

**T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ HASTALARDA  
MR SPEKTROSKOPİ GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
KLİNİK BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Berna KIRHAN**

**DANIŞMANLAR**

**Prof. Dr. Akın İŞCAN  
Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından ..... proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA  
2012**

## TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimimde her konuda yardımlarını gördüğüm, bana her zaman desteklerini, sabır, içtenlik ve titizlikle sürdüren, danışman hocalarım Prof. Dr. Akın İŞCAN ve Yrd. Doç. Dr. Mahmut ABUHANDAN' a saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden her türlü destek ve yardımı gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Ali ATAŞ, Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Doç. Dr. Kabil SHERMATOV, Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN' a,

Klinikteki çalışmalarımnda yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Pediatri kliniği asistanlarına, hemşirelerine ve personeline,

Çalışmamda emeği bulunan ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE, Yrd. Doç. Dr. Turgay ULAŞ ve Uzm. Dr. Mustafa ÇALIK' a,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili aileme,

Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim İdris ve varlığı ile hayatımıza hayat katan oğlumuz Ömer Mert'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Berna KIRHAN**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Özet	ix
Abstract	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Subakut Sklerozan Panensefalit	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	4
2.1.4. Patoloji	8
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Tanı	12
2.1.6.1. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)	13
2.1.6.2. Elektroensefalografi (EEG)	14
2.1.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	16
2.1.6.3.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)	16
2.1.6.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	17
2.1.6.3.3. Beyin Biyopsisi	19
2.1.7. Erişkin Dönemde SSPE	19
2.1.8. Gebelikte SSPE	19
2.1.9. Tedavi	20
2.1.9.1. İsoiprinosin (ISP)	20
2.1.9.2. İnterferon- alfa ( IFN -α )	21
2.1.9.3. Ribavirin	23
2.1.9.4. SSPE’de kullanılan diğer ilaçlar	24
2.1.9.5. Semptomatik tedavi	24
2.1.10. Prognoz	24

2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)	25
2.2.1. MRS İle İncelenen Metabolitler	28
2.2.1.1. N-Asetil Aspartat (NAA)	30
2.2.1.2. Kolin (Cho)	30
2.2.1.3. Kreatin (Cr)	30
2.2.1.4. Laktat (Lac)	30
2.2.1.5. Myoinositol (Ins)	31
2.2.1.6. Glutamat ve Glutamin (Glx)	31
2.2.1.7. Alanin (Ala)	31
2.2.1.8. Lipidler (Lip)	32
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Risk ve Haddad Evrelemesi	33
3.2. Nörolojik Dizabilite İndeksi	33
3.3. BOS ve Serum Kızamık Antikorları	36
3.4. Magnetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) Görüntülemesi	36
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇLAR	59
7. EKLER	60
8. KAYNAKLAR	65

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> SSPE’de görülen tipik EEG kayıt örneği	15
<b>Şekil 2.</b> H- MRS’ de metabolitleri gösteren spektrum	29
<b>Şekil 3.</b> SSPE vakalarının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü	38
<b>Şekil 4.</b> SSPE vakalarının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü	39
<b>Şekil 5.</b> POBC’ deki NAA/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği	46
<b>Şekil 6.</b> POBC’ deki Cho/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği	47
<b>Şekil 7.</b> FSBC deki Cho/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği	47
<b>Şekil 8.</b> FSBC’ deki NAA/Cr ile NDİ skoru arasındaki korelasyon grafiği	48
<b>Şekil 9.</b> Kontrol vakasında multivoksel yerleşimi	60
<b>Şekil 10 .</b> Kontrol vakasında metabolitleri gösteren spektrum	60
<b>Şekil 11.</b> Kontrol vakasında metabolit imajı haritası	61
<b>Şekil 12.</b> Evre II SSPE vakasında multivoksel yerleşimi	61
<b>Şekil 13.</b> Evre II SSPE vakasında metabolit piklerini gösteren spektrum	62
<b>Şekil 14.</b> Evre II SSPE vakasında metabolit imajı haritası	62
<b>Şekil15.</b> Evre III SSPE vakasında multivoksel yerleşimi	63
<b>Şekil 16.</b> Evre III SSPE vakasında metabolit imajı haritası	63
<b>Şekil 17.</b> Evre III SSPE vakasında metabolit piklerini gösteren spektrum	64

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> SSPE ile ayırıcı tanıda bulunması gereken nörodejeneratif myoklonik durumlar	12
<b>Tablo 2.</b> Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri	13
<b>Tablo 3.</b> Değişik metabolitlerin kısaltmaları ve spektrumda ppm olarak değerleri	29
<b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	37
<b>Tablo 5.</b> Otuziki SSPE vakasının tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, NDİ skoru ve latent süre karşılaştırması	38
<b>Tablo 6.</b> SSPE vakalarının çalışma sırasındaki klinik evre ve beyin MRG bulguları	40
<b>Tablo 7.</b> SSPE' li hastalar ile kontrol grubunun ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	41
<b>Tablo 8.</b> Evre II ve evre III hastaların ortalama metabolit değerlerinin, yaş ve NDİ skorunun karşılaştırması	42
<b>Tablo 9.</b> Evre II, III ve kontrol grubunun ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	43
<b>Tablo 10.</b> Evre III ve kontrol grubu arasındaki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	44
<b>Tablo 11.</b> Evre II ve kontrol grubu arasındaki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	45
<b>Tablo 12.</b> SSPE hastalarının klinik evre, NDİ skoru, metabolit oranları arasındaki korelasyon değerleri	46
<b>Tablo 13.</b> Evre II SSPE hastalarının POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	48
<b>Tablo 14.</b> Evre III SSPE hastalarının POBCve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	49
<b>Tablo 15.</b> Otuziki SSPE vakasının POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması	49

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ADC:</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>ARK:</b>	Arkadaşları
<b>BBT:</b>	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
<b>Bcl-2:</b>	B cell leukemia-2
<b>BOS:</b>	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>cDNA:</b>	Sitoplazmik Deoksiribonükleik asit
<b>CHO:</b>	Kolin
<b>CMV:</b>	Sitomegalovirüs
<b>CR:</b>	Kreatin
<b>DNA:</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>DRESS:</b>	Depth resolved surface coil spectroscopy
<b>DSÖ:</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBV:</b>	Ebstein Barr Virüsü
<b>EEG:</b>	Elektroensefalografi
<b>ELFA:</b>	Enzyme linked fluorescent assay
<b>ELISA:</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
<b>FROGS:</b>	Fast rotating gradient spectroscopy
<b>FSBC:</b>	Frontal Subkortikal Beyaz Cevher
<b>GABA:</b>	$\gamma$ -Aminobütirat
<b>H-MRS:</b>	Proton MR Spektroskopisi
<b>HSV:</b>	Herpes Simpleks Virüs
<b>HTLV:</b>	Human T Lenfosit Virüs
<b>IFA:</b>	İmmün Floresan Antikor

<b>IFN:</b>	İnterferon
<b>Ig:</b>	İmmunglobulin
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>INS:</b>	Myoinositol
<b>ISIS:</b>	Image selected in-vivo spectroscopy
<b>ISP:</b>	İsoprinosin
<b>IVIG:</b>	İntravenöz İmmünoglobulin
<b>LAC:</b>	Laktat
<b>MRG:</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>MRS:</b>	MR Spektroskopi
<b>MSS:</b>	Merkezi Sinir Sistemi
<b>NAA:</b>	N-Asetil Aspartat
<b>NDİ:</b>	Nörolojik Dizabilite İndeksi
<b>NK:</b>	Natural Killer
<b>PCR:</b>	Polimerase Change Reaction
<b>POBC:</b>	Pariyetooksipital Beyaz Cevher
<b>PPD:</b>	Purifiye Protein Derivative
<b>PRESS:</b>	Point resolved surface coil spectroscopy
<b>RNA:</b>	Ribonükleikasit
<b>RF:</b>	Radyofrekans
<b>SPARS:</b>	Spatially resolved spectroscopy
<b>SSPE:</b>	Subakut Sklerozan Panensefalit
<b>STEAM:</b>	Stimulated acquisition method
<b>TE:</b>	Echo Time
<b>Th1:</b>	T helper 1



**Th2:** T helper 2  
**TR:** Repetition Time  
**UNICEF:** The United Nations Children's Found  
**VOI:** Volume of interest

# ÖZET

## SSPE' li Hastalarda MR Spektroskopi Görüntüleme Bulgularının Klinik Bulgularla İlişkisi

Dr. Berna KIRHAN

### Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi

**Amaç:** Manyetik rezonans spektroskopi (MRS), değişik metabolitlerin doku düzeylerini noninvaziv olarak ölçebilen, dolayısıyla dokunun kimyasal yapısının kantitatif analizini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. MRS ile defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalığı olan subakut sklerozan panensefalit (SSPE)' de hastaların, beyin parankimlerindeki metabolit oranlarının, tanıya katkısını araştırmak ve klinik bulgularla ilişkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 2004–2011 yılları arasında tipik klinik ve EEG bulguları ile birlikte BOS'ta artmış kızamık antikorlarının varlığına dayanılarak SSPE tanısı alan 22 erkek, 10 kız toplam 32 hasta alındı. Hastaların klinik evrelemesi Risk ve Haddad'ın sınıflandırması kullanılarak yapıldı. 16 hasta evre II, 16 hasta evre III olarak belirlendi. Hastalarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 12 erkek, 8 kız toplam 20 kontrol grubuna ve 32 hastaya multivoksel MR spektroskopi yapıldı. Vokseller frontal subkortikal beyaz cevher (FSBC) ve parietookspital beyaz cevher (POBC)' e yerleştirildi. N asetil Aspartat (NAA)/ kreatin (Cr), kolin (Cho)/ Cr, myoinositol (Ins)/ Cr ve NAA/Cho metabolit oranları hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama tanı yaşı  $8.28 \pm 2.23$  (yaş aralığı 4-13 ) yıl, ortalama kızamık geçirme yaşı  $17.18 \pm 10.97$  ay, kızamık geçirme yaşı ile SSPE hastalığının ortaya çıkması arasında geçen ortalama latent süre  $6.57 \pm 2.30$  (süre aralığı 2-12) yıl olarak bulundu. Hastaların POBC ve FSBC bölgelerinden alınan NAA/Cr, NAA/Cho oranlarını, kontrol grubuna göre azalmış bulurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarını artmış bulduk. Evre III hastalarla kontrol grubu arasında benzer oranlar elde edildi. Evre III hastaların FSBC ve POBC bölgelerinden elde edilen Cho/Cr oranı ile POBC bölgesinden elde edilen Ins/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha yüksek bulunurken, Evre III hastaların POBC bölgesinden elde edilen NAA/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha düşük bulundu. Evre III hastaların NDİ skoru, evre II hastalara göre daha yüksek bulundu. Tüm SSPE'li hastaların Cho/Cr oranı, klinik evre ve NDİ skoru ile pozitif korelasyon gösterdi. Tüm SSPE' li hastaların POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranları karşılaştırıldığında, FSBC bölgesindeki Cho/Cr ve

Ins/Cr oranları, POBC' dekinden yüksek bulundu. Diğer metabolit oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalık olan subakut sklerozan panensefalitte MR spektroskopinin beyin metabolizması ve nöronal fonksiyonlar hakkında önemli bilgi sağladığı, tanının doğrulanması ve evreler arası farkın ortaya konulmasında diğer tanı kriterleri ile beraber kullanılabilceği gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** Subakut sklerozan panensefalit, MR spektroskopi, klinik evre, parietooksipital, frontal

# ABSTRACT

## The Relationship Between Clinical and MR Spectroscopy Imaging Findings in Patients with Subacute Sclerosing Panencephalitis

Dr. Berna KIRHAN

### Specialty Thesis of Pediatrics

**Aim:** Magnetic resonance spectroscopy (MRS), a noninvasively imaging method, measures different metabolites of the tissue concentrations. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a neurodegenerative and inflammatory disease of the central nervous system caused by a defective or the mutated measles virus. In this study, we aimed to investigate the diagnostic contribution and the relationship with clinical findings of the metabolites ratios in brain parenchyma using the MRS in patients with SSPE.

