitesi ağır şekilde bozulur ve yüksek amplitüdü ve irregüler dalgalarından oluşan yavaşlama gösterir. Terminal dönemde voltaj düşüklüğü görülebilir. İyi bilinen tip I periyodik elektroensefalografik komplekslere ek olarak periyodik komplekslerin diğer birkaç formu da tanımlanmıştır (46). Hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki süre kısalır. Ancak daha ileri evrelerde kaybolurlar. EEG terminolojisinde periyodik terimi düzenli aralıklarla tekrar eden aktiviteler için kullanılmaktadır. İlk kez Chatrian ve ark. tarafından 1964 yılında periyodik lateralize epileptiform deşarjlar (PLED) kavramı kullanılmıştır (54). Periyodik kompleksler diken, keskin ve yavaş dalgaların çeşitli kombinasyonlarından oluşan EEG görüntüleridir. Periyodik paternden bahsedebilmek için bahsedilen aktivitenin standart EEG kaydının en az %50'lik döneminde, belli aralıklarla görülmeye devam etmesi gerekmektedir (55). Fenyö ve Hasznos (1964)'de 12 SSPE hastasının EEG kayıtlarında periyodik komplekslerin aralıklı ışık, ses, nosiseptif uyaran ve ilaçlara yanıtlarına ve solunum ile ilişkilerine bakmışlardır. Bu çalışmada komplekslerin ışık, ses ve nosiseptif uyaranlar ile tetiklenmediği, morfolojik değişim göstermediği, periyodisitelerinin etkilenmediği

gözlenmiştir. Çalışmada ilaç olarak yaygın talamik sistem blokajı sağlayan Relaxil-G; kortikal ve subkortikal yapıların eksitabilitesini etkileyen Evipan ve Megimide kullanılmıştır. Evipan uygulandıktan sonra klasik olarak beklenen barbitürat anestezisinin hızlı dalgaları gözlenmemiştir ki, bu durum korteks hasarına bağlanmıştır. Megimide ile ise kimi hastalarda jeneralize tonik klonik nöbet gözlenmiş olup, klinik olarak nöbet ortaya çıkmadan önce periyodik komplekslerde diken elemanlar belirlemiştir. Dolayısıyla komplekslerin artmış eksitabiliteyi temsil ettikleri düşünülmüştür. Relaxil-G uygulamasından sonra ise kimi hastalarda periyodik kompleksler kaybolmuş, yerlerine yaygın delta dalgaları ortaya çıkmıştır. Relaxil-G'nin yaygın olarak talamik sistemi bloke eden bir ajan olması nedeniyle, çalışma sonucunda periyodik komplekslerin ritmisitesinin talamik sistem tarafından düzenlendiği, ortaya çıkışlarının ise göreceli olarak sağlam bir sistem gerektirdiği ifade edilmiştir. Solunum ile periyodik komplekslerin ilişkisine bakıldığında ise çoğu kompleksin solunumun inspiyum veya ekspiyum fazlarından birine denk geldiği, az sayıda kompleksin solunum arasında gözlendiği tespit edilmiştir. İnspiyum ve ekspiyumun bulbus ve pons nöronlarınca sağlandığı bilgisi temelinde yazarlar, periyodik komplekslerin retiküler formasyon veya ilişkili bir sistem lezyonu ile ortaya çıkabileceklerini ifade etmişlerdir. Yine aynı çalışmada, K-komplekslerle kıyaslandıklarında, periyodik kompleks süresinin daha uzun olması, yavaş dalga amplitüdünün daha yüksek olması, periyodik kompleksin dış uyaranlardan etkilenmemesi ve uyku süresince K kompleksler giderek belirginleşirken periyodik komplekslerde bir değişiklik gözlenmemesi ikisinin farklı fenomenler olduğu düşüncesine yol açmıştır (56). Kısıtlı vaka sayısıyla yapılmış olan bir diğer çalışmada Raroque ve Purdy (1995) EEG'lerinde periyodik lateralize epileptik deşarj (PLED) veya bilateral periyodik lateralize epileptik deşarjı (BIPLD) mevcut olan SSPE hastalarının nöro görüntülemelerinde beyaz ve gri cevher lezyonunun birlikteliği yanı sıra, yalnız gri cevher lezyonu olan vaka da saptamışlardır. Buradan yola çıkarak periyodisiteden tek başına kortikal izolasyonun değil, diğer mekanizmaların da sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır (57).

## **2.8. Beyin Görüntüleme Bulguları**

SPE tanısında görüntülemenin yeri sınırlıdır. Görüntüleme yöntemleri tanı için gerekli olmayıp ayırıcı tanı ve hastalığın gidişi hakkında bilgi verir. Manyetik rezonans görüntüleme

(MRG) günümüzde en duyarlı görüntüleme yöntemidir. SSPE lezyonlarının en sık görüldüğü alanlar periventriküler ve subkortikal beyaz cevherdir. Korteks, bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallosum tutulumu daha az gözlenir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) hastalığın erken dönemlerinde normaldir. Beyindeki patolojik sürecin evresine göre BBT’de nonspesifik anormalliklere rastlanabilir. Yaygın beyin ödemi nedeniyle hemisferik sulklarda ve interhemisferik fissürde silinme ve ventriküllerde daralma gözlenirken, demiyelinizasyon döneminde belirgin kontrast tutan hipodens alanlar BBT’de rastlanabilecek görüntülerdendir (58). MRG beyaz cevher anormalliklerini göstermede çok duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensite alanları tanımlanır. Çok sıklık olarak frontal bölgeden çok oksipital subkortikal beyaz cevherde görülür. Vakaların çoğunda gri madde ileri klinik ve MRG evrelerinde bile korunmuştur. Bununla birlikte Tuncay ve ark. gri maddenin erken tutulumunu bildirmişlerdir (59). Anlar ve arkadaşları 26 vakalık serilerinde MRG’de beyin 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 üç hastada MRG’in normal olduğu ve başlangıç süresi 3 ile 6 yıl olan iki hastanın MRG’sinde atrofi bulunmadığı tespit edilmiştir (60). Öztürk ve arkadaşları 36 vakalık çalışmalarında 26 hastada kraniyal MRG incelemesi yapmışlardır. Dokuz hastanın MRG’si normal olup bu hastalardan besinin Jabbour sınıflamasına göre evre IA ve IIA’da olduğu tespit edilmiştir. MRG’si olan 26 hastanın 20’si Jabbour sınıflandırmasına göre evre II olarak tespit edilmiştir. Anormal MRG’si olan hastalarda en sık periventriküler beyaz cevher ve kortikal lezyonların olduğu tespit edilmiştir. Evre III ve IV’teki tüm hastalarda MRG anormal bulunmuştur. Bu çalışmada daha sık parieto-okspital gri cevherde görülen değişikliklerin yanı sıra dokuz hastada multifokal ve asimetrik değişiklikler gözlenmiştir. İki vakada bazal ganglion tutulumu gösterilmiş ve beyin sapı tutulumu hiçbir hastada görülmemiştir (61). Brismar ve arkadaşları SSPE’de beyaz cevherdeki değişikliklerin ve atrofının derecesini yansıtacak görüntüleme bulgularına dayanan evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE’nin radyolojik evrelemesi klinik bulgularla ilişkili değildir ancak ardışık MRG’nin hastalığın seyrini izlemede yararlı olabileceği belirtilmiştir (29). SSPE hastalığının ciddiyetini ve gidişatını izlemede proton MR spektroskopisi (HMRS) faydalı olabilir. H-MRS’de N-asetil aspartat (NAA) nöroaksonal yoğunluğun işaretleyicisi olarak kabul edilir. Aydın ve arkadaşlarının 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 (62).

## 2.9. Beyin Biyopsisi

SSPE tanısını doğrulamada klasik SSPE vakalarında beyin biyopsisi gerekmezken, klinik ya da laboratuvar özellikleri ile atipik karakterde olan vakalarda bu tetkik tanı için önemli bir değere sahiptir. Patolojik dokuda yaygın nöron kaybı ve gliosis, demiyelinizasyon, mikroglia proliferasyonu, nörofibriler yumaklar dikkati çeker. Beyaz cevherde köpüksü makrofajlar; kortikal nöronlarda, oligodentrositlerde ve astrositlerde eozinofilik intranükleer inklüzyonlar (cowdry tip A) gözlenir (10,36). Biyopsi materyalinde kızamık virüs antijenleri, kızamık virüs RNA'sının birçok bölgesi saptanabilir(10).

## 2.10. Tedavi

Bugün için SSPE'nin kesin tedavisi mevcut değildir. Randomize olmayan bazı çalışmalarda uzun süreli tedavi verildiğinde bazı antiviral ajan ve immünomodülatör ajanların hayatta kalma süresini uzattığı bildirilmiştir. Bazı hastaların uzun süre spontan remisyona girmeleri ve SSPE'li hastaların değişik doğal seyirlere sahip olması tedavinin başarısını tartışılır hale getirmiştir (63, 64, 42). İnterferonlar (İFN) ve izoprinozin bugün kullanılan ajanlardandır. İzoprinozin'in (inosipleks) konak, IFN- $\alpha$ 'nın ise konak ve viral mekanizmalar aracılığı ile etki ettiği düşünülmektedir (4,10). SSPE tedavisinde amantadin, isoprinosin, kortikosteroidler, İnterferon alfa, interferon beta, intravenöz immünoglobulin, ribavirin gibi ajanlar kullanılmaktadır (4).

Tedavi başarısının göstergesi olarak, komplikasyon sıklığının azaltılması ve çok az hastada olan uzamış spontan-remisyon dönemi bildirilmiştir (42). Vakaların %5'den azında spontan iyileşme olabilir, %7'sinden daha az kısmında da hastalığın başlangıcından itibaren 6 yıldan daha fazla yaşam süresi olabilir (4). Günümüzde mevcut en etkili tedavi şekli kombine intratekal IFN-alfa ve oral isoprinosin (ISP) kullanımı gibi görülmektedir. Bu kombine tedavi

ile %44–59 oranında geçici remisyon sağlanabildiği bildirilmiştir (61,46). Semptomatik tedavide ise miyokloniler için sodyum valproat, karbamazepin, klonazepam ile iyi sonuçlar alınmaktadır ve tabloya eşlik edebilen epilepsi nöbetleri açısından da kullanılabilirler (4, 35, 10). Spastisite için ise baklofen ve diğer ilaçlar kullanılabilir (4).

## 2.11. Prognoz

SSPE ilerleyici bir hastalıktır ve ölüm genellikle 1-3 yıl içerisinde meydana gelir. Klasik formdan ayrı, çok yavaş progresif kronik form, haftalar içerisinde ölüme yol açan fulminan form, remisyon ve kötüleşmeyle giden formlar gözlenebilmektedir. Akut fulminan SSPE’de hasta hızlı kötüleşerek tanıdan sonraki üç ay içerisinde ölüm ya da ölüme yakın klinik tablo görülür (18). Risk ve ark. yaklaşık %10 hastada fulminan seyir tesbit etmişlerdir (63). Hızlı seyreden SSPE vakalarında hastalığın farklı evreleri tanımlanmayabilir. Akut fulminan gidişe yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çok erken dönemde kızamık enfeksiyonu geçirmek, viral virulans, bozulmuş konak defans mekanizmaları ve eşlik eden diğer viral enfeksiyonlar gibi faktörlerin hastalığın fulminan seyretmesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (62,63). Santoshkumar ve ark. SSPE’de hayatta kalma süresi ve spontan remisyonun tahmininde bazı faktörlere dikkat çekmişlerdir (42). SSPE’nin başlangıç yaşının 12 yaştan küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde zemin aktivitesinde normalleşme eğilimi ve serebrospinal sıvıda kızamık antikör titrelerinde progresif artış görülmesi SSPE’de klinik iyiye gidişin habercisi görünmektedir. Ancak bu gözlemlerin doğrulanması için daha ileri araştırmalar gerekmekte ve bugün için SSPE’de spontan düzelmenin nasıl oluştuğu bilinmemektedir. Ayrıca SSPE’de ekstrapiramidal sendromun bulunması iyi prognozla ilişkili olduğu da bildirilmektedir (4). Hastalığın prognozunun değişken olmasının nedenini, %5’ten az spontan remisyon ve başlangıçtan sonraki 6 yıldan fazla yasayan hasta oranının %7’den az olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). SSPE’de geçici spontan düzelmenin mekanizması halen bilinmemektedir (4). Bununla birlikte bu gözlemlerle ilgili daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

### **3. MATERİYAL ve METOD**

Bu çalışmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları A.D ve Çocuk Nörolojisi B.D' da subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı ile izlenen bir grup hasta alınmıştır.

#### **3.1. Vakaların Seçilme Kriterleri**

Çalışmamıza 2004-2012 yılları arasında anamnez, klinik bulgular, EEG ve BOS özellikleri ile kesin SSPE tanısı konulmuş 73 hasta dosyasından 12'si kız, 38'si erkekten oluşan toplam 50 hasta retrospektif olarak dosya bilgileri ve EEG kayıtları incelenerek dahil edilmiştir. SSPE tanısı almış ancak exitus ile sonuçlanan 23 hasta ise bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.2. Anamnez Bilgileri**

Hastaların klinik bilgileri dosya kayıtlarından alınmıştır. Çalışma dahilinde sorgulanan bilgiler:

1. Hastanın yaşı
2. Kızamık geçirip geçirmediği ve geçirdi ise hangi yaşta geçirdiği
3. Kızamık ile aşılama öyküsü
4. EEG kayıtlarıyla epileptiform aktivitelerin tiplendirilmesi
5. Kranial görüntüleme yöntemleriyle EEG bulgularının lokalizasyonu
6. Hastanın klinik olarak Jabbour ve Gascon sınıflamasına göre evrenmesi

### 3.3. Jabbour ve Gascon Evrelemesi

**Tablo 2.** Jabbour ve Gascon'un SSPE klinik evrelemesi

<b>Klinik Evre</b>	<b>Bulgular</b>
Evre 1A	Davranışsal, kognitif ve kişilik değişikliği (okul performansında düşüş, dikkat bozukluğu/hiperaktivite, sosyal uyumsuzluk). Yürümede güçlük yoktur.
Evre 1B	Miyoklonik spazmlar: non-periyodik, fokal. Bağımsız yürüme bozulmamış. Evre 1A'dakine benzer mental/davranışsal semptomlar.
Evre 2A	Daha belirgin mental-davranışsal bozukluk. Miyoklonik spazmlar periyodik, jeneralize ve senkron, sık. Bağımsız olarak yürüyebilir ancak sık düşmeler nedeniyle bunu beceremez.
Evre 2B	Apraksiler, agnoziler, lisan bozuklukları. Motor belirtiler-spastisite, ataksi. Ambulasyon yardımıyla sağlanır.
Evre 3A	Konuşma azalmıştır, vizüel bozukluklar mevcuttur. Bağımsız olarak oturur, ayakta durabilir ancak bağımsız yürüyemez. Miyoklonik spazmlar sık, multifokal, spazm araları kısa (3-5 saniye), süreleri uzundur (3-4 saniye). Nöbetler gözlenebilir.
Evre 3B	Spontan konuşmanın kaybı, anlama yeteneğinin azalması/yok olması. Yatağa bağımlılık, miyoklonik spazmlar, disfaji varlığı.
Evre 4	Miyoklonik spazmlar yoktur. EEG'de düşük voltajlı zemin aktivitesi mevcuttur. Periyodik kompleksler yoktur. Hasta nörovejetatif durumdadır.

### 3.4. EEG

50 hastanın 1'er adet olmak üzere toplam 50 EEG kaydı değerlendirmeye alınmıştır. Tüm EEG kayıtları uyku ve uyanıklık dönemlerini içermiştir. EEG incelemeleri Nihon Kohden Neurofax 9100 model EEG cihazları ile yapılmış olup 18 EEG kanalı kullanılmıştır. EEG tetkiklerinin uygulanması sırasında elektrodlar saçlı deriye uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiştir. Tetkikler sırasında zaman sabitesi 0,3sn, yüksek frekans filtresi 70 Hz'de standardize edilmiştir. Tüm hastalara aralıklı ışık uyararı uygulanmıştır. Kooperasyon

kurulabilen hastalara hiperventilasyon yaptırılmış ve göz açma, göz kapama reaksiyonları incelenmiştir.

### **3.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme**

Hastaların hastalık süreci içerisinde mevcut olan beyin MRG görüntülemelerinden EEG kayıt tarihinin önceki ve sonraki 2 ayı kapsayan dönem içinde yapılmış olanlar dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Lezyon tespit edilmesi halinde lezyonun periventriküler yaygın, fokal veya normal karakterde olup olmadığı kaydedilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışma sonuçları anamnez özellikleri, klinik veriler, görüntüleme sonuçları ve EEG bulgularına göre derlenmiştir. Klinik değerlendirme, BOS verileri ve EEG bulguları ile SSPE tanısı alan 50 hastadan kayıtlanan 50 EEG incelenmiştir. Sonuçların değerlendirmesi hasta ve/veya EEG sayısı temelinde ele alınmıştır.

### 4.1. Cinsiyet ve Yaş Özellikleri

Çalışmamızda yer alan 50 hastanın 38'i (%76) erkek, 12'si (%24) kızdı. Erkek kız oranı 3,1:1 olarak bulunmuştur. Erkek hastaların yaş ortalaması 13,3, kızların 13,6 bulundu.