**Materials and methods:** From 2004 to 2011, Pediatric Neurology Department of the Harran University School of Medicine, totally 32 patients (22 boys and 10 girls) diagnosed with SSPE according to the typical clinics, EEG findings and increased measles antibodies in the cerebrospinal fluid were enrolled to the study. Patients' clinical staging were performed according to the Risk and Haddas' classification, and 16 patients were in stage II and the remaining ones in stage III. Multi-voxel MRS was performed in all SSPE patients and age-gender matched 20 healthy subjects (12 boys and 8 girls). Voxels were inserted in frontal subcortical white matter (FSWM) and parietooccipital white matter (POWM). The metabolites ratios of N acetylAspartate (NAA)/creatine (Cr), colin (Cho)/Cr, myoinositol (Ins)/Cr and NAA/Cho were calculated.

**Results:** The average age at diagnosis were found  $8.28 \pm 2.23$  (range 4-13) years, the average age of being measles were found  $17.18 \pm 10.97$  months, and the average latent period between the age of diagnosis and age of being measles were found  $6.57 \pm 2.30$  (time interval 2-12). Compared to control group; patients NAA/Cr and NAA/Cho ratios were found to be decreased, Cho/Cr and Ins/Cr ratios were found to be increased. Similar ratios were found between stage III patients and control group. Compared to patients with stage II; stage III patients' Cho/Cr ratios obtained from FSWM and POWM, and Ins/Cr ratios from the POWM were found to be increased. Besides, stage III patients' NAA/Cr ratios obtained from POWM were found to be lower than in patients with stage II. All of the patients' Cho/Cr ratios were positively correlated with the clinical stage and the neurological disability index. When comparing the SSPE patients' average metabolites ratios of the POWM and FSWM regions;

Cho/Cr and Ins/Cr ratios in the FSWM regions were found to be increased than in POWM regions, and no significantly differences were found regarding to the other metabolite ratios.

**Results:** This study demonstrated that MR spectroscopy provides valuable information of the neuronal functions and cerebral metabolisms in the neurodegenerative and inflammatory disease of SSPE; also confirms the diagnosis and be able to be used with the other diagnostic criteria regarding to show the differences among stages.

**Key words:** Subacute sclerosing panencephalitis, MR spectroscopy, clinical stage, parietooccipital, frontal

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) santral sinir sisteminin defektif kızamık virüsü ile oluşan nörodejeneratif ve inflamatuvar, ilerleyici yavaş virüs enfeksiyonudur. Kızamık enfeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bazen atipik bulgularla başlayabilen hastalık daha sıklıkla davranış değişiklikleri, miyoklonus, mental kötüleşme, ekstrapiramidal disfonksiyon, görme bozukluğu ile seyreder. SSPE tanısı klinik bulgular, beyin omurilik sıvısı (BOS)'ta artmış kızamık antikoru ve karakteristik elektroensefalografi (EEG) bulguları ile konulur. Hastalığın kesin tedavisi olmamakla beraber günümüzde bir antiviral ve immünmodülatör olan isoprinosin kullanılmaktadır. İnterferon beta, interferon alfa, ribavirin, kortikosteroidler, karbamazepin, intravenöz immünglobulin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Tam veya kısmi remisyon nadir vakalarda görülebilmekle birlikte hastalık genelde birkaç yıl içinde ölümlü sonuçlanır (1-5).

Proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) moleküler yapının belirlenmesini sağlayan, biyokimyasal görüntüleme olarak bilinen yöntemdir. Hafif ve belirgin beyin parankim değişiklikleri ile ilgili nörokimyasal bilgi sağlayabilir. Bu bilgi, normal ve patolojik dokuları ayırt etmede kullanılır Geçmişte sadece bilimsel araştırma amaçlı olarak kullanılan bu yöntem, günümüzdeki teknolojik gelişmeler sayesinde, pediatrik santral sinir sistemi hastalıkları tanısında ve tedavinin takibinde önemli bir tanı aracı olmuştur (10). H-MRS'de tek voksel ve multivoksel olmak üzere iki temel teknik kullanılmaktadır. Tek vokselde lokalizasyon, manyetik alan homojenitesi ve su baskılanması daha iyi olmaktadır, lokalize lezyonlarda tercih edilir. Multivoksel spektroskopik görüntülemede ise geniş bir kesitte tek bir data toplanmasıyla multipl spektrumlar gösterilebilir. Çocuklarda H- MRS yetişkinlere benzer endikasyonlarla kullanılabilirle birlikte çocukluk yaş grubu dejeneratif hastalıklarında geniş kullanım yeri bulmuştur. Çocukluk yaş grubunda nörodejeneratif hastalıkların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikleri nonspesifiktir. H-MRS metabolitleri noninvaziv olarak belirler böylece dejenerasyonun erken ve daha spesifik tanımı yapılmış olur (11).

Bu çalışmada amaç, SSPE hastalarında beyin parankiminde metabolit oranlarının tanısal katkılarını araştırmak ve klinik bulgularla ilişkisini belirlemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Subakut Sklerozan Panensefalit**

#### **2.1.1. Tanım**

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) merkezi sinir sisteminin, defektif kızamık virüsü ile oluşan yavaş virüs enfeksiyonudur. Yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı ilerleyici kötüleşmenin görüldüğü ölümcül bir hastalıktır (1). Genellikle kişilik değişikliklerini takiben miyoklonik nöbetler ve ilerleyici nörolojik bozulma ile seyreden ve 1-3 yılda ölümle sonuçlanan klinik tabloya sahiptir. İlk olarak Dawson 1933 yılında ilerleyici mental kötüleşmeye ve istemsiz hareketlere sahip olan bir vakayı bildirmiş. Beyin biyopsisinde gri cevherde daha fazla ve bol miktarda nöronal inklüzyon cisimcikleri bulunduğu için Subakut İnküzyon Cisimciği Ensefaliti olarak tanımlamıştır (1, 9). Pette ve Doring 1939 yılında Nodüler Panensefalit olarak tanımladıkları gri ve beyaz cevheri eşit düzeyde tutan bir hastalık bildirmişlerdir (193). Van Bogaert 1945 yılında beyaz cevherdeki çok daha belirgin demiyelinizasyon ve glial proliferasyon nedeniyle Subakut Sklerozan Lökoensefalit tanımını yaptı (195). Greenfield 1960 yılında gri ve beyaz madde tutulumu yapan persistan virus enfeksiyonu için ilk defa subakut sklerozan panensefalit terimini kullanmıştır. Boutteille ve ark. 1965 yılında elektron mikroskobu çalışmaları ile kızamık virüsüne benzer yapıların varlığını göstermişlerdir (1). 1967 yılında Connolly serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık antikoru artışını saptamış (159), 1969'da Horta- Barbosa ve ark. ise bir hastanın beyin dokusundan kızamık virüsünü elde etmişlerdir (12).

Subakut sklerozan panensefalit hastalığı hakkında 1980'li yılların başında daha fazla bilgi edinilmiştir. SSPE patogenezinde kızamık virüsünün rolü tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının beyin dokusunda defektif kızamık virüsü izole edilmiştir (39, 160). Kızamık virüsünün yapısal proteinlerini kodlayan genlerde değişiklikler tespit edilmiş olup, bu mutasyonların merkezi sinir sisteminde persistan kızamık virüs enfeksiyonu patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (61, 160).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Kızamık enfeksiyonu dünyada hala çok yaygın olup çocuklarda her yıl 500.000 ölüme neden olmaktadır. Ölümlerin ana nedeni kızamık virüsünün neden olduğu immün baskılanma sonrası gelişen enfeksiyonlardır (13). SSPE sıklığının 1960 ve 1970 yılları arasında bir milyonda 1 çocuk olduğu rapor edilmiştir (24). SSPE tüm dünyada bildirilmesine rağmen ABD'de yılda bir veya iki vaka rapor edilmektedir. Hindistan'da 21/1.000.000 olan görülme

sıklığı, Papua Yeni Gine’de 98/1.000.000, Ortadoğu’da 2.4/1.000.000, güney Çin’de 1/1.000.000 saptanmıştır (14-18). Türkiye’de ise yıllık insidansın 1975-1987 arası 0,827/1.000.000 iken aşılamanın artması sonucu 1997-1999 yılları arasında 0.461/1.000.000’e düştüğü saptanmıştır (19). 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 (20). İstanbul’da 2002-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada SSPE sıklığı 2/1 000 000 olarak bildirilmiştir (21).

Gelişmiş ülkelerde kızamık ve SSPE insidansında aşılama ile birlikte belirgin azalma görüldüğü ve ortalama SSPE görülme yaşının da 14’ten 9 yıla düştüğü bildirilmiştir (22, 23). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2003 yılında yoğun kızamık aşılama programı ile kızamıkla ilişkili ölüm oranının %39 oranında azaldığını tespit etmiştir (24).

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 (25, 26)

Aşılı bireylerde de SSPE görüldüğü bilinmektedir. Brouns ve ark. tarafından 9 aylıkken aşılansın 8,5 yaşında olan uluslararası kayıtlı SSPE’li bir kız çocuğu rapor edilmiştir (27). Aşılansın çocuklarda SSPE görülmesi bu hastaların aşılama başlamadan önce subklinik kızamık enfeksiyonu geçirmiş olabileceğini düşündürmektedir. Zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (28). Anneden geçen 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 (29). Ülkemizde yapılan birkaç çalışmaya göre 12 aydan önce yapılan kızamık aşısı yeterli antikor düzeyi oluşturmadığı görülmüştür. Metintaş ve ark. Eskişehir’de yaptıkları çalışmada 9–11 aylarda aşılansın 31 çocukta aşı sonrası seropozitiflik % 61,3 olarak saptanmışlardır (30). Kuyucu ve ark. 200 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşları 11–24 ay arasında olan ve dokuzuncu ayda aşı yapılmış çocuklarda seropozitiflik %71,5 tespit edilmiştir (31). Aşı başarısızlığının diğer önemli bir nedeni kızamık virüsünün genetik değişikliği olabilir. Ayrıca hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de aşı başarısızlığına bağlanabilir. Yetersiz aşılama, aşılansınmamış 2-4 yaşındaki çocuklarda enfeksiyon riskini artırır. Bu da 2 yaş altındaki çocuklarda enfeksiyon kaynağı gibi görev yapar ve kızamık enfeksiyonunu takiben SSPE görülme riskinin daha fazla olmasına yol açar. Aşılama kızamık enfeksiyonundan ve SSPE’den korunmada en önemli araçtır (27). SSPE’li hastalarda genellikle 6–8 yıllık latent dönem sonrası genellikle ilerleyici nörolojik



bozukluklar ortaya çıkar. İnkübasyon dönemi sıklıkla on yıldan az olduğu için SSPE genelde çocukluk döneminde ortaya çıkar. Son yıllarda ülkemizde SSPE görülme yaşı düşmüştür. Bunun nedeni sadece konjenital kızamık enfeksiyonu ya da erken yaşta kızamık enfeksiyonu geçirmiş olmak değil, erken yaşta kızamık enfeksiyonuna karşı yetersiz immünite veya MSS'nin immatüritesi de olabilir (32-34). Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE erkeklerde 3 kat daha fazla görülür (1). SSPE hastalarda çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür. Kırsal kesimde yaşayan, iki veya daha fazla kardeşi olan, mental geriliği olan, düşük doğum ağırlığına sahip ve kalabalık çevrelerde yaşayan çocuklarda daha sıktır (35, 36). İsrail'de Sefarik Yahudilerde Askenazi Yahudilerine göre daha fazla sıklıkta görülür. Aaby ve ark. kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanan bölge gibi faktörlerin kızamık virusüyle karşılaştırma riskini artırdığını öne sürmüşlerdir (35). 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 (1). Hastaların özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü vardır. Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE riski beş yaş ve üzerinde geçirilene göre 16 kat fazladır (1, 37, 38). Yaygın aşılama programlarıyla SSPE'nin insidansının azaldığı bildirilmektedir.

### **2.1.3. Patogenez**

Kızamık virüsü, Paramiksovirus ailesinin Morbilivirüs alt grubuna ait zarflı bir ribonükleikasit (RNA) virüsüdür (39). Düşük ısılarda uzun süre canlı kalabildiği için özellikle kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar. Kızamık virüs partikülleri 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 etkisi ile virüs kısa sürede etkinliğini kaybeder (40, 41)

Hastalığın patogenezini açık değildir. SSPE semptomları ile akut enfeksiyon arasında uzun bir zaman aralığı olmasına rağmen, beyne virüs yerleşimi akut enfeksiyon sırasında olmaktadır. Kızamık virüsünün muhtemelen kızamığın akut deri döküntüleri sırasında serebral endotelial hücrelerin enfeksiyonu ile beyne ulaştığı düşünülmektedir (41, 42).

Yapılan çalışmalar kızamık virüsünün yapısında insan vücuduna girdikten sonra bazı değişikliklerin oluştuğu yönündedir. Bu değişiklikler MSS'ne yerleşen virüste uzun süren bir latent dönem sonunda Matriks proteini (M), membran füzyonuna neden olan glikoprotein (F) ve Hemaglutinin (H)'deki yapısal değişikliklerdir (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 karşılaşmiş olmanın rolü olduğu da belirtilmektedir. Bunu destekleyen bulgular 2 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirenler (henüz anneden gelen antikorların var olması), erken yaşta aşılananlar ve infeksiyon sırasında immünoglobulin yapılan ocuklarda SSPE'nin daha sık görölmesidir (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 oligodentrositlerdeki infeksiyon aksonal infeksiyona sekonder olabilir (44). Bazı hastaların beyin örneklerinden elde edilen veriler, hastaların kızamık virüsünün kendini klonlayan vahşi bir tipine maruz kalmış olabileceğini düşündürmektedir (41,45). 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 (13, 28) Muhtemelen persistan viral enfeksiyona yol açan, viral genomdaki geniş nokta mutasyonları nedeniyle SSPE'li hastalarda M proteininde çok sayıda değişiklik tanımlanmıştır (52). Virüsün CD46 yüzey proteinine bağlanmasında Tip II transmembran H proteini rol oynar (39, 47). CD46 kızamık virüsünün reseptör proteindir. Gerçekte nöronların üzerinde isoform şekilleriyle beraber tamamlayıcı düzenleme proteini olarak bulunur ve füzyon için esansiyel kofaktördür (46, 47). H ve F proteinlerindeki değişiklikler persistan infeksiyon ile ilişkili olabilirken, M proteini göreceli olarak çok değişmemiştir (48, 49). Her üç protein de infekte hücrelerde viral tomurcuklanma ve infekte olmayan hücrelerdeki füzyon ile ilişkilidir ve infeksiyonun persistan özelliğinin bu iki süreçteki defekt nedeniyle olduğu düşünülmektedir (50). Kızamık virüs infeksiyonunun persistan olmasına neden olan kesin faktörler ve etkileri belirsizdir fakat bazı immünolojik faktörlere bağlı olabilir. Örneğin doku kültürüne kızamık virüsüne karşı antikorların eklenmesi viral gen ekspresyon paternini değiştirebilir (51). Bu gözlem hastanın kanında hala maternal antikorların bulunduğu erken yaştaki kızamık infeksiyonu sonrası artmış SSPE riski olduğunu açıklayabilir (50). SSPE'li hastalarda yapılan birkaç immünolojik çalışmada 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. IL-12 artışının fonksiyonel olmayan p40 alt ünitesinden kaynaklandığının gösterilmesi yetersiz bir immün yanıtın geliştiğini düşündürür (53).

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 (54). Direskeneli ve ark. yaptıkları çalışmada CD4 T hücrelerinin Th fenotipine dönüşümünü uyaran IL-12 düzeyinin, SSPE'li hastaların BOS ve serumunda aynı anda artmış olduğunu tespit etmeleri Th1 tipindeki immün yanıtı etkin olarak sağlayamayan IL-12 üreten hücrelerin varlığını düşündürmektedir (55). 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 (55). SSPE'li hastaların BOS'unda yüksek IL-12 seviyesi bulunması IFN-alfa ve gama bulunmaması immün yanıtın defektif olduğunu gösterebilir (55). Ichiyama ve ark. 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 (15).

Bazı çocukların kızamık virüsünün vahşi bir tipi ile infeksiyon geçirdikten sonra SSPE olması ve diğerlerinin olmaması SSPE'de genetik faktörlerin önemli olduğunu düşündürmektedir (56). Taşdemir ve ark.'nın 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 (56). Kızamığın EBV, Parainfluenza gibi başka bir virüsle etkileşimi akut kızamık infeksiyonunun gelişimini etkilemektedir (1). Güngör ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada erken başlangıçlı ve hızlı gidişe sahip SSPE hastalarında, enfeksiyöz ve nörolojik bir hastalık olan Borna Hastalığı virüsüne karşı yüksek titrede antikor olduğunu saptamışlardır (61). Bu bulgunun hastalığın klinik gidişine ve doku hasarına yardımcı olabileceği belirtilmiştir. SSPE'li hastaların BOS'larında yapılan viral serolojik incelemelerde, CMV DNA ve HSV tip 1 Ig G kontrollere göre yüksek bulunmuş. Bu durumun, bazı virüslerin MSS'ye girişi ve yerel antikor sentezinin inflamasyon ile hızlanabildiğini gösterebileceği belirtilmiş (61). Jin ve ark. virüs türlerini araştırdıkları SSPE

tanısı alan 11 vakalık serilerinde virüslerin tüm M genlerinde hipermutasyona eğilim ve bu olguların beşinde erken sonlanma kodonunun varlığını saptamışlardır (58). Persistan kızamık virüs çalışmalarında H ve N genlerinin yüksek oranda korunduğu tespit edilmiştir. Bu genlere dayanarak yapılan filogenetik analizlerde saptanan üç türden ikisinde kazanılmış enfeksiyon 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 (58). Papua Yeni Gine'de yapılan bir genetik çalışmada kızamık virus stoplazmik deoksiribonukleikasit (cDNA)'nın bir diğeriyle çok ilişkili olduğunu ve bunda D 3 genotipinin etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada "Polimerase Change Reaction" (PCR) ile kızamık virus 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 (13).

Kızamık virusu en az 6 temel proteini (P, L, N, M, H, F) kodlar. Akut kızamık enfeksiyonunda N ve H genlerinde, SSPE ile ilgili durumlarda ise sıklıkla M, N ve H genlerinde mutasyon olur. Bunlardan özellikle M proteininde oluşan mutasyonların virüsün hücre içinde uzun bir süre sessiz kalmasına yol açtığı ve bilinmeyen bir sebeple de yıllar sonra reaktive olarak SSPE patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda SSPE gelişiminde bu mutasyonun yanı sıra konağa özgül reseptör değişikliklerinin, genetik faktörlerin ve beslenme durumunun da etkili olduğu öne sürülmüştür (41, 59). Yirmi bir SSPE hastasının değerlendirildiği bir çalışmada serum retinol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (65). Shimizu ve ark. yaptıkları çalışmada SSPE'li hastaların BOS'unda anti-CD9 antikor miktarı yüksek saptanmış (60). Bu antikorların diğer nörolojik hastalıklarda da yüksek olduğu gözlenmekle birlikte en belirgin artışın SSPE' de olduğu bildirilmiştir. 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 atrofisi ile beraber olduğu düşünülmüştür (60).

Anlar ve ark. yaptıkları 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 (61). PCR pozitifliği birden fazla virüste kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve PCR pozitifliğinin beş yaşından büyük hastalarda daha yüksek oranda olduğunu tespit etmiştir. Kızamık virüsünün yaptığı immün baskılanmanın diğer virüslerin infeksiyonuna kolaylık sağlayabileceği düşünülmüştür.

MSS'deki çeşitli hücre tiplerindeki apoptozun ya direk viral infeksiyon etkisiyle ya da sitokin aracılı yanıt ile SSPE'deki oligodendroglial ve nöronal hücre ölümüne neden olarak hastalık patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (59, 62). Lizis ve apoptoz ile nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir. Nöronal kayıp, glial değişiklikler ve inflamatuvar reaksiyonlar SSPE patogenezinde rol oynar (63). 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. Apoptotik nöronlar beyin bölgelerini dağınık olarak tutar ve SSPE'nin yavaş progresyonuna yol açar. DNA fragmanları dağılımlarına rağmen oligodendroglialarda sıktır. Demyelinizasyon derecesi ile uyumlu değildir. Bu gösteriyor ki; demyelinizasyon SSPE'deki diğer mekanizmalarla veya oligodendroglia kaybıyla görülebilir (62). McQuaid ve ark. üç SSPE'li hasta otopsisinde nöron, oligodendroglia ve lenfositlerde apoptozu göstermişlerdir (59). Çoğu viral infeksiyonlar 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 (64). Kızamık virüsü dendritik hücrelerde ve T lenfositlerde apoptozu yol açar. SSPE'deki apoptozun, akut kızamık infeksiyonundaki apoptoz veya diğer persistan viral infeksiyonlardaki apoptoz ile aynı olup olmadığı bilinmemektedir. Anlar ve ark. yaptıkları çalışmada 19 SSPE'li hastanın beyin biyopsisinde apoptozda doku hasarına yol açan DNA fragmanları ve bcl-2'yi göstermişlerdir (62). 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 (62).

#### **2.1.4. Patoloji**

SSPE'nin erken evrelerinde yapılan beyin biyopsilerinde beyaz cevherin yanı sıra kortikal ve subkortikal beyin parankimi ile meninklerde de hafif derecede inflamasyon görülür. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler ödem, lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ve demyelinizasyon mevcuttur (44).

Oligodendrositlerdeki viral infeksiyon SSPE'li hastalarda sık bulunan yaygın demyelinizasyondan sorumlu olabilir (44). Daha sonraki evrelerde beyin makroskopik değerlendirilmesi yapıldığında serebral kortekste hafiften orta dereceye kadar atrofi görülebilir. Mikroskopik incelemede nöronlarda yaygın dejenerasyon ve kortikal yapıların organizasyon bozukluğu görülür. En çok etkilenen kısım beyin parieto-okspital bölgesi olup sonra serebral hemisferlerin anterior bölgesine, subkortikal yapılara, beyin sapına ve spinal korda yayılım görülür (66).

Hashimoto ve ark. 20 yıl takip ettikleri SSPE'li bir vakada yayılımın rostro-kaudal yönde olduğunu lezyonun beyin sapına doğru ilerlediğini tespit etmişlerdir (67). Beyin parankiminde ve meninklerde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositleri içeren fokal ya da diffüz perivasküler infiltrasyon vardır. Nöron ve glial hücrelerin hem nükleusunda hem de sitoplazmasında inklüzyon cisimcikleri mevcuttur. Homojen eozinofilik materyalden oluşan Cowdry A inklüzyon cisimcikleri, çok hızlı ilerleyen fatal hastalığı olan hastaların nöronlarında ve oligodendroglialarında diffüz olarak görülür. Küçük ve multipl olan Cowdry B cisimcikleri ise hemen her zaman beyin sapında görülür. Sonraki çalışmalarda bu inklüzyon cisimciklerinin viral antijenleri içeren viral partiküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (66). Nöron ve oligodendrositlerin içinde nörofibriler yumaklar görülebilir (68). İn-situ hibridizasyon metodu yumaklar içeren hücrelerin çoğunlukla yumak oluşumuna neden olan, viral infeksiyonu oluşturan, viral genomu da içerdiğini gösterdi (69). Hastalığın geç evrelerinde tipik inflamasyon alanları hatta inklüzyon cisimciklerini bile bulmak güç olabilir. Histopatolojik değişiklikler belirgin parankimal nekroz ve gliosis şeklindedir (63).