### 4.2. Başvuru Belirti ve Bulguları

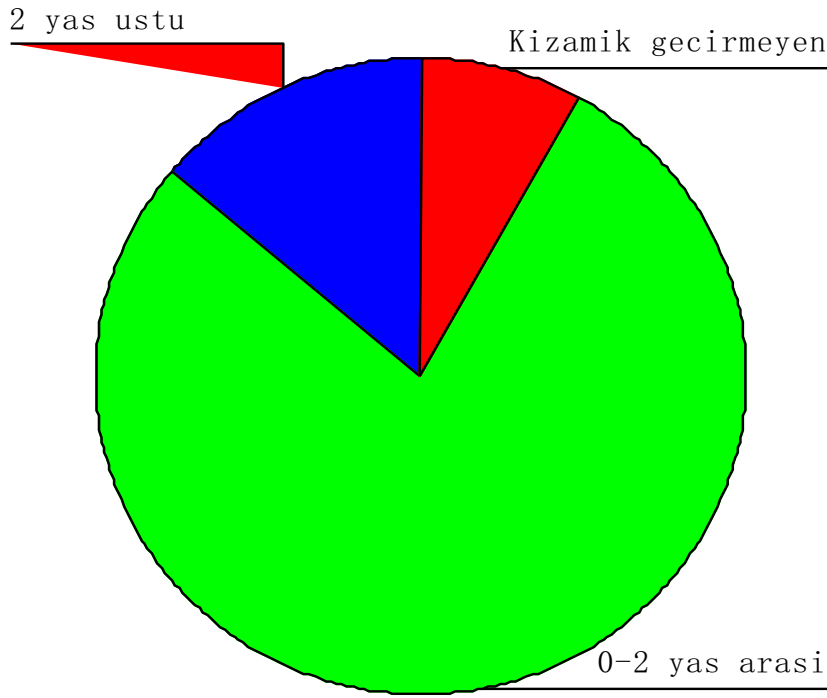
50 vakanın başvuru belirtileri bakımından değerlendirildiğinde 32(%64)'si miyoklonik nöbet, 11(%22)'i mental ve davranış değişikliği, 6(%12)'si jeneralize tonik-klonik nöbet, 1(%2)'i görmede azalma yakınmasıyla başvurmuştu.

**Tablo 3.** Hastaların başvuru belirtileri ve bulgularına göre dağılımı

<b>Klinik Bulgular</b>	<b>Oran (%)</b>
Miyoklonik Nöbet	%64
Mental ve Davranış Değişikliği	%22
Jeneralize Tonik Klonik Nöbet	%12
Görmede Azalma	%2

### 4.3. Kızamık ile Karşılaşma Yaşı

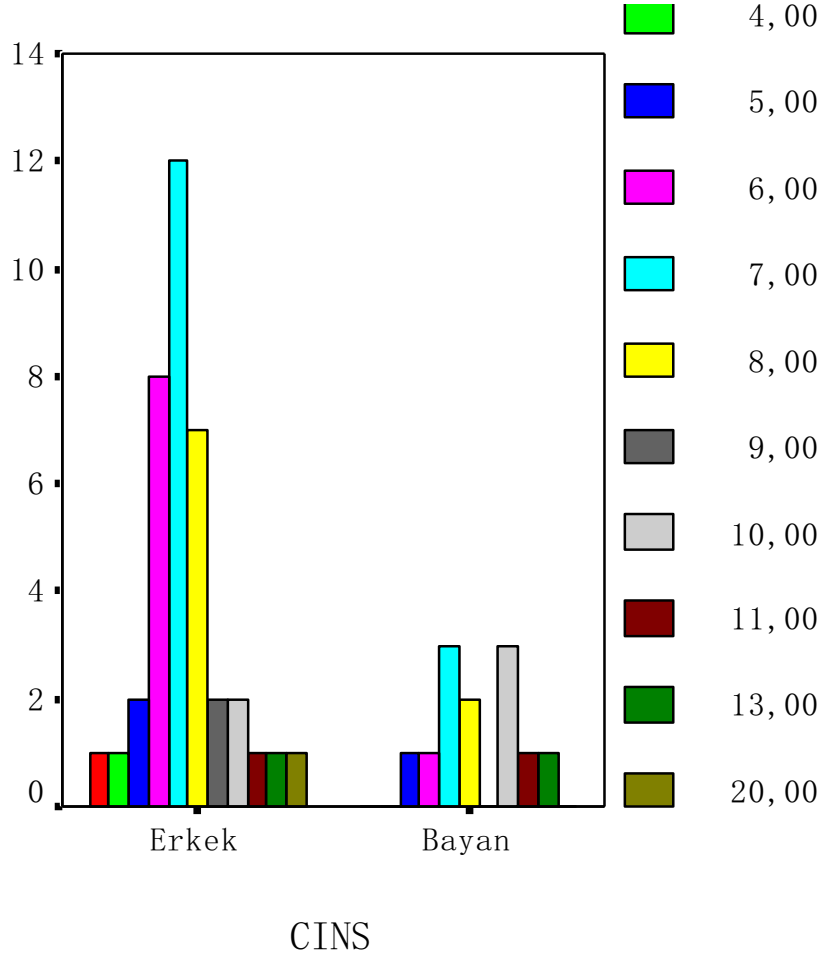
Hastaların özgeçmişleri sorgulandığında 46 hastanın (%92) kızamık geçirdiği, 4 (%8) hastanın kızamık geçirmediği belirlenmiştir. Kızamık ile karşılaşan hastaların 7(%15,2)'si 2 yaş sonrası, 39'u (%84,8) 2 yaş ve öncesi kızamık geçirmiş olmakla beraber ortalama kızamık geçirme yaşı 14,1 ay olarak hesaplanmıştır. En erken kızamık geçirme yaşı ise 2 ay olarak bildirilmiştir.



Şekil 1. 2 yaş öncesi ve sonrası kızamık ile karşılaşma oranı

#### 4.4. SSPE Tanı Yaşı

Ortalama tanı yaşı 7,78 yıl olarak bulundu. En sık tanı yaşı 7 yaş olup vakaların 15 (%30)' ini oluşturmaktadır.



Şekil 2. Cinsiyete göre tanı yaşı dağılımı



#### **4.5. Latend Süre**

50 SSPE tanısı almış vakanın 4 (%8)'ü kızamık geçirmemiş olup kızamık geçirme yaşı ve SSPE başlangıç yaşı bilinen 46 hasta baz alınarak yapılan değerlendirmede latend periyod 30-216 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 77.03 ay olarak bulunmuştur.

#### **4.6. Kızamık aşılması**

42 (%84) hastanın kızamık aşısının olduğu, 8 (%16) hastanın aşısının olmadığı kaydedilmiştir.

#### **4.7. Aşı Öncesi Kızamık Enfeksiyonu Geçirme**

Kızamık aşısı yapılmış 42 vakanın 17(%40,4)'si aşı öncesi kızamık enfeksiyonu geçirmiş olup bunlardan kızamık enfeksiyon sonrası en yakın 2 ay, en uzak ise 10 ay sonra aşı yapılma öyküleri bulunmaktadır.

#### **4.8. EEG Bulguları**

##### **4.8.1. Periyodik Kompleks Varlığı**

Periyodik kompleks EEG kayıtlarının 26'sında (%52) görülmüştür. 24 hastadan elde edilen 24 EEG kaydında uyku ve/veya uyanıklıkta periyodik komplekse rastlanmamıştır.

#### 4.8.2. Fokal Epileptiform Aktiviteler

Fokal epileptiform deşarjlar 10 hastada görölmüş olup bu hastaların hepsinde frontal bölgede tekli diken-yavaş dalga aktiviteler vardı.

#### 4.8.3. Jeneralize Epileptiform Aktiviyeler

11 hastanın EEG kaydında Jeneralize epileptiform aktiviteler izlendi. 8 hastada multi diken-yavaş dalga aktivite, 3 hastada ise tekli diken-yavaş dalga aktivite izlendi.

#### 4.8.4. Fokal ve Jeneralize Epileptiform Aktiviteler

Jeneralize ve fokal epileptiform aktivite birlikteliği görülen 3 hastanın 2'sinde bifronto-temporal tekli diken-yavaş dalga aktivite ile jeneralize multi diken-dalga aktivite birlikteliği, 1'inde ise bifrontal tekli diken- yavaş dalga aktivite ile jeneralize multi diken-yavaş dalga aktivite birlikteliği izlendi.

#### 4.9. Klinik Evreleme

**Tablo 4.** Hastaların klinik evrelere göre dağılımı

Evre	Oran (%)
Evre 1B	3 (%6)
Evre 2A	7 (%14)
Evre 2B	8 (%16)
Evre 3A	6 (%12)
Evre 3B	24 (%48)
Evre 4	2 (%4)

#### **4.10. Beyin MRG Bulguları**

Değerlendirilen 50 beyin MRG'nin 8'i (%16) normal, 42'si (%84) patolojik bulunmuştur. Patolojik bulguların saptandığı 42 beyin MRG'den 40'inde (%95,2) periventriküler, 2'sinde (%4,8) frontal patolojik özellik saptanmıştır.