SSPE'li hastaların beyin dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar perivasküler alanda çoğunlukla CD4+ T hücreleri ve parankimal inflamatuvar infiltrasyonlarda ise daha çok B hücreleri bulunduğunu göstermiştir (70). İnfiltrate eden hücrelerin doğası zaman içinde değişebilir. Anlar ve ark. çalışmasında akut cevapta hızlı progresyon gösteren vakalarda CD4+ varlığını bildirmişlerdir (71). Yavaş seyirli uzun süreli vakalarda yüksek B lenfosit varlığı bu hücrelerin kronikleşmeyle olan ilgisini gösterir. Aksine akut kızamık ensefalitinde T lenfositlerin baskın olduğu gözlenmiştir (72). Hofman ve ark. çalışmalarında 6 SSPE hastasında CD4+ baskınlığını ve Nagano ve ark. ise 3 SSPE hastasında CD4+ veya CD4+ ve CD8+ hücrelerin baskın olduğunu bildirmişlerdir (70, 73). Bu farklılık muhtemelen vaka seçiminin, tedavinin, çevresel ve genetik faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir (71). Anlar ve ark. aynı çalışmada tedavi altında stabil seyreden 2 vakada CD19+ düzeylerini belirgin olarak düşük saptamış ve bu bulgu ile antikör sentezinin klinik gidiş ile paralel olmadığını göstermişlerdir (71).

SSPE'de kızamık antijeninin hücrel 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 bulgular 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 (44, 72).

### **2.1.5. Klinik Bulgular**

SSPE, ilerleyici nörolojik bulguların 6-8 yıllık sessiz bir dönem sonrasında ortaya çıkması nedeniyle, çoğunlukla çocukluk dönemi hastalığı olarak görülür (1). Sık miyoklonik nöbetler görülür. Bütün evrelerde en sık görülen klinik bulgu myoklonilerdir. Anlar ve ark.'ları tarafından bildirilmiş bir çalışmada 80 SSPE hastası değerlendirilmiş ve miyoklonus, entellektüel bozulma ile birlikte ya da tek başına hastaların %56.2 sinde görülen, en sık bulgu olarak saptanmıştır (94). Miyoklonik nöbetler başlangıçta başta, sonra gövde ve ekstremitelerde olur. Müsküler kontraksiyonu 1-2 sn'lik relaksasyon izler. Miyoklonik nöbetler bilinçli olarak engellenemez. Uyarılma ile artabilir veya uyku sırasında kaybolabilir.

Miyokloniler düşme, periyodik baş düşmeleri ve yürümede zorluk şeklinde görülebilir. Myoklonuslar hastalığın erken döneminde belirgin olmayabilir, fakat hasta ayakta durduğunda, kollarını öne uzattığında ortaya çıkabilir ve baş, boyun, gövde ve kolların periyodik düşmeleri izlenebilir. Bu nöbetlere sıklıkla yüz kaslarının kasılmaları ve yavaş göz kırpmaları eşlik eder. Hastalarda sık olarak piramidal ve ekstrapiramidal bulgular gelişir. Az bir hasta grubunda ataksi, distoni ve diskinezi görülebilir. Jeneralize tonik klonik nöbetler ve parsiyel nöbetler de meydana gelebilir (1, 14, 43 ).

SSPE genellikle sinsi başlangıçlı olduğu halde nadiren çocuklarda akut ensefalopati ve yetişkinlerde kronik ilerleyici hastalık gibi seyredebilir (74). Hastaların %10-50'sinde optik atrofi, korioretinit, kortikal körlük, papilla ödemi ve maküler değişiklikleri içeren oküler belirtiler görülmektedir (75, 76). Görme ile ilgili bulgular genelde nörolojik bulgularla aynı zamanda, bazen de nörolojik bulgulardan yıllar önce ortaya çıkabilir (75, 76). Hastalar MSS ile ilişkili klasik bulgular olmaksızın akut görme kaybı ile de gelebilirler (78). Pati ve ark. ilk bulgusu unilateral korioretinit olan ve nörolojik bulguları göz bulgusundan 3.5 yıl sonra ortaya çıkan 16 yaşında SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir (77). Park ve ark. korioretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünüm gösteren birçok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonlar tanımlamıştır (79). Berker ve ark.

başlangıç klinik bulgusu görme kaybı olan optik atrofi ve maküler dejeneratif lezyonu olan ve daha sonra SSPE tanısı alan başka bir vakayı bildirmişlerdir (81). Serdaroğlu ve ark. ilk bulgusu maküler retinit olan SSPE tanılı 14 ve 17 yaşında iki erkek hastayı bildirmişlerdir (80). Bu hastalardan ilki nörolojik bulgular görüldükten 6 ay sonra ölmüş, ikinci vakaya ise nörolojik semptomların görülmesinden önce tedavi başlanmış ve remisyona girmiştir. Optik atrofi ile birlikte maküler değişiklikleri olan veya sadece maküler retiniti olan ve hatta klasik nörolojik bulgusu olmayan vakaların bile SSPE yönünden incelenmesi, nörolojik bulgular görülmeden tanının konması ve tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir (80, 81). 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 çocuklukta görülen SSPE'li hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (23). Literatürde yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında parsiyel spontan remisyon oranının %27 olduğu bildirilmektedir (82).

Hastalığın ileri evrelerinde tetraparezi gelişip spastisite artarken, miyokloniler azalarak kaybolabilir (83). Hastalarda otonomik disfonksiyon da gelişebilir. Hastalığın ilerlemesiyle bağırsak ve mesane disfonksiyonu, aşırı terleme gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir (84). Termoregülasyon kaybıyla olan otonomik bozukluk belirgin ısı dalgalanmalarına yol açar. İlerleyici duyuşal bozukluk sonucu hasta bitkisel hayata girer deserebre ve dekortike rijidite oluşur ve solunum fonksiyonu düzensizleşir. Bu aşamada hastalar sıklıkla hiperpreksi, kardiovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluk nedeniyle kaybedilir (84, 85).

Ailesel SSPE nadir görülür. Tuxhorn ve ark. ailesel SSPE vakası olarak iki kardeşi bildirmiştir. Bu çalışma bazı ailelerde kızamık virüsünün persistansını sağlayan spesifik virüs bağlanma reseptörü alt tipi olabileceğine dikkati çekmektedir (86).

SSPE'li hastalar ortalama 18 ay olmak üzere çoğu 1-3 yıl arasında yaşam süresi gösterir (34, 87, 88). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir. Akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar da vardır (90-92). 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 hastaların yaklaşık %10'unun böyle bir seyir gösterdiğini belirtmiştir (85). Imai ve ark. 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 (93). Akut fulminan seyir yaratan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın hızlı seyirinden sorumlu mekanizmalar erken yaşta kızamık geçirme, beraberindeki diğer virüslerle



olan infeksiyonlar, viral virülans ve bozulmuş konak immünitesi olarak düşünülmektedir (1, 23, 91).

### **2.1.6. Tanı**

Miyoklonus ortaya çıktığında klinik olarak tanı koymak kolaydır. Bununla birlikte erken aşamalarda hastalarda sadece hafif davranış değişiklikleri görüldüğünde tanı gecikebilir. Bu dönemde birçok hasta sık olarak psikiyatriklere başvurur. Bazı hastalarda miyoklonus yoktur, atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (16). SSPE, belirgin klinik bulgusu miyoklonus ve/veya ilerleyici nörolojik bozukluk olan başka nörodejeneratif hastalıklar ile karışabilir (1) (Tablo 1).

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

---

#### **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 lipofuksinozis
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
- 

Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (5).

Son yıllarda atipik bulgularla seyreden SSPE vakaları daha sık bildirilmektedir. Bu durumda da tanı gözden kaçabilir (5, 19). Z. Yapıcı başlangıç bulguları Balint Sendromu ile uyumlu olan 15 yaşında SSPE'li bir erkek hastayı bildirmiştir (95). 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 apraksi ve optik ataksi ile karakterize olup bilateral oksipital veya oksipito-parietal lezyonlu hastalarda nadir olarak görülmektedir.

SSPE'nin tanısı klinik, kızamık antikoru titresinin BOS ve serumda yükselmesi, karakteristik EEG paterni ve beyin biyopsisinde panensefalitin gösterilmesi ile konur (96). SSPE hastalığı tanısı Dyken tarafından belirlenen kriterlere göre konulur (Tablo 2). Dyken tanı kriterlerinin 3 tanesi karşılanırsa SSPE tanısı konulur (96). Bazen EEG'de karakteristik yavaşlama görülmeyebilir. MSS'nin inflamatuvar hastalıkları ile SSPE'nin ayırımında SSPE'nin açık progresyonunun ve tipik EEG bulgularının gözlenmemesi tanıyı zorlaştırır.

Tablo 2: Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri

- 
1. Klinik: ilerleyici, subakut mental kötüleşme ile myoklonus benzeri tipik bulguları
  2. EEG; periodik, stereotip, yüksek voltajlı deşarjlar
  3. BOS; oligoklonal pattern veya gamaglobulin yüksekliği
  4. Kızamık Antikorları; serumda yüksek titre ( $\geq 1:256$  ve/veya BOS'da ( $\geq 1:4$ ))
  5. Beyin biyopsisi; panensefalitin gösterilmesi
- Tanı için tanımlanan 5 kriterin 3'nün sağlanması
- 

### 2.1.6.1 Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

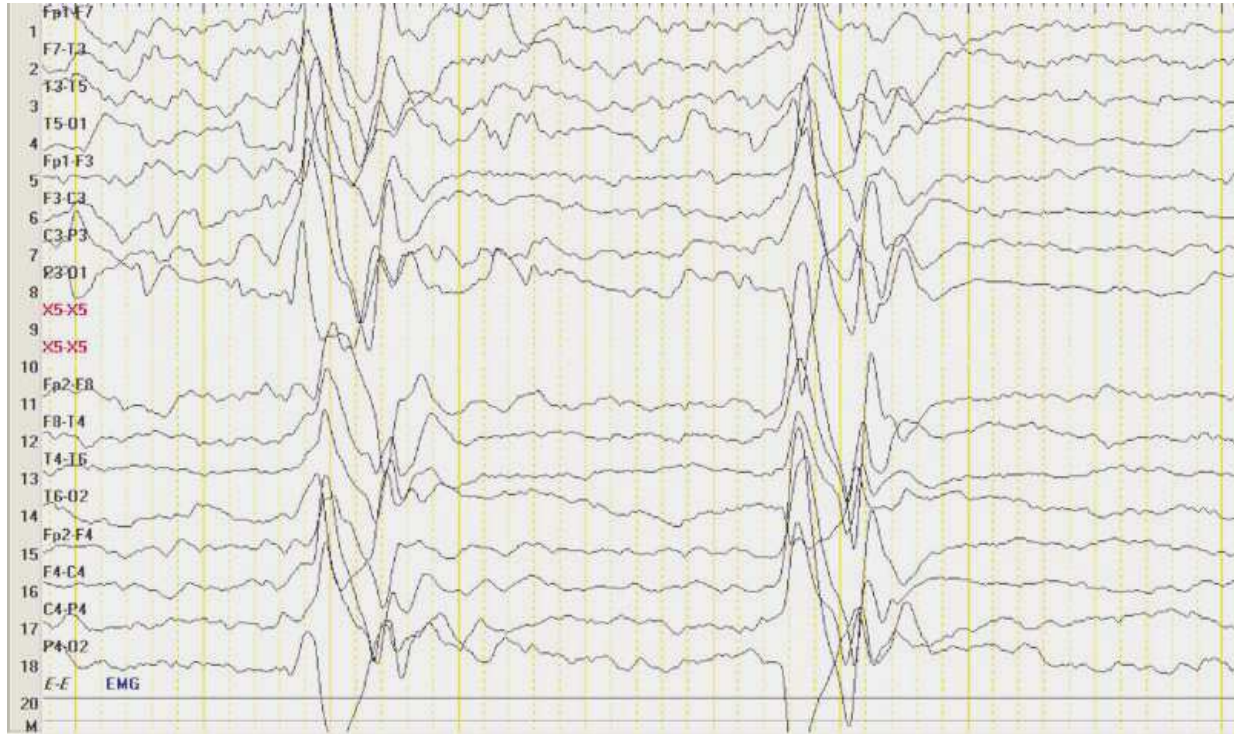
SSPE'li hastaların BOS değerlendirmesi sıklıkla normal veya hafif artmış protein konsantrasyonu ile kendini gösteren asellüler bir yapıdadır. BOS da protein artışının nedeni artmış gamaglobülin seviyesidir. BOS proteinlerinin %20'den fazlasını gammaglobulin oluşturur. Normalde BOS IgG konsantrasyonu 5-10  $\mu\text{gr}/\text{dl}$  arasında iken SSPE'de intratekal IgG sentezinin çok artmış olmasına bağlı olarak 54  $\mu\text{gr}/\text{dl}$ 'ye kadar yükselebilir (97, 98). Çoğu vakada BOS'da lokal olarak sentezlenen gamaglobülinlerin artmış seviyesi santral sinir sisteminde bir inflamatuvar süreci veya enfeksiyon varlığını gösterir. Serebrospinal sıvı agora jel elektroforez veya izoelektrik odaklanma ile değerlendirildiğinde immünglobülinlerin bir oligoklonal bandı sık gözlenir. Oligoklonal bant, sınırlı tipte gamaglobülin üretimi anlamına gelmektedir ve santral sinir sisteminde plazma hücrelerine dönüşen B hücre serisinin var