## 5. İSTATİSTİK

### 5.1. İstatistik Yöntemleri

Hastaların klinik, nörogörüntüleme ve EEG bulguları incelenerek elde edilen veriler Ki-Kare Bağımsızlık Testi ve Crosstab kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür bilgileri ile birlikte değerlendirilerek tartışılmıştır.

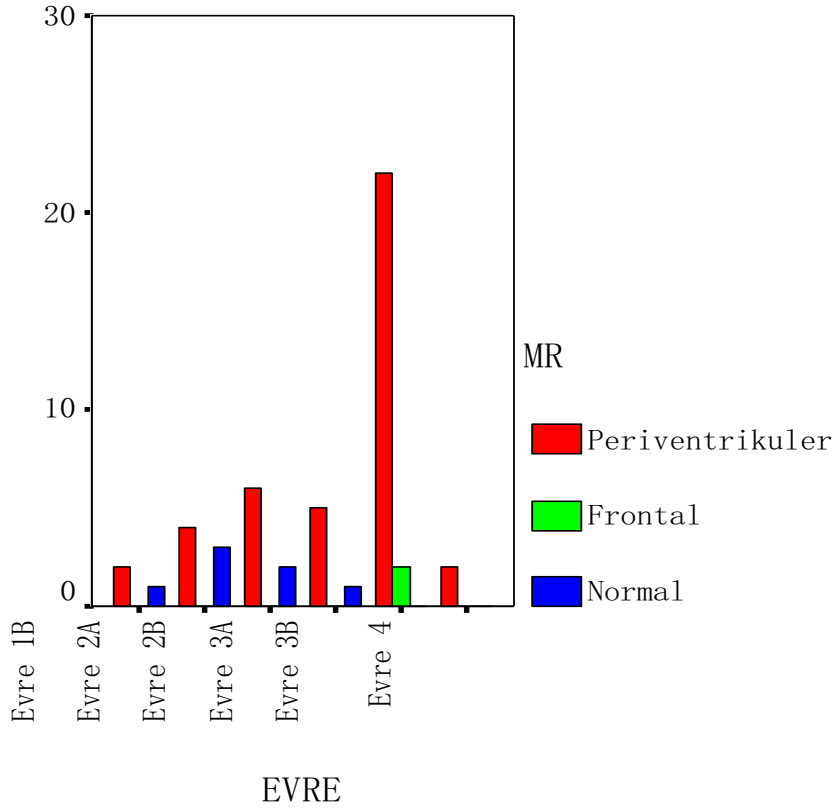
### 5.2. Klinik Evre ve Beyin MRG Arasındaki İlişki

Değerlendirilen 50 kranyal MRG'nin 8'i (%16) normal, 42'si (%84) patolojik bulunmuştur. Patolojik bulguların saptandığı 42 kranyal MRG'den 40'ında (%95,2) periventriküler, 2'sinde (%4,8) frontal patolojik özellik saptanmıştır.

Beyin MRG de periventriküler yaygın hiperintensitelerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 2 (% 5), Evre 2A: 4 (% 10), Evre 2B: 6 (% 15), Evre 3A: 5 (% 12,5), Evre3B: 21 (% 52,5), Evre 4: 2 (% 5).

Beyin MRG de frontal lob hiperintensitelerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 0(% 0), Evre 2A: 0 (% 0), Evre 2B: 0 (% 0), Evre 3A: 0 (% 0), Evre 3B: 2 (% 100), Evre 4: 0 (% 0)

Beyin MRG normal olan hastaların klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 2 (% 25), Evre, 2A: 3 (% 37,5), Evre 2B: 2 (% 25), Evre 3A: 1 (% 12,5), Evre 3B: 0 (% 0), Evre 4: 0 (% 0)



**Şekil 3.** Beyin MRG bulgularının klinik evrelere göre dağılımı

### 5.3. EEG’de Periyodik Kompleks Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi

EEG kayıtlarının 26’sında (%52) periyodik kompleks mevcut iken 24’ünde (%48) periyodik kompleks gözlenmemiştir. Periyodik kompleks varlığı ile klinik evreler arasındaki ilişkiye bakıldığında periyodik komplekslerin klinik evresel dağılımı aşağıdaki şekilde görülmüştür.

Periyodik kompleks saptanan EEG’lerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 1 (% 3,8), Evre 2A: 5 (% 19,2), Evre 2B: 5 (% 19,2), Evre 3A: 4 (% 15,4), Evre 3B: 11 (% 42,3), Evre 4: 0 (% 0)

Periyodik kompleks saptanmayan 24 EEG kaydının klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 2 (%8,3), Evre 2A: 2 (%8,3), Evre 2B: 3 (%12,6), Evre 3A: 2 (%8,3), Evre 3B: 13 (%54,2), Evre 4: 2 (%8,3).

Yapılan istatistik değerlendirmede klinik evre ile periyodik kompleks varlığı arasındaki bu ilişki anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,431$ ).

#### **5.4. EEG’de Fokal Epileptiform Aktivite Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi**

Fokal epileptiform deşarjlar 10 hastada görülmüş olup bu hastaların hepsinde frontal bölgede tekli diken-yavaş dalga aktiviteler vardı.

Fokal epileptiform aktivite saptanan EEG’lerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 1 (% 10), Evre 2A: 1 (% 10), Evre 2B: 2 (% 20), Evre 3A: 1 (% 10), Evre 3B: 4 (% 40) , Evre 4: 1 (%10)

#### **5.5. EEG’de Jeneralize Epileptiform Aktivite Varlığı ve Klinik Evre İlişkisi**

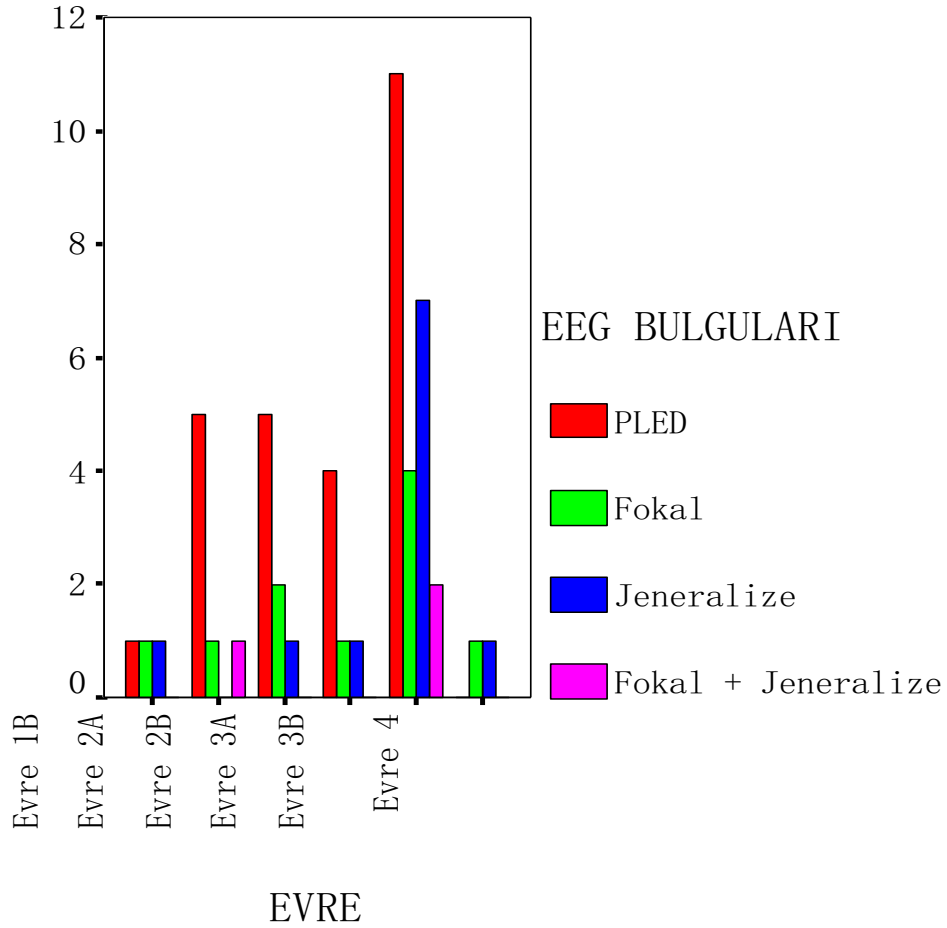
11 hastanın EEG kaydında Jeneralize epileptiform aktiviteler izlendi.8 hastada multi diken-yavaş dalga aktivite, 3 hastada ise tekli diken-yavaş dalga aktivite izlendi.