olduğuna işaret eder (99). SSPE hastalarında serebrospinal sıvıdaki IgG'nin çoğunun kızamık virüsüne karşı olduğu gösterilmiştir ve oligoklonal bantlar kızamık virüsü vasıtasıyla adsorbe edilebilmektedir (100). Böylece serebrospinal sıvıdaki kızamığa karşı gelişen antikor titrelerinde artış SSPE için tanı koydurucudur. Kızamık antikoru titresi aynı zamanda serumda da yükselir. Yükselen antikor titrelerinin serumda 1/256 ya da daha yüksek, BOS'ta ise 1/4 veya daha yüksek olması SSPE lehinedir. 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 (96). Kızamık IgG BOS titreleri ile serum titreleri arasındaki oran normalde 1/200-1/500 olup SSPE'de bu oran 1/4-1/128 arasındadır (1/200' ün altındadır). Serum serebrospinal sıvı oranının diğer viral antikorlar ve albümin için normal olması, kan beyin bariyerinin normal olduğunu, artmış kızamık antikoru miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (101, 102). Bu ölçüm için kullanılan serolojik metodlar immün floresan antikor (IFA) metodu, kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve “Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (ELISA)'dir. ELISA'nın kızamık virüsüne spesifik IgM gibi IgG'yi de saptamada sensitivitesi yüksektir (103).

Serebrospinal sıvıda kızamık virüsü genomunun tespiti ile SSPE'nin tanısı doğrulamak mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir (1).

### **2.1.6.2 Elektroensefalografi (EEG)**

Hastalığın başlangıcında EEG normal olabilir ya da orta derecede nonspesifik genel bir yavaşlama gösterebilir (1, 104). Klinik bulguların görülmesinden önce anormal EEG bulguları çok az vakada bildirilmiştir (105-107). EEG'deki karakteristik periyodik kompleksler 1949 yılında Radermecker tarafından tanımlanmıştır. Ayrıntılı tanımlanması ise 1971 yılında Gaches tarafından yapılmıştır (108). 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 (Şekil 1). Bu periyodik kompleksler 4-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve miyoklonik atılmalarla aralarında birebir ilişki vardır (1, 109). Hastalığın ilerlemesiyle periyodik kompleksler arasındaki süre gittikçe kısalmır (1).



Şekil 1: SSPE’ de görülen tipik EEG kayıt örneği (Bilateral senkron, yüksek amplitüdüli periyodik dalga deşarjları)

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 (110). Eğer miyoklonik spazmlar eşlik etmemişse SSPE’deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda tespit edilir. Bu kompleksler hasta 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, 108). Terminal dönemde non-konvülsif status epileptikus olan bir vakada statik periyod sırasında diazepam testi sonrası tipik periyodik kompleksler görüldüğü bildirilmiştir (111). Aydın ve ark. EEG’de non-konvülsif status epileptikus olan, diazepamaya yanıt vermeyen ve fenitoin verilmesinden sonra EEG’de tipik periyodik komplekslerin görüldüğü bir vakayı bildirmişlerdir (112). Diazepamaya 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 (112). Yaqub ve ark. 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 olduğunu bildirmiştir (16).

Bu tipik EEG bulgularına ek olarak SSPE’li hastalarda birçok atipik EEG bulguları da tespit edilmiştir. Diken dalga ve yavaş diken dalgaları, frontal ritmik delta aktivitesi, frontal bölgede fokal diken ve yavaş diken dalgaları, periyodik jeneralize hızlı börs dalgalar, pre-sembiotik dönemde multifokal paroksizmal yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar, uykuda kayıt sırasında geçici anormal alfa dalgaları, periyodik kompleksleri takiben yüksek amplitüdlü jeneralize ritmik keskin dalgalar, periyodik kompleksler öncesinde bisenkronize oksipital diken dalgalar, 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 deşarjlardır (107, 109, 110, 113-116, 118). 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 (110).

### **2.1.6.3 Görüntüleme Yöntemleri**

SSPE 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 (117-119).

#### **2.1.6.3.1 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)**

Hastalığın erken döneminde BBT normaldir (1). Hastalığın ileri dönemlerinde diffüz serebral ödeme bağlı interhemisferik fissür ve hemisferik sulkusların kapanması ve küçük ventriküller görülür. Hastalığın geç dönemlerinde yaygın veya fokal serebral atrofi ve ventriküler genişleme görülebilir. Bazen hastalığın başlamasından 5 yıl sonra bile BBT

normal olabilir. BBT’de bazal ganglion ve kortekste hipodens alanlar da bildirilmiştir (88). Öztürk ve ark. BBT’lerin %50’sinin, Anlar ve ark. ise %70’inin normal olduğunu bildirmişlerdir (105, 120).

### **2.1.6.3.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

Beyaz cevherdeki anormallikleri saptamada daha duyarlıdır. MR görüntüleme bulguları ile hastalığın klinik evresi arasında genellikle ilişki izlenmez (117, 120). Oksipital subkortikal beyaz cevherde, frontal bölgeden daha sık görülen T2 ağırlıklı kesitlerdeki düzensiz sınırlı hiperintensiteler erken değişiklikler olarak tanımlanabilir (1). Brismar ve ark. 52 hastayı içeren çalışmalarında MR’da görülen en erken değişikliğin T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluklu beyaz cevher alanları olduğunu göstermişlerdir (117). Vakaların çoğunda gri madde ileri klinik ve MRG evrelerinde bile korunmuştur.

Bununla birlikte, Tuncay ve ark. gri cevherde de erken dönemde tutulum olduğunu tespit etmişlerdir (121). 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. Daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi gözlenmiştir. Kitle etkisi ve lezyonlarda kontrast tutulumu SSPE’nin özelliği olmasa da, bazı araştırmacılar özellikle hastalığın erken dönemindeki birkaç hastada hafif kitle etkisi ve kontrast tutulumu rapor etmişlerdir (118). Anlar ve ark. 26 hastalık serilerinde MR’da beyin tüm bölgelerinin etkilendiğini, parietal lobların daha sık tutulduğunu, en sık periventriküler ve subkortikal beyaz cevher tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir (118).

Ohya ve ark. çalışmalarında erken dönemde kortikal tutulumu, subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir (63). Kulczycki ve ark. BBT ve MR serilerinde inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını gözlemlemişlerdir (122). Hergüner ve ark. 16 hastalık serilerinde en sık görülen MR bulgusu olarak retrotrigonal beyaz cevherde simetrik dismyelinizan alanlar saptamışlardır (123). Bu çalışmada hiçbir hastada beyin sapı, serebellum, bazal ganglion tutulumu saptanmamıştır.

Öztürk ve ark. 36 hastalık çalışmalarında 26 hastaya kraniyal MR çekmişlerdir (120). Dokuz hastanın MR’ı normal olup bu hastalardan beşinin Jabbour klasifikasyonuna göre evre IA ve IIA’da olduğu tespit edilmiştir (117). 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-okspital 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.

Brismar ve ark. SSPE'de beyaz cevherdeki değişikliklerin ve atrofinin derecesini yansıtabilecek görüntüleme bulgularına dayanan evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE'nin radyolojik evrelemesi klinik belirtilerle tam olarak korele olmamasına rağmen hastalığın seyrini izlemede yararlı olabileceği belirtilmiştir (117).

SSPE'li hastalarda nadir olarak bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallosum da tutulabilir. Beyin sapı nadir tutulur ve genelde diğer intrakraniyal lezyonlara eşlik eder (117, 118). Şenol ve ark. iki vakada beyin kökü tutulumunu bildirmişlerdir (119). Woodward ve ark. parkinsonizm bulgularına sahip olan SSPE'li bir hastanın BBT'sinde ve MR'ında bilateral bazal ganglion tutulumu olduğunu saptamışlardır (126). Akdal ve ark. 12 yaşında erkek çocukta hasta evre IIIB'de iken beyaz cevher tutulumu olmadan sadece bazal ganglion tutulumunu bildirmişlerdir (127). 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. bazal ganglion tutulumu gözlenen 18 hastanın farklı klinik evrelerde olduğunu bildirmişlerdir (117). Aynı çalışmada üç hastada başta bazal ganglion tutulumunun görüldüğü sonraki MR çekimlerinde buna subkortikal beyaz cevher lezyonlarının eşlik ettiği tespit edilmiştir.

SSPE'nin erken döneminde ve bazen geç döneminde bile MRG bulgularının normal bulunabilmesi nedeni ile yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

SSPE olan hastalarda difüzyon-ağırlıklı görüntüleme ve "Apparent Diffusion Coefficient" (ADC) haritaları beyin dokusunun canlılığı hakkında bilgi sağlar. Görünmeyen patolojik hasar dahi doku yapısını bozar ve su moleküllerinin hareketliliğini artırır, böylece ADC haritaları ile konvansiyonel MRG ile ulaşılamayan yapısal değişimleri tespit etme imkanı sağlanır (130). Sitotoksik ödem nedeniyle suyun difüzyonu sınırlıdır ve ADC değerleri düşer. Suyun hücre dışı kompartmana difüzyonu sonucu vazojenik ödem bölgelerinde ADC de artma görünür (32). Alpay ve ark. yaptığı çalışmada SSPE hastalarında ADC değerlerinde artış saptanmıştır (32). ADC değerlerinde artış SSPE hastalarında beyin parankimindeki su moleküllerinin artmış hareketliliğini düşündürmektedir. Bu vazojenik benzeri patern muhtemelen, SSPE'deki histopatolojik değişimler arasında bildirilen nekroz, enflamasyon, demyelinizasyon nöronal kayıp ve gliozisi göstermektedir (128, 129). Beyin etkilenmiş olsa dahi, hastalığın evresi difüzyon-ağırlıklı görüntülemeyle bağımsız olabilir. Bu nedenle,

difüzyon-ağırlıklı görüntüleme ve ADC değerleri rutin MRG' ye ek olarak, SSPE hastalarında tanının doğruluğunu destekleyen, lezyon belirleme ve tanımlama için kullanılmalıdır (32). Erken evrelerde SSPE'li hastaların konvansiyonel MR bulguları normal olabilir. Kantitatif Difüzyon Tensor MR incelemesi erken evrelerde bile beyaz cevherdeki değişiklikleri saptayabilir ve hastanın tedavisini planlamada yararlı olabilir (125).