Jeneralize epileptiform aktivite saptanan EEG’lerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 1 (% 9,1), Evre 2A: 0 (% 0), Evre 2B: 1 (% 9,1), Evre 3A: 1 (%9,1), Evre 3B: 7 (% 63,6) , Evre 4: 1 (%9,1)

## 5.6. EEG’de Jeneralize ve Fokal Epileptiform Aktivite Birlikteliği ve Klinik Evre İlişkisi

11 hastanın EEG kaydında Jeneralize epileptiform aktiviteler izlendi. 8 hastada multi diken-yavaş dalga aktivite, 3 hastada ise tekli diken-yavaş dalga aktivite izlendi.

Jeneralize epileptiform aktivite saptanan EEG’lerin klinik evresel dağılımı: Evre 1B: 0 (% 0), Evre 2A: 1 (% 33,3), Evre 2B: 0 (% 0), Evre 3A: 0 (%0), Evre 3B: 2 (% 66,7) , Evre 4: 0 (%0)



Şekil 4. EEG bulgularının klinik evre ye göre dağılımı

## 6. TARTIŞMA

SSPE kızamık enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici ölümcül bir hastalık olup patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Tanımlanmış olduğu yıllardan bu yana klinik ve epidemiyolojik özelliklerinde değişiklikler izlenebilmektedir. Hastalar genellikle mental kötüleşme ve miyoklonik ataklar ile beraber aylar veya birkaç yıl içerisinde yüksek beyin fonksiyonlarını yitirerek vejetatif tabloya girer (18,10). Hastalığın klinik seyrine paralel olarak beyin dokusunda atrofi ve etkilenen beyaz cevher alanlarında gliosis oluşur (71,72).

SSPE tüm dünyada görülmekle birlikte kızamığın sıkça görüldüğü Asya, Ortadoğu gibi coğrafyalarda daha sık görülmektedir (63). Hastalığın sıklığı yılda 1/1.000.000 olarak bulunmuştur (99). SSPE'nin ırksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği konusunda yapılan çalışmalardan Yalaz ve arkadaşlarının SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildiren çalışması bulunmaktadır (100). İsrail'de yapılan bir araştırmada SSPE'nin Aşkenazi Yahudilerine göre Sefardik Yahudilerinde daha sık olduğu bulunmuştur (14). Buna benzer şekilde, Amerika'da yapılan bir çalışmada SSPE'nin ırksal dağılımının farklı olduğu gösterilmiştir (30). Aynı çalışmada, İspanyol'ların zenci ve beyaz Amerika'lılara göre SSPE'ye daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda vakaların çoğu sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimlerden gelmişlerdir. Bu durumun bu bölgelerde kızamığa karşı bağışıklama oranının düşük buna karşın kızamık enfeksiyonu geçirme oranının oldukça yüksek olması ile ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (63). Çalışmaya aldığımız hastaların aşılama oranı %84 olmasına rağmen aşılama oranının %92,8'inin aşı öncesi kızamık enfeksiyonu geçirmiş olması dikkat çekici bir durumdur. Nitekim hastaların %84,8'inin 2 yaş öncesi kızamık geçirmiş olması, kızamık geçirme yaşının ortalama 14,1 ay olduğu düşünülünce bu durumun konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle (82) veya ülkemizde 12. aydan önce yapılan kızamık aşısına serolojik yanıtın yetersizliği (96), aşılama öncesi subklinik bir kızamık enfeksiyonu geçirme (43) ihtimallerine bağlı olabileceği düşünüldü.



Primer kızamık enfeksiyonu cinsiyetle ilgili bir farklılık göstermemesine rağmen, SSPE erkek çocuklarda daha sık görülür (erkek/kız: 3/1) (18). Dyken bu farkın hormonal faktörlere bağlı olabileceğini bildirmiştir (80). Çalışmamızda erkek/kız oranı 3.1/1 olarak belirlendi. Bu oran literatürde belirtilen 3/1 oranına yakın bulunmuştur.

Miller ve arkadaşlarının 290 vakalık çalışmasında hastaların yarısının iki yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiği tespit edilmiştir (73). Bir yaşından önce kızamık enfeksiyonuna yakalanan çocuklarda ise beş yaş ve üzerinde yakalananlara göre risk 16 kat daha fazladır (4). Scully ve ark. erken yaşlarda geçirilen kızamık enfeksiyonunun SSPE'ye gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (81). Bu durum konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir (82). Çalışmamızda 46 hastanın (%92) kızamık geçirdiği, 4 (%8) hastanın ise kızamık geçirmediği belirlenmiştir. Kızamık geçirmeyen 4 hastadan sadece 1(%25)'inin kızamık aşısı yoktu. Kızamık ile karşılaşan hastaların 7(%15,2)'si 2 yaş sonrası, 39'u (%84,8) 2 yaş ve öncesi kızamık geçirmiş olup. Bu oran Miller ve arkadaşlarının çalışmalarını destekler niteliktedir.

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde, Bojinova ve ark. (74)'nın Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada 40 hastadan 38'inin aşı olmadığını ve erken dönemde (ortalama 16 aylık iken) kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Ergüven ve ark. (66) 19 hastadan 11'inin aşılandığını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (11) 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Miller ve ark. (13)'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 enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Kuyucu ve arkadaşlarının (77) 200 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada yaşları 11-24 ay arasında olan ve 9. ayda aşı yapılmış çocuklarda seropozitiflik %71,5 olarak tespit edilmiştir. Metintaş ve arkadaşları (97) Eskişehir'de yaptıkları bir çalışmada 9-11 aylarda aşılanmış 31 çocukta aşı sonrası seropozitifliği %61,3 olarak saptamışlardır. Ülkemizde 12. aydan önce yapılan kızamık aşısına serolojik yanıt yetersiz gibi görünmektedir (96). Aşı başarısızlığının sebepleri kızamık virüsünün genetik değişikliği veya hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de olabilir. Maternal antikörlerin 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 (95). Her şeye rağmen aşılama kızamık enfeksiyonundan ve SSPE'den korunmada en önemli yoldur. Bizim çalışmamızda ise 50 hastadan 42'sinde (%84) kızamık aşısı yapılma öyküsü olup bunlardan 39(%92,8)'unun kızamık enfeksiyonu geçirdiği tespit edildi. 8 SSPE hastasının ise kızamık aşılama öyküsü olmayıp bunlardan 7(%87,5)'sinin kızamık enfeksiyonu geçirdiği tespit edildi. Kızamık aşısı yapılmış 42 vakanın 17(%40,4)'si aşı öncesi kızamık enfeksiyonu geçirmiş olup bunlardan kızamık enfeksiyon sonrası en yakın 2 ay, en uzak ise 10 ay sonra aşı vurulma öyküleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmadıkları ve doğal kızamık enfeksiyonu geçirdikleri saptanırken gerek bizim verilerimiz gerekse diğer çalışmalarda (11, 66, 68) saptandığı şekilde ülkemizdeki SSPE vakalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmalarına rağmen kızamık enfeksiyonu geçirdikleri dikkat çekmektedir. Aşılama çocuklarda SSPE hastalığının görülmesi herhangi bir nedenle aşı etkinliğinin yetersiz olmasına veya bu olguların aşılama öncesi subklinik bir kızamık enfeksiyonu geçirme ihtimaline bağlı olabilir (43). Zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair ise herhangi bir kanıt yoktur (75-77). Yapılan genetik incelemeler bize kızamık aşı virüsünün SSPE'ye yol açmadığını göstermektedir. Kızamık öyküsü olmayan, kızamık aşısı ile aşılama SSPE vakalarından elde edilen kızamık virüs sekanslarının analizi bunların yabancı tip genoma ait olduklarını göstermiş olup bu bulgular hastaların subklinik olarak kızamık enfeksiyonunu geçirdiklerini yansıtmaktadır (79).

Hastalık tanı yaşı ortalama 7,78 yıl olarak bulundu. En sık tanı yaşı 7 yaş olup vakaların 15 (%30)'ini oluşturmaktadır. Latent periyod 30-216 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 77.03 ay olarak bulunmuştur. Farklı çalışmalarda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 7,5-12,5 yaş, kızamık enfeksiyonu sonrası latent periyod ortalaması ise 6,2-9,7 yıl arasında saptanmıştır (61,69).