### **2.1.6.3.3 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, astrogliozis, nöronal kayıp, dendritlerde dejenerasyon, perivasküler ödem, Alzheimer hastalığındaki gibi “nörofibriller yumaklar”, lenfositik ve plazma hücrelerinde infiltrasyon ve demyelinizasyon gösterilmiştir (1, 131). 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).

### **2.1.7. Erişkin Dönemde SSPE**

Çocukluk ve adolesan dönem hastalığı olan SSPE hayatın ileri döneminde ortaya çıktığında kolayca tanınmayabilir. Yetişkin dönemde SSPE hastalarının ortalama tanı yaşı 25,4 (20-35 yaş) yıldır. Yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında çocuklardan daha sık olmak üzere saf oftalmolojik bulgular görülebilmektedir (77). Erişkinlerde görme ile ilgili bulgular, özellikle kortikal körlük klinik olarak başvurunun en sık şeklidir. Yetişkin yaş grubunda SSPE sık olarak agresif bir seyir izleyerek ölümlle sonuçlanmaktadır (73). Gökçil ve ark. yetişkin dönemde ortaya çıkan SSPE vakalarında oral isoprinosin ve interferon alfa kombinasyonunun tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir (2).

### **2.1.8. Gebelikte SSPE**

SSPE gebelikte görülebilir ve hızla ilerleyebilir. Gebelikte kortikal körlük SSPE'nin en sık görülen bulgusudur. Gebelikte görülen SSPE'de karakteristik myoklonus mevcut olmayabilir, klinik tablo eklampsiye benzer. Göreceli geç görülme yaşı ve beklenmedik hızlı nörolojik bozulma kısmen gebeliğin immünolojik ve hormonal değişikliklerine bağlıdır (132). Thiel ve ark. 28. gestasyon haftasında sezaryanla sağlıklı bebek doğuran 20 yaşındaki SSPE'li



bir kadın hastayı bildirmişlerdir (133). 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 (90). Konjenital kızamık infeksiyonuna bağlı SSPE nadir de olsa görülebilir (34). Dasopoulou ve ark. annesi gebelik sırasında kızamık geçiren ve 14 aylık iken SSPE tanısı alan bir vakayı bildirmişlerdir (134). Cruzado ve ark. annesi doğum sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE'li bir kız çocuğunu bildirmiştir (90). 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 (90). Neonatal dönemde de kızamık infeksiyonu nadir görülür. Sawaishi ve ark. 17 günlük iken kızamık infeksiyonu geçiren ve 3.5 yaşında SSPE olan bir hastayı bildirmişlerdir (135). Bahsedilen 3 vakada MSS'de virüsün yayılmasının nedenleri maternal antikor yokluğu, immatür immün sistem ve kızamık immünglobulininin zamanında verilmeyişi olabilir (90, 134).

### **2.1.9. Tedavi**

Günümüzde SSPE'nin kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Randomize olmayan bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar uzun süreli tedavi verildiğinde belli antiviral ilaçlar ve immünomodulator ajanların hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığını göstermiştir (1, 40). Tedavi almayan hastalarda spontan remisyon oranı %5-10 arasında bildirilmektedir (1, 104). Hastalığın uzun süre spontan remisyona girmiş bazı hastalar gibi değişken doğal seyirlere sahip olması tedavinin etkinliğini tartışılır hale getirmiştir (1, 40). SSPE'nin farmakolojik tedavisi antiviral ajanlar ve semptomatik tedavileri içerir. Amantadin, isoprinosin, simetidin, kortikosteroidler, interferon alfa, interferon beta, intravenöz immünoglobulin, ribavirin gibi ilaçlar SSPE tedavisinde denenmiştir. 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 (2, 3, 136).

#### **2.1.9.1. İsoiprinosin (ISP)**

Antiviral ve immünmodülatör bir ilaç olan isoprinosin SSPE’de etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır. İsoiprinosin makrofaj ve lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleyen bir ajan olup immün sistemi kızamık virüsüne karşı aktive eder. İsoiprinosin immünomodülatör etkisi hastanın immün durumu ve ilacın dozuna bağlı olarak değişmektedir. Oral yoldan 100 mg/kg /gün (maksimum doz 3gr/gün) 3-4 bölünmüş dozlarda kullanılır. Bu ilaç CD4+ lenfositlerin sayısı ile “natural killer” (NK) hücrelerin fonksiyonlarını artırır. İnterferonların fonksiyonlarını potansiyalize eder, IL-1 ve IL-2’nin üretimini artırır (1, 71, 137). İsoiprinosin SSPE’li hastaların stabilizasyon ve düzelme şansını arttırdığı, hastaların %30’unda remisyonu indüklediği bildirilmektedir (137). Bununla beraber isoprinosin tedavisinin etkinliği konusunda çelişkili açıklamalar vardır. Dyken ve ark. yaptığı çalışmada isoprinosin tedavisi alan 15 SSPE hastasının 2-144 aylık izlemi sonucu 10 hastada klinik düzelme olduğu, yan etkilerin gözlenmediği bildirilmiş, düşük risk - yarar oranı nedeni ile ömür boyu kullanımının uygun olduğu belirtilmiştir (141). Anlar ve ark. isoprinosin SSPE’de prognozu etkilemediğini, yapılan diğer çalışmalarda ise bazı hastalarda klinik iyileşmeyi sağladığı ve sağ kalım süresini uzattığını bildirmektedir (3, 138, 139). SSPE’nin ileri evrelerinde muhtemelen immün fonksiyonlardaki bozukluk yüzünden isoprinosin immünomodülatuar etkisine yanıt farklılık gösterebilir (140). Anlar ve ark. (137) 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 remisyona görülmesine rağmen tedaviye yaşam boyu devam edilmesi önerilmektedir. İsoiprinosin hiperürisemi ve renal taşlara neden olduğundan aralıklı olarak serum ürik asit düzeylerine bakılmalıdır (50). İsoiprinosinin en sık görülen yan etkileri hafif ve orta derecede gastrointestinal semptom olup ilacın dozu azaltıldığında birkaç gün içinde bu yan etkiler kaybolur (71, 136).

### **2.1.9.2. İnterferon- alfa ( IFN - $\alpha$ )**

İnterferon alfa’ nın viral replikasyonu durdurduğu ve NK hücreleri aktive edip, antiviral sitotoksititeyi artırarak vücudun bağışıklık sistemini güçlendirdiği düşünülmektedir (1, 104, 142). SSPE’de kendiliğinden meydana gelen sessiz dönem ve alevlenmelerin nedeni bilinmemektedir. Viral çoğalma ve vücudun immün yanıtı arasındaki denge stabil dönemde etken olabilir, bu nedenle immün sistem remisyonun sağlanmasında önemli role sahiptir (1, 142). SSPE’li hastalarda BOS interferon seviyeleri düşük bulunmuştur (138). Dışardan verilen interferonun viral replikasyonu baskılayabileceği ve immün sistemi güçlendirebileceği

düşünülmüştür (1). İnterferon alfa başlangıçta intravenöz ve intratekal yoldan denenmiştir. Panich ve ark. genel anestezi altında sağ lateral ventrikülün ön boynuzuna bir kateter yerleştirmiş, subkutan olarak yerleştirilen Ommaya rezervuarı yardımıyla intraventriküler ilaç vermişlerdir. Bu serideki üç hastada iyileşme tespit edilmiş ancak ikisinde tedavi bitiminden sonra rölaps meydana gelmişti (143). İnterferon alfa ile tedavi rejimi altı haftayı kapsar. İlk olarak 100.000 ünite/m<sup>2</sup> verilmekte ve ardından haftada 5 gün 1.000.000 ünite/m<sup>2</sup>'ye çıkarılmaktadır. Bu tedavi süreci 2-6 aylık aralıklarla 6 kez tekrarlanmaktadır.

Bazı çalışmalarda oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombine tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (136, 144, 145, 147). Gökçil ve ark. isoprinosin alan ve almayan iki grupta birlikte hastaların tamamı IFN-alfa almış olan 53 hastayı gözden geçirmişler ve 30 (%59) hastada iyileşme veya anlamlı stabilizasyon gözlemişlerdir (2). Yetişkin SSPE'li hastalarda oral isoprinozin ve intraventriküler IFN-alfa kombinasyonu ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Kurata ve ark. 17 yaşında bir kız hastaya oral ISP ve intratekal IFN-alfa kombinasyon tedavisi uygulamışlardır (144). 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. 22 hastaya intraventriküler IFN-alfa ve oral isoprinosin vererek hastaları uzun süre (3 ay ile 108 ay) takip etmişler ve IFN-alfa alan hastaların sağ kalım sürelerini almayanlara göre daha uzun bulmuşlardır. Aynı çalışmada tedaviye erken başlananlarda ve uzun süre yüksek doz IFN-alfa verilenlerde daha iyi sonuçlar alındığı tespit edilmiş ve isoprinozinin prognozu etkilemediği bildirilmiştir (3).

Miyazaki ve ark. SSPE'li bir hastaya intratekal IFN-alfa uygulamışlardır. Hastanın yaklaşık 8 yıl remisyonunda kaldığı ve nörolojik durumunun düzeldiği hastanın BBT/MR bulgularının kötüleştiği bildirilmiştir (148). Hasta klinik olarak remisyonunda 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 ihtiyaç olduğu öne sürülmektedir.

1996-2000 yıllarını içeren tek kör, randomize kontrollü çalışmada isoprinosin ile intraventriküler IFN-alfa birlikteliği ve yalnız isoprinosin alan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (142, 149).

Beyin omurilik sıvısı kızamık antikorları, renal ve hepatik fonksiyonlar interferon tedavisi boyunca takip edilmelidir. Tedavi BOS'tan kızamık antikorlarının kaybolması ile sonlandırılır. Sistemik (subkutan) interferon alfa ile birlikte 5.000.000 ünite/gün intratekal interferon alfa eş zamanlı olarak verilerek lenfoid glandüler kızamık virüslerinin periferik rezervuarları tedavi edilebilir. İnterferon alfanın yan etkileri ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjitdir. Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme tedavinin geçici olarak kesilmesini gerektirir (1). Her ne kadar intraventricüler interferon alfa ve oral isoprinozin ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi düzeyde yan etkiler görülmemekle birlikte uzayan ve tekrarlanan tedavilerde alt ve üst motor nöron toksisitesi, interferon alfanın indüklediği ensefalopati ve menenjit görülebilir (146).

### **2.1.9.3. 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 (150). Antiviral bir ilaç olan ribavirin SSPE'nin hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur. Tomoda ve ark. tedaviye yanıtız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventricüler IFN-alfa ve intravenöz Ribavirin kombinasyon tedavisi uygulamışlardır (163). Tedavi sonucu hastalarda progresyon olmadığı, bir hastada mevcut serebral atrofinin ilerlemediği, sağ kulak odiyografisinin düzeldiği diğer hastada ise tedavinin başlamasından 3 ay sonra hipertonsite, nörojen mesane inkontinansı ve disfajinin gerilediği bildirilmiştir. Hosoya ve ark. iki hastada yüksek doz intraventricüler IFN-alfa ve intravenöz Ribavirin kombinasyon tedavisinin kullanımı sonucu benzer etkileri gözlemlemiştir (150). Del Toro-Riera ve ark. yaptığı çalışmada SSPE'li hastalarda intraventricüler IFN-alfa ve ribavirin kullanılmasının etkin olmadığını bildirmişlerdir (151). Ribavirin intraventricüler olarak genellikle daha güvenlidir ve iyi tolere edilir. BOS ribavirin konsantrasyonu yüksek düzeyde tutulursa intraventricüler ribavirin verilmesi SSPE'de daha etkili olabilir. Ribavirin in vivo ve in vitro etkili konsantrasyon ile toksik doz sınırı birbirine çok yakındır. Bu nedenle BOS ribavirin konsantrasyonu monitorize edilmelidir. İntraventricüler 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 (150). Ribavirin yan etkileri orta derecede anemi, baş ağrısı, diş etinde ve dudaklarda şişlik olmasıdır. Bu yan etkiler orta derecede ve geçicidir (4).