SSPE' de ilk yakınmalar miyoklonik nöbet, mental kötüleşme, davranış değişikliği, konuşma bozukluğu veya görme bozukluğu biçiminde olabilir. Bojinova ve ark. 40 SSPE vakasında ilk bulgu olarak %35'inde mental kötüleşme, %29'unda ekstrapiramidal hiperkinesi, %15'inde epileptik nöbet, %10'unda hemiparezi ve %10'unda görme bozukluğu bildirilmiştir (98). Kissani ve ark. 70 SSPE vakasının 2/3'ünde hastalığın ilk

yılında vakaların %86' sında parsiyel nöbetler ve %43'ünde jeneralize tonik klonik nöbetler olmak üzere epileptik nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir (73). Nunes ve ark. 48 SSPE vakasının 22' sinde ilk semptom miyoklonus veya tonik-klonik nöbet ve 7'sinde davranış bozukluğu olarak bildirilmiştir (83). Hergüner ve ark. 16 SSPE hastasının 7 (%43,7)'sinde ilk bulgu miyoklonik/atonik nöbet, 2 hastada miyoklonik/atonik nöbet ile birlikte jeneralize tonik klonik nöbet 9 hastada denge bozukluğu ile birlikte davranış ve konuşma bozukluğu olarak bildirilmiştir (94). Öztürk ve ark. ilk bulgu olarak %50 vakada davranış değişikliği, %30 vakada miyokloni/toni ve daha az oranda ise görsel bozukluklar ve jeneralize tonik klonik nöbet olarak bildirilmiştir (61). Çalışmamızda ilk yakınma olarak 50 vakanın 32(%64)' si miyoklonik nöbet, 11(%22)' i mental ve davranış değişikliği, 6(%12)' sı jeneralize tonik-klonik nöbet, 1(%2)' i görmede azalma yakınmasıyla başvurmuştu. Literatürde başvuru yakınmaları farklılıklar göstermekte olup bu farklılıkların davranış değişikliği ve mental kötüleşmenin aileler tarafından yeterince fark edilmediği ve yakınma olarak belirtilmediğine bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmaya aldığımız hastalar başvuru sırasındaki SSPE' nin klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde 50 hastanın 3 (%6)' ü Evre 1B, 7 (%14)' si Evre 2A, 8 (%16)'i Evre 2B, 6 (%12)'sı Evre 3A, 24 (%48)'ü Evre 3B, 2 (%4)'si Evre 4 de tanı almıştır. Nunes ve ark. serisinde, SSPE'li vakaların %49'unun Evre III'te tanı aldığı bildirilmiştir (83). Yazarlar bu durumu SSPE'nin diğer nörodejeneratif hastalıklar ile karışmasına bağlı olarak geç tanı almasına ve erken aşamada davranış değişiklikleri gibi şikayetlerin genellikle gözden kaçmasına bağlamışlardır. Çalışmamızda vakaların %49' unun evre 3B' de tanı almış olması diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

SSPE'de radyolojik bulgular tanıya yardımcı önemli laboratuvar bulguları arasındadır. Bununla birlikte radyolojik değişiklikler ile klinik bulgular arasında güçlü bir ilişki yoktur. Hastalığın geç evrelerinde olan bazı hastalarda MRG normal bulunabilmekte, bazı SSPE vakalarında ise MRG bulgularında değişiklik olmaksızın klinik bulgularda ağırlaşma gözlenebilmektedir (29). Brismar ve ark. SSPE'nin önce oksipital korteksi etkilediğini, daha sonra ilerleyerek frontal korteks ardından subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kordu tuttuğunu bildirmektedir (29). Tuncay ve ark. hastalığın erken lezyonları olarak başlıca gri cevher ve subkortikal beyaz cevheri tutan asimetric, serebral hemisferlerin posterior kısımlarına doğru uzanan sinyal intensite artış alanları, daha sonraki evrelerde ise derin beyaz

cevherde sinyal değişikleri ve ağır serebral atrofi olarak bildirilmişlerdir (59). Brismar ve ark. beyaz cevher değişikleri ve atrofinin derecesine bağlı olarak SSPE'nin görüntüleme bulgularını evrelere ayırmışlardır. Bu çalışmada 44 vakanın yaklaşık %75'inde beyaz cevher değişiklikleri saptanmış, klinik Evre ile MRG değişiklikleri arasında oldukça zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Evre III ve Evre IV'te olan bazı hastalarda normal MRG bulguları görülmüş, buna karşın erken evrede olan bazı hastalarda ciddi MRG bulguları görülmüştür (29). Söz konusu çalışmada hastalığın Evre I ve Evre II de yapılan beyin MRG incelemesinde gri cevher normal bulunmuştur. Buna karşın Gascon Evre IIIB veya Evre IV'e kadar izlenen 23 hastanın 8'inde beyin MRG de gri cevher tutulumu gösteren sinyal intensite değişiklikleri saptanmıştır (29). Bu çalışmada gri cevher lezyonları, beyaz cevher değişikleri veya atrofinin ağırlığı ile ilişkisiz bulunmuştur. Anlar ve ark. 26 SSPE hastasında yapılan 32 MRG incelemesinde; periventriküller beyaz cevher tutulumu en sık görülen tutulum olarak bildirilmiş (60). Yukarda söz edilen SSPE de beyin MRG incelemesini konu alan çalışmaların sonuçları şöylece özetlenebilir; SSPE de beyin MRG özellikle erken evrelerde normal bulunabilir, beyin MRG de görülen başlıca bulgular multifokal derin beyaz beyaz cevher değişiklikleri kortiko-subkortikal fokal tutulum ve beyin atrofisidir, Beyin MRG bulguları ile hastanın klinik evresi arasında güçlü bir korelasyon yoktur. Çalışmamızda MRG bulguları; değerlendirilen 50 kranyal MRG'nin 8'i (%16) normal, 42'si (%84) patolojik bulunmuştur. Patolojik bulguların saptandığı 42 kranyal MRG'den 40'ında (%95,2) periventriküler, 2'sinde (%4,8) frontal patolojik özellik saptanmıştır. Kranial MRG'de periventriküler yaygın hiperintensitelerin klinik evresel dağılımı; Evre 1B: 2 (% 5), Evre 2A: 4 (% 10), Evre 2B: 6 (% 15),Evre 3A: 5 (% 12,5),Evre3B: 21 (% 52,5) , Evre 4: 2 (% 5). Kranial mrg de frontal lob hiperintensitelerin klinik evresel dağılımı; Evre 1B: 0(% 0) ,Evre 2A: 0 (% 0), Evre 2B: 0 (% 0), Evre 3A: 0 (% 0), Evre 3B: 2 (% 100) , Evre 4: 0 (% 0). Kranial MRG'si normal olan hastaların klinik evresel dağılımı; Evre 1B: 2 (% 25), Evre, 2A: 3 ( % 37,5), Evre 2B: 2 (% 25), Evre 3A: 1 (% 12,5), Evre 3B: 0 (% 0), Evre 4: 0 (% 0) olarak bulunmuştur. Öztürk ve ark. SSPE vakalarında periventriküller beyaz cevher tutulumu ile kortikal tutulumun eşit oranda olduğunu, Anlar ve ark. periventriküller beyaz cevher tutulumunun, Tuncay ve ark. asimetrik kortikal ve subkortikal tutulumun, Brismar ve ark. subkortikal beyaz cevher tutulumunun en sık görüldüğünü bildirilmişlerdir (22,29,82,83). Yapılan diğer çalışmalar ve çalışmamızdaki veriler Evre ile MRG değişiklikleri arasında oldukça zayıf bir korelasyon

olduğunu göstermektedir. Hastalığın ileri evresinde bile MRG'nin normal bulunabileceği gibi Evre I-II de ağır serebral patolojilerin saptanması mümkündür.

EEG bulguları SSPE tanısının konulmasında büyük katkı sağlamaktadır. Hastalığın başlangıcında EEG normal olabildiği gibi özgün olmayan anormallikler de gösterebilir (88,89). Hastalığın tipik EEG bulgusu miyoklonus ile birlikte görülür ve bilateral, simetrik, senkron, yüksek voltajlı (200-500 Mv), polifazik, stereotipik delta börtleridir (4,36). Hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki zaman aralığı giderek kısalır (53). EEG çekimi sırasında İV diazepam verilmesi uyanık EEG kaydı sırasında periyodik komplekslerin ortaya çıkmasına yardım edebilir (4). PLED ile yapılan çalışmalarda etiyolojik nedenler olarak yeni veya yakın zamanlı serebrovasküler hastalık, metabolik bozukluk, anoksik ensefalopati, ensefalit, menenjit, primer ve metastatik tümör, kafa travması, intraserebral hemoraji, subaraknoid kanama, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, migren, aminofilin entoksikasyonu, multipl skleroz tespit edilmiştir (91,92). Yapılan çalışmalarda da gözlemlendiği üzere PLED daha ziyade metabolik ve akut serebral hadiselerle ilişkili geçici bir EEG görünümü olarak hastalığa özgü bir nitelik taşımamaktadır. Ancak SSPE ve CJH gibi nörodejeneratif hastalıklarda da gözlenmesi nöronların edinmiş oldukları fonksiyonel bozukluğu devam ettirdiklerini düşündürmektedir.