#### **2.1.9.4. SSPE’de kullanılan diğer ilaçlar**

H2 reseptör antagonisti olan simetidin SSPE’nin tedavisinde kullanılmıştır. Simetidin T-lenfositler üzerindeki histamin stimülasyonunu inhibe eder ve immün fonksiyonları artırır. SSPE’de immünomodulatorlerin bazı yararları olduğundan simetidin kullanılmaktadır (152). SSPE’de inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olarak BOS histamin düzeyi de artabilir ve bu da patogeneizde rol oynayabilir. Bu yüzden SSPE’de simetidin tercih edilebilir (152). Anlar ve ark. nın yaptığı çalışma simetidin yedi SSPE hastasında kullanılmış, iki aylık izlem süresinde simetidin ile tedavi edilen 7 hastada kötüleşme gözlemezken, plasebo grubundaki 7 hastada anlamlı derecede kötüleşme gözlemlenmiştir (152).

SSPE tedavisinde kullanılan ilaçlardan olan Amantadin virüs replikasyonunu engelleyerek etki eden anti-RNA ajanıdır. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan-beyin bariyerini çok rahat geçer. Fakat SSPE’li hastalarda tedaviye cevap iyi değildir (1). Farklı yayınlarda isoprinosin ek olarak IFN-beta, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez ve kortikosteroidlerin de kullanıldığı ve değişken cevapların alındığı bildirilmiştir (153, 154). Bugün için SSPE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolu mevcut değildir. Bu ilaçların etkili olup olmadığını anlamak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **2.1.9.5. Semptomatik tedavi**

SSPE’nin temel tedavisi halen destekleyici tedavidir. Havayolu korunması, beslenme, kontraktür, dekübit ülserlerinin önlenmesi ve sekonder infeksiyonların tedavisidir. SSPE’nin tedavisinde hasta bakımı çok önemlidir (1). Optimal yaşamının sağlanması için fizik tedavi ve konuşma terapisi verilmelidir (155). Antikonvülzanlardan karbamazepin, sodyum valproat ve klonazepam myoklonus kontrolü için yararlıdır (1). Myoklonusları kontrol etmede en etkili ilaç karbamazepindir (104). Dirençli myoklonuslarda alternatif olarak topiramet kullanılabilir (156). Eğer hastanın bakımını etkileyen belirgin spastisite tespit edilmişse baklofen veya diğer antispastisite ilaçları kullanılmalıdır (1).

#### **2.1.10. Prognoz**

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

Santhoskumar ve Radhakrishnan çalışmalarında 17 yaşında SSPE tanısı alan ve 17 ay içinde ilerleyici nörolojik bozulma gösterip tamamıyla yatağa bağımlı hale gelen bir kadın hastanın spontan remisyona girdiğini ve kendi aktivitelerini yaptığını, hastanın 7 yıl sonra tekrar yatağa bağımlı hale geldiğini bildirmişlerdir (157). Grunewald ve ark. 35 yaşındaki başka bir kadın hastanın 25 yıl kadar remisyonda kaldığını bildirmişlerdir (158). Ayrıca Callebaut ve ark. 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 bildirmişlerdir (83). Hashimoto ve ark. 20 yıl takip ettikleri pnömoniden ölen SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir (67). Yılmaz ve ark. çalışmalarında dört yaş ve altında görülen SSPE vakalarında tedavinin yetersizliği, hızlı ve ilerleyici klinik gidiş yüzünden prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (23).

Remisyon hastalığın herhangi bir döneminde meydana gelebilir ve relaps olmadan önce remisyon süresi değişik uzunlukta seyreder. Santhoskumar ve Radhakrishnan spontan remisyon ve uzamış sağ kalımlarda bazı faktörlerin etkili olduğunu bildirmiştir. SSPE'nin başlangıç yaşının 12 yaştan küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde zemin aktivitesinde normalleşme eğilimi ve serebrospinal sıvıda kızamık antikor titrelerinde progresif artış görülmesi SSPE'de klinik iyiye gidişin habercisi görünmektedir (157). Bugün için SSPE'de spontan düzelmeden sorumlu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Mevcut gözlemlerin doğrulanması için daha ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir (1).

## **2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)**

Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), altta yatan patolojilerin biyokimyasal yapısını saptamak amacıyla belli dokuların metabolitlerinin in vivo ölçümünü sağlayan ve bir spektrumda gösterebilen non-invaziv bir tanı yöntemidir (188). İlk defa 1946 yılında Bloch ve Purcellin temel ilkelerini tanımlamasından sonra, MRS' nin tıbbi uygulamalarına 1966 yılında Odebland ve arkadaşları öncülük etmişlerdir (189). Beyinle ilgili ilk spektroskopi sonuçları 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda fare beyin dokusunun yüzey bobini içine doğrudan yerleştirilmesi ile elde edilen spektrumlar değerlendirilmiştir (190, 191).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin yapıları hakkında bilgi vermesine rağmen, beynin biyokimyası ve metabolizması ile ilgili olarak çok az bilgi verir veya hiçbir bilgi vermez. MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini ölçebilmektedir. Bu yüzden metabolik ve biyokimyasal bilgi veren tek non-invaziv yöntemdir. MRS, bilgisayarlı

tomografi (BT) ve MRG bulgularının spesifik olmadığı birçok olguda tanıyı kolaylaştırabilir (173).

MRS'in temel prensipleri MRG'ye benzemekle birlikte iki teknik arasındaki temel fark, MRG yüksek çözünürlüklü görüntülerle görsel veriler oluştururken, MRS ise dokular hakkında sayısal değerlerle grafikler oluşturarak kimyasal metabolitler hakkında bilgi verir. MRG sinyali, bir manyetik alan gücünde su protonlarından elde edilirken, MRS sinyalleri küçük konsantrasyondaki metabolitlerden elde edilmektedir.

MRS, MRG ile incelenen anatomik ya da patolojik dokunun biyokimyasal yapısı ve doku karakterini bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir. Spektrumdaki her pik, bulunan kimyasal metabolit miktarı ile orantılı olup, hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit etme ana prensibi oluşturur.

Homojen manyetik bir alana radyofrekans (RF) pulsu gönderilip kesildikten sonra protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı rezonans frekansları ve relaksasyon süreleri saptanmaktadır. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanı sıra, kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu nedenle su ve yağ gibi farklı yapıya sahip moleküllerdeki hidrojen protonları farklı rezonans gösterirler. Buna kimyasal kayma etkisi denir (192). Normal MRG incelemelerinde artefakta neden olan bu kimyasal kayma etkisi, MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır. Rezonans farkının saptanabilecek kadar farklı olabilmesi için yüksek Tesla gücünde ve geliştirilmiş programlara sahip cihazlar kullanılmaktadır (193).

MRS ile doku hakkında elde edilebilecek bilgiler aşağıda özetlenmiştir: (5)

1. Metabolitlerin tanınması
2. Metabolitlerin sayısal analizi
3. Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler
4.  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  gibi eksojen metabolitlerin belirlenmesi
5. pH, ısı, hücre içi katyonlar gibi doku ve hücresel çevre hakkında bilgi edinilmesi
6. Manyetizasyon transferin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi sahibi olunması.

MRS' de tek voksel görüntüleme ve multivoksel görüntüleme olarak iki temel teknik kullanılmaktadır. Voksel terimi, örneklenen volüm unsurunu ifade eder. Bu volüm unsurunun, bir genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide, vokselin büyüklüğü genellikle 2-8 cm<sup>3</sup> arasında değişir. Tek voksel görüntüleme, lokalize bir bölgede ve homojen

lezyonu olan hastalara önerilirken, multivoksel görüntüleme ile geniş bir kesitte, lezyonun değişik bölümlerinden multipl spektrumlar gösterilebilmektedir (192).

Homojen bir manyetik alandaki protonların RF pulsu ile uyarılmaları sonrasında alıcı sarmallar relaksasyon zamanı süreci içerisindeki farklı noktadaki voltaj farklılıklarını tespit ederler. Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda, farklı çekirdekler rezonans frekansları ile tanımlanabilmektedir. Rezonans frekanslarındaki farklılık intensite–zaman eğrisi şeklinde olup bu sürede toplanan verilerin Fourier transformasyonu ile değişik Larmor frekanslarına sahip farklı pikler bir spektrumda ortaya çıkar. Bu pikler metabolitlerdeki protonların rezonans frekanslarını temsil etmektedir. İncelenen alandaki her metabolitin spektrumunda farklı karakteristik yeri mevcuttur. Yaygın olarak spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Bu tip incelemeye Proton MRS (1H MRS) adı verilmektedir. MRS spektrumundaki her pik ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanabilmektedir. Spektral grafide su yüksek frekansta, yağ düşük frekanstadır. Çoğu metabolit su ve yağ arası rezonans yaparlar ve bunların piki su ve yağ arasında yer almaktadır. Pikin yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı temel sistemde MRG frekansı ile farkını (kimyasal kaymasını) gösterir. Her pik, rezonans frekansının yüksekliğini ve yarı yüksekliğini içermektedir. Spektrumda frekans farkı “ppm” skalası ile gösterilmektedir.

MRS’de her pike ait çizginin genişliği ve piklerin birbirinden ayırt edilebilmesi için manyetik alan homojenitesi önemlidir. Ana manyetik alanın gücü ne kadar fazla olursa spektrum rezolüsyonu o kadar artar. Lokal manyetik alandaki en küçük farklılıklar spektruma yansımaktadır. Vokseldeki manyetik alan noktadan noktaya farklılık gösteriyorsa, aynı kimyasal koşuldaki proton farklı alanlarda farklı davranmakta ve pike ait çizgilerde genişlemeye, rezolüsyonda ve sinyal gürültü oranında azalmaya, sudan gelen sinyallerin az baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun için voksel shimming adı verilen ve voksel içerisinde manyetik alanın x, y, z aksında homojenizasyonunu sağlayan sekans içerisindeki su baskılanmadan önce otomatik olarak uygulanabilen bir yöntem kullanılır.

MRS’ de spektrumun görünümü sadece metabolitlerin konsantrasyonuna bağlı değil, aynı zamanda kullanılan özel puls sekanslarına, TR (Repetition time) ve TE (Echo time) gibi parametrelere de bağlıdır. MRS uygulamalarında STEAM (Stimulated acquisition method), PRESS (Point resolved surface coil spectroscopy), FROGS (Fast rotating gradient spectroscopy), DRESS (Depth resolved surface coil spectroscopy), SPARS (Spatially resolved spectroscopy), ISIS (Image selected in-vivo spectroscopy) teknikleri kullanılmaktadır. Belirtilen bu teknikler ile tek voksel spektroskopi yapılabilmektedir. Bundan başka multivoksel spektroskopi olarak bilinen Chemical Shift Imaging (CSI) tekniği