SSPE'de hastalığın evresi ilerledikçe EEG'de zemin aktivitesi bozulmakla beraber genel olarak periyodik komplekslerin hastalığın terminal dönemine kadar sürdüğü kabul edilmektedir (93). Hastalığın geç döneminde disorganize, yüksek amplitüdü, gelişigüzel ve yavaş zemin aktivitesi dikkat çeker. Terminal dönemde EEG aktivitesi düzensizleşir ve periyodik kompleksler kaybolur. Periyodik komplekslerin haftalar gibi kısa süreli dönemlerde kaybolup yeniden ortaya çıktığı da bildirilmiştir (86,93). Bu nedenle periyodik komplekslerin kaybolmaları her zaman terminal evreyi düşündürmemelidir. Çalışmamızda Periyodik kompleks EEG kayıtlarının 26'sinde (%52) görülmüştür. Periyodik kompleks saptanan EEG'lerin klinik evresel dağılımı; Evre 1B: 1 (% 3,8), Evre 2A: 5 (% 19,2), Evre 2B: 5 (% 19,2), Evre 3A: 4 (% 15,4), Evre 3B: 11 (% 42,3) , Evre 4: 0 (% 0) olarak kaydedilmiştir. 24 hastadan elde edilen EEG kayıtlarında uyku ve/veya uyanıklıkta periyodik komplekse rastlanmamıştır. Çalışmamızda EEG kayıtlarında saptanan periyodik komplekslerin hastalığın erken evrelerinden itibaren, hemen hemen her evrede görülebileceği tespit edildi. Bu ilişki istatistik olarak da anlamlı bulunmamıştır.

EEG kayıtlarında periyodik kompleksten bağımsız olarak fokal/multifokal dikenlerin, jeneralize veya ünilateral epileptojenik deşarjların varlığından bahsedilmektedir (86-88). SSPE vakalarında frontal ritmik delta aktivitesi, frontal fokal deşarjlar, multifokal paroksizmal yüksek amplitüdü yavaş dalgalar, periyodik jeneralize hızlı dalga börtleri, uykuda diffüz alfa dalgaları bisinkron oksipital dikenler, diken dalga deşarjları şeklinde atipik EEG bulguları bildirilmiştir (45,89,90). Çalışmamızda atipik EEG bulguları olarak; 10 (%20) vakada fokal EEG anormalliği izlendi. Fokal EEG anormalliği saptanan 10 hastanın hepsinde frontal bölgede tekli diken-dalga aktiviteler izlendi. 11 (%22) hastanın EEG kaydında Jeneralize epileptiform aktiviteler izlendi. Jeneralize epileptiform aktiviteler izlenen 11 hastanın 8(%16) 'inde multi diken-yavaş dalga aktivite, 3 (%6) hastada ise tekli diken-yavaş dalga aktivite izlendi. Jeneralize ve fokal epileptiform aktivite birlikteliği görülen 3 (%6) hastanın 2 (%4)'sinde bifronto-temporal tekli diken-yavaş dalga aktivite ile jeneralize multi diken-dalga aktivite birlikteliği, 1 (%2)' inde ise bifrontal tekli diken- yavaş dalga aktivite ile jeneralize multi diken-yavaş dalga aktivite birlikteliği izlendi. Bu bulgular SSPE'de tipik olmayan EEG anormalliklerinin sıkça görülebildiğini bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen verilerle tipik olmayan EEG bulgularının tanı güçlülüğüne hatta yanlış tanıya götürebileceği ve hastalığın tipik olmayan EEG bulgularının bilinmesinin tanısal yönden büyük önem taşıyacağı vurgulanmak istendi.

## 7. SONUÇ

SSPE hastalığının tipik ve atipik EEG bulgularının morfoloji ve sıklığını irdelemek amacıyla retrospektif olarak yapılmış olan bu çalışmada klinik özellikleri, EEG ve BOS bulguları ile SSPE tanısı almış olan 50 hasta ve bu hastalardan kayıtlanan 50 EEG kaydı değerlendirilmiştir.

### 7.1. Demografik Veriler

Kızamık geçirme yaşının ortalama 14,1 ay olduğu ve hastaların %84,8' inin 2 yaş öncesi kızamık ile karşılaşmış olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda erkek kız oranı 3,1:1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda elde edilen demografik verilerin bugüne kadar yayınlanmış olan çalışmalar ile uyumluluk içinde olduğu gözlenmiştir.

### 7.2. Klinik

Yapılan çalışmalarda başvuru bulgularının farklılık gösterdiği 50 SSPE' tanılı hastanın 32(%64)' si miyoklonik nöbet, 11(%22)' i mental ve davranış değişikliği, 6(%12)' sı jeneralize tonik-klonik nöbet, 1(%2)' i görmede azalma yakınmasıyla başvurmuştu.

### 7.3. EEG Bulguları

Olguların EEG verileri topluca değerlendirildiğinde, SSPE'li olgularda literatürde iyi bilinen periyodik komplekslerin dışında, bazıları hastalığın klinik evresi ile kısmen ilişkili, bazıları ise bu parametrelerden bağımsız gibi görünen çok çeşitli bioelektrik anomalilerin varlığından söz edebiliriz. Periyodik komplekslerin varlığı EEG'nin SSPE için çok önemli bir tanı kriterini oluşturmasına rağmen, bu komplekslerin bazı EEG'lerde iyi biçimlenmemiş olmaları ya da hiç görülmemeleri veya EEG'de epileptojenik değişikliklerin ön planda olmaları gibi durumlarda, hastalığın tanısı zorlaşabilir. SSPE' de bugün için tedavi olanakları

açısından iyimser bir durum söz konusu değilse de, hastanın farklı tanılara yönelik gereksiz araştırma ve tedavi denemelerine maruz kalmaması, sağlanacak tıbbi ve psikolojik desteğin bir an önce başlatılabilmesi ve ailenin doğru bilgilendirilmesi açısından, bu hastalıkta da erken tanının yeri ve değeri tartışılmaz. Çalışmamızın verileri EEG'nin SSPE tanısında çok değerli bir araştırma yöntemi olmasına rağmen, bazı durumlarda ayırıcı tanıyı zorunlu kılacak bulgularla da karşılaşabileceğimizi göstermektedir.



## 8. KAYNAKLAR

- 1- Aicardi J, Bax M, Gillberg C, Ogier H. Diseases of the Nervous System in Childhood (2nd ed). London: Mac Keith Press, 1998; 32-67.
- 2- Tomoda A, Miike T, Miyagawa S, Negi A, Takeshima. Subacute sclerosing panencephalitis and chorioretinitis. *Brain Dev* 1997; 19: 55-7.
- 3- Jahnel M. Subacute sclerosing panencephalitis presenting initially as schizophrenic psychosis in a 19-year old man. *Psychiatr Prax* 2003; 30: 70-2.
- 4- Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002; 78: 63-70
- 5- Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 1969;221:974-5.
- 6- 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: 312-20.
- 7- 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: 176-80
- 8- Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol,* 2006; 6: 269-76
- 9- Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbaşak Ş, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection .* 2001; 29: 192-5
- 10- Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol,* 1996; 3: 260-9.
- 11- Yılmaz D, Aydın OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: Is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006; 28: 649-652.
- 12- Halsey NA, Modlin JF, Gascon JT, et al. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1980;111:415–24.
- 13- 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.
- 14- Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta Neurol Scand* 1998;98: 49–54.
- 15- Modlin JR, Halsey NA, Eddins DL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979;94: 231–6.
- 16- Onal, AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yılmaz G, Demirbilek V, Yentur SP, et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in İstanbul. *Brain and Development,* 2006; 28: 183-9
- 17- Aaby P, Bukh J, Lisse IM, et al. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: age and sex-dependent host reactions or intensive exposure. *Rev Infect Dis* 1984;6: 239–50.

- 18- Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol*. 2008 Oct.14 1439-52(Online)
- 19- Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. *Brain* 1950;73: 141–66
- 20- Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res*. 2005;111:132-47. Review
- 21- Katz M. Clinical spectrum of measles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;191:1–12.
- 22- Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Research Bulletin*,1997; 44 (3): 213-20
- 23- Yentür SP, Direskeneli GS ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatr* 2006; 1: 21-5
- 24- Baczko K, Lampe J, Liebert UG et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology* 1993; 197: 188-95.
- 25- Saruhan-Direskeneli G, Gurses C, Demirbilek V, et al. Elevated interleukin-12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine* 2005; 32: 104-10.
- 26- Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine* 2006; 33: 17-20.
- 27- Tasdemir N, Ece A, Tekes S, Dikici S, Günes 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: 445-8.
- 28- Allen IV, McQuaid S, McMahon J, et al. 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: 471–80.
- 29- Brismar J, G. Ascon, K. Vult von Steyern, S. Bohlega. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MR. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17: 761-2.
- 30- Ohya T, Martinez A, Jabbour J, Lemni H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974;24: 411-7.
- 31- Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, et al. Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis withneurofibrillary tangles. *Neurosci Lett* 1995;194:133–5.
- 32- Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1991; 41: 1639–42.

- 33- 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.
- 34- Jabbour J. T, Garcia J. H, Lemmi H, Ragland J, Duenas DA, Sever JL. (1969). Subacute sclerosing panencephalitis. *JAMA*, 207(12): 2248-54
- 35- Dyken, P. R. Neuroprogressive disease of postinfectious origin: a review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 2001; 7: 217-25
- 36- Dyken, P. R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology Clinics*, 1985; 3: 179-96
- 37- Nihei K, Kamoshita S, Mizutani H, Kitayama T, Nishimura H. (1977). Atypical subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neuropath*, 38: 163-6
- 38- PeBentino R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literature review. *Clinical Pediatrics*, March, 1997; 36(3): 149-54
- 39- Honarmand S, Glaser CA, Chow E, Sejvar JJ, Preas CP, Cosentino GC. et al. . Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology*, 2004; 63: 1489-93
- 40- Marjanovic BD, Stojanov LM, Zamurović DR, Pasić SS, Kravljanac RM, Djordjević MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol*, 2003; 29: 63-5
- 41- Simmonds MK, Brown DW, G, Jin, L. Measles virus load may reflect SSPE disease progression. *Virology Journal*, 2006 3: 49-57
- 42- Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *Journal of Neurological Sciences*, 1998 154: 83-8
- 43- Şimşek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) associated with congenital measles infection. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2005 47: 58-62
- 44- Dimova P, Bojinova Y. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset; Clinical, computed tomographic and magnetic resonance imaging correlations *J Child Neurol* 2000; 15; 258-60
- 45- Yakub BA. Subacute sclerosing panencephalitis(SSPE): early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci* 1996; 139: 227-34.
- 46- Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I. Et al. Combined oral isopronosine-intraventricular  $\alpha$ -interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Bain and Development*, 1993; 15(5): 346-55
- 47- Risk WS, Haddad FS, Chemali R. Substantial spontaneous long-term improvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*, 1978; 35; 494-502

- 48- Mehta PD, Kane A, Thormer M. Quantification of measles virus specific immunoglobulins in serum, CSF and brain extract from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Immunol* 1977;118:2254–61.
- 49- Tourtellote WW, Ma BI, Brandes DB, et al. Quantification of de novo central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann Neurol* 1981;9: 551–6.
- 50- Reiber H, Lange P. Quantification of virus specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37: 1153-60.
- 51- Salmi AA, Norrby E, Panelius M. Identification of different measles virus specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Infection and Immunity* 1972;6: 248–54.
- 52- Abdelnoor AM, Dhip-Jalbut SS, Haddad FS. Different virus antibodies in serum and cerebro-spinal fluid of patients suffering from subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 1982; 2: 27–34.
- 53- Kuroiwa Y, Celesia G. Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch Neurol* 1980;37: 15–20.
- 54- Chatrian GE, Shaw, CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1964; 17: 177-93
- 55- Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1990; 7(2): 249-67
- 56- Fenyö E, Hasznos T. Periodic EEG complexes in subacute panencephalitis: reactivity, response to drugs and respiratory relationships. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1964; 16: 446-58
- 57- Raroque HG, Purdy P. Lesion localization in periodic lateralized epileptiform discharges: gray or white matter. *Epilepsia*, 1995; 36(1): 58-62
- 58- Modi G, Campbell H, Bill P. Subacute sclerosing panencephalitis. Changes on CT scan during acute relapse. *Neuroradiology*, 1989; 31: 433-4
- 59-Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996; 38: 636–40.
- 60- Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996; 47: 1278-83.
- 61- 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: 25-9.
- 62- Aydin K, Okur O, Tatli B, Sarwar SG, Ozturk C, Dilber C. Reduced gray matter volume in the frontotemporal cortex of patients with early subacute sclerosing panencephalitis.

Department of Neuroradiology , Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey. *AJNR Am J Neuroradiology* 2009; 30: 271-275.

63-Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. *Arch Neurol* 1979;56: 610–14.

64-Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, et al. A 35-year old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet* 1998;351:1926-7.

65- 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: 62-4.

66- Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Öcal S ve ark. Subakut sklerozan panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi*.2006; 20: 20-2.

67- Gökçil Z, Odabasi Z, Aksu A, et al. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998;9: 43–8.

68- 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: 984-8.

69- Miller C, Andrews N, Rush M, Munro H, Jin L, Miller E. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002. *Arch Dis Child*,2004;89: 1145-8

70- Campbell C, Levin S, Humphreys P, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian paediatric surveillance program and review of the literature. *BMC Pediatrics* 2005;15: 5-47.

71-Esiri MM, Kennedy PGE. Virus disease. *Greenfield's Neuropathology*. Ed. Adams JH, DuchenLW. 6th edition. London, Sydney, Auckland, Arnold 1997;Vol II 39-42.

72-Budka H. Viral Infections (Ch 8). *Neuro-pathology the Diagnostic Approach*. Ed: Garcia JH. 1st edition. St Louis, Baltimore: Mosby 1997;353-78.

73- Kissani N, Ouzzani R, Belaidi H, Ouahabi H, Chkili T. Epileptic seizures and epilepsy in subacute sclerosing panencephalitis (report of 30 cases) *Neurophysiol Clin* 2001;31: 398-405.

74- 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.

75- 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; 192:1686-93.

76- Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain Dev*. 2006; 28: 447-52.

77- Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection*. 1996; 24: 156-8.

- 78- Kocabaş Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut sklerozan panensefalitli olguların değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni 2004; 11: 7-10.
- 79- Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR. et al. (2005). Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. The Journal of Infectious Diseases, 192: 1686-1693 sefalitli olguların değerlendirilmesi. Ege Pediatri Bülteni. 2004; 11: 7-10.
- 80- Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. In :Duckett S.(Ed) Pediatric Neuropathology. Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403-22.
- 81-Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al: Weekly clinicopathological exercises case 15. N Engl J Med 1998; 338: 1448-1456
- 82- Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. Pediatr Neurol. 1989; 5: 339-341 8;338:1448-56.
- 83- Nunes ML, da-Costa JC, Stancher VM, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Clinical Aspects and Prognosis. The Brazilian Registry. Arg Neuropsiquiatr 1999;57(2-A):176-81.
- 84- Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. Turk J Pediatr. 1988; 30: 85-92.
- 85- Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. CNS Drugs. 1997; 2: 111-20.
- 86- Cobb W. (1966). The periodic events of subacute sclerosing leucoencephalitis. Electroenceph. Clin. Neurophysiol, 21: 278-94
- 87- Salehi HR, Delgado E, Wolf SM, McGoldrick PE, Moshé SL. (2005). Subacute sclerosing panencephalitis with atypical features. Pediatr Neurol, 33: 280-2
- 88- Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, Jayasree S, Ravi V, Vijayan J.et al. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. Clin Neurophy, 2007;118 (9): 1947-54
- 89-Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. clinical Neurophysiology 116 (2005) 1762- 7
- 90-Tung SL, Yen DJ, Yiu CH, Chen SJ, Su MS. Unusual electroencephalographic findings in subacute sclerosing panencephalitis: a case report. Brain Dev. 1997; 19(3):222-5.
- 91- García-Morales, I, García MT, Galán-Dávila L, Gómez-Escalonilla, C.Saiz-Díaz R, Martínez-Salio A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges. Journal of Clinical Neurophysiology, 2002;19(2):172-7
- 92- Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus. Journal of Clinical Neurophysiology, 1989; 6(2): 159-72

- 93- Markand ON, Panszi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*, 1975;32: 719-26
- 94- M. Özlem Hergüner, Şakir Altunbaşak, Vildan Baytok, Mürüvet Elkay, Subakut sklerozan panensefalit: klinik ve epidemiyolojik inceleme *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46: 98-102
- 95- 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: 202-13.
- 96- Guris D, Bayazit Y, Özdemir U, et al. Measles epidemiology and elimination strategies in Turkey. *J Infect Dis* 2003; 187: 230-4.
- 97- Metintas S, Etiz S, Akgun Y, et al. A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskisehir in Turkey. *Public Health* 1997; 111: 373-6.
- 98- Veneta Bojinovaa, Petia Dimovaa, Liliana Belopitovaa, Subacute Sclerosing Panencephalitis in Bulgaria (1978-2002) *European Journal of pediatric Neurology* (2004) 8, 89-94
- 99- Graves MC: Subacute Sclerosing Panencephalitis. Symposium on neurovirology. *Neurol Clin* 1994;2: 267-80.
- 100- Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: Epidemiological features. *J Trop Pediatr* 1988; 34: 301-5.

## 8.EKLER

Ek1. SSPE hastalarında EEG de Klasik Periyodik Kompleks varlığı