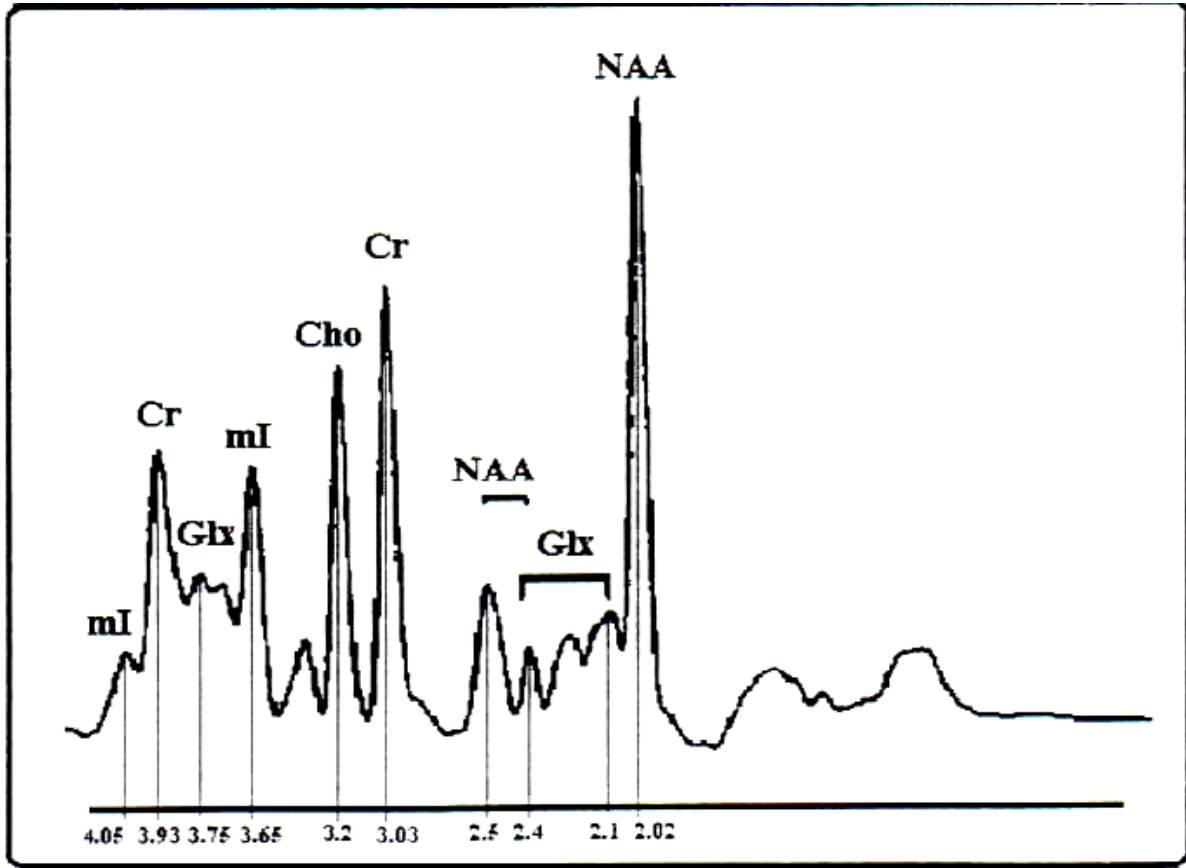
mevcuttur. Ayrıca CSI ve tek voksel teknikleri kombine olarak hibrid bir teknik şeklinde proton MRS’de kullanılabilir. Tek ve multivoksel spektroskopi yöntemleri karşılaştırıldığında, tek vokselde lokalizasyon, manyetik alan homojenitesi ve su baskılama daha iyi olmaktadır. Multivokselin avantajı ise geniş bir kesitte, kesitin birçok bölgesinden çok sayıda spektral analiz elde edilebilmesidir (192).

Rutin MRS’ de en çok kullanılanlar STEAM ve PRESS sekanslarıdır. Her iki sekans da tek voksel spektroskopi tekniğinde kullanılmaktadır. Bu iki teknikte de uzaysal çözümlenme, birbirine dik üç kesit düzleminin ardı sıra uyarımı ile gerçekleştirilmektedir (192-194). PRESS VE STEAM karşılaştırıldığında PRESS’ de sinyal görüntü oranı daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS’ de özellikle uzun relaksasyon zamanı olan metabolitler uzun TE kullanıldığında görülebilir. PRESS daha geniş dokulardan örnekleme sağlar. STEAM daha küçük alanların örneklemesini sağlar ve kısa ekolar kullanıldığından (20 ms) daha kısa relaksasyon zamanlı diğer metabolitler görünür hale gelir. Uzun ekolar kullanıldığında kolin, kreatin, N-asetil aspartat ve laktat dışındaki metabolitler kaybolur. Kısa ekolarda myoinositol, glutamat, glutamin ve glisin gibi diğer metabolitler tanınır. Uzun ekolarda görülmeyen ek bileşiklerin kısa ekolarda görülmesinin nedeni kısa T2 relaksasyon zamanları veya J-çiftleşmenin defaz edici etkisidir. STEAM’ de uygun sinyal gürültü oranı için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. Eksternal yağ dokusu ile her iki sekansda da kirlenme olursa da STEAM sekansında VOI (volume of interest) dışından kirlenme daha fazladır. Kısa eko zamanlarında daha fazla bileşikten sinyal alınmakta, fakat daha fazla sıvı ve yağ kontaminasyonu olmaktadır. Uzun ekolu spektrumda daha az bileşik görünür hale gelmekte, T2 ağırlığı değişmekte, fakat daha düz bazal hat elde edilmektedir (195).

### **2.2.1.MRS İle İncelenen Metabolitler**

Beyin dokusunda, normal metabolitlerin konsantrasyonunun yaşa göre değiştiğini gösteren kanıtlar vardır. Bu değişim hayatın ilk 3 yılında çok belirgindir ve 16 yaşına kadar görülebilir. Beyin matürleşirken, en fazla dikkat çeken değişim, NAA/Cr oranında artma ve Cho/Cr oranında azalmadır. Bu değişimler, nöronal matürasyonu ve aksonların, dentritlerin, sinapsların sayısında bir artışı yansıtabilirler. Metabolitlere ait pik pozisyonları 0-4 ppm arasında ortaya çıkmakta olup skala sağdan sola doğrudur (192).

Şekil 2’de normal bir proton MR Spektrumu, Tablo 3’de ise bu spektrumda saptanabilen metabolitler ve ppm değerleri gösterilmiştir. Kimyasal shiftler, NAA ya göre (2.00 ppm) relatif olarak her milyonda bölüm olarak verilmiştir (195, 196)



Şekil 2. 1H MRS’de metabolitleri gösteren spektrum (196)

Tablo 3. Değişik metabolitlerin kısaltmaları ve spektrumda ppm olarak değerleri (195)

Lipidler	Lip	0-2
Laktat	Lac	1.3
Asetat	Ac	1.85
$\gamma$ -Aminobütirat	GABA	2.25
N-Asetil aspartat	NAA	2.0 2.6
Glutamat	Glu	2.1 2.35 3.75
Glutamin	Gln	2.1 2.45 3.75
Aspartat	Asp	2.85
Kreatin	Cr	3.0 3.9
Fosfokreatin	PCr	3.0 3.9
Kolin	Cho	3.2
Taurin	Tau	3.3
Myo-Inositol	Myo-I	3.5
Glisin	Gly	3.5

### **2.2.1.1. N-Asetil Aspartat (NAA)**

NAA varlığı N-asetil metil grubuna göredir, bu grup 2.0 ppm'de rezonans yapar. Bu pik aynı zamanda daha az önemli olan N-asetil gruplarından da katkı alır. NAA, normal fonksiyonel nöronlarda bulunan nöronal bir markerdir. Sadece nöronal hücre gövde, akson ve dentritlerinde bulunduğu düşünülmektedir. Beyine olan birçok yaralanma ile konsantrasyonu azalır. N asetil-aspartil glutamatın yıkılması sonucu hem NAA hem de glutamat meydana gelir ve sonrasında NAA'nın yıkılması aspartatın oluşmasına öncülük eder. Bu bileşikler eksitator aminoasitlerdir ve iskemi ile artarlar. Canavan hastalığı, NAA'nın arttığı tek hastalıktır. Normal spektrumda, NAA en geniş pike sahiptir (177,178)

### **2.2.1.2. Kolin (Cho)**

Kolin piki 3.2 ppm'de oluşur. Gliserofosfokolin, fosfokolin ve fosfatidilkolinden katkı alır ve bu yüzden beyin toplam kolin miktarını yansıtır. Kolin, hücre membranlarının fosfolipid metabolizmasının bir unsurudur, membran turnover'ini yansıtır, asetil kolin ve fosfatidilkolin için prekürsördür. Asetilkolin ise bilinç, hafıza ve ruh hali ile ilişkili önemli bir nörotransmitterdir. Fosfatidilkolin, hücre membranlarının yapımı için kullanılmaktadır. Bu yüzden artmış kolin, muhtemelen artmış membran sentezini ve / veya artmış hücre sayısını yansıtır. Yüksek hücresel yoğunluk ve beyin gelişimi, myelinizasyon, demyelinizasyon, inflamasyon, tümör gibi artmış membran dönüşümünde Cho seviyesi yükselir (7, 175, 196).

### **2.2.1.3. Kreatin (Cr)**

Kreatin piki 3.02 ppm'de görülür ve kreatin, kreatin fosfat ve daha az miktarda  $\gamma$ -aminobütirik asit, lizin ve glutatyondan katkı olur. Kreatin için ek bir pik 3.94 ppm'de görülebilir. Bu nedenle kreatin piki bazen total kreatin olarak adlandırılır. Kreatin muhtemelen beyin hücrelerinde, yüksek enerjili fosfatlar için bir kaynak ve adozin trifosfat, adozin difosfat kaynakları için bir tampon olarak, enerji bağımlı sistemlerin sürdürülmesinde rol oynar. Kreatin hipometabolik durumlarda artar, hipermetabolik durumlarda azalır. Normal spektrumda, kreatin hemen kolinin sağına lokalize olur ve üçüncü en yüksek piktir. Bu pik hastalıklarda oldukça stabil kalması nedeniyle, bir kontrol değeri olarak kullanılabilir (14, 175).

### **2.2.1.4. Laktat (Lac)**

Laktat pikinin özel bir şekli vardır. Doublet olarak adlandırılan, iki farklı rezonans piki içerir ve komşu protonlar arasındaki manyetik alan etkileşimleri sebep olur. Bu laktat doubleti

1.32 ppm'de oluşur. Laktat için ikinci bir pik 4.1 ppm'de oluşur, Bu son pik suya çok yakın olduğu için, genellikle bastırılır. Normalde beyindeki laktat düzeyleri düşüktür. Anaerobik metabolizmanın göstergesi olan laktat iskemik ve hipoksik dokularda birikir. Laktatın varlığı genellikle, normal hücresel oksidatif fosforilasyon mekanizmasının etkin olmadığı, karbonhidrat katabolizmasının olduğu durumları gösterir. Laktat, lokal nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek, bir nöromodülatör olarak rol oynayabilir. TE 272 msn olduğunda laktat baseline üstünde, TE 136 msn olduğunda laktat doubleti baseline altında olur. Bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokuda, kistlerde, mitokondriyal hastalıklarda artar. Makrofajlarda enerji üretimi anaerobik glikoliz ile olduğundan, aktif demyelinizasyon ve doku nekrozu gibi makrofaj infiltrasyonu gösteren durumlarda laktat artış gösterir (6, 89).

#### **2.2.1.5. Myoinositol (Ins)**

Hormona duyarlı nöroresepsiyonda rol alır. Muhtemelen glukuronik asit prekürsörü olan bir metabolit olup ksenobiyotiklerin konjugasyon ile detoksifikasyonunda da rol alır. Aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir ozmolit ve hücre volüm regülatörü olarak bilinir. Bu nedenle gliyal belirleyicidir. Myoinositol piki 3.56 ppm'de oluşur. Myoinositolün trifosforile türevinin, myoinositol-1, 4, 5-trifosfat, hücre içi kalsiyumu mobilize eden hormonların bir sekonder mesajcısı olarak görev yaptığına inanılmaktadır. Myoinositol artması ve NAA azalması kombinasyonu Alzheimer hastalığı olanlarda görülebilir (195, 200, 201).

#### **2.2.1.6. Glutamat ve Glutamin (Glx)**

Glutamat, mitokondriyal metabolizmada rol oynayan, eksitator bir nörotransmitterdir. Gamaaminobütirik asit, glutamatın önemli bir ürünüdür. Glutamin, detoksifikasyon ve nörotransmitter aktivasyonu regülasyonunda rol oynar. Bu iki metabolit, birbirine çok yakın rezonans yaparlar ve genellikle 2.1 ile 2.5 ppm arasında lokalize toplam bir pik olarak temsil edilirler. Glx olarak simgelenirler. Glutamin aynen Ins'de olduğu gibi astrosit marker'dır. Glutamatın Alzheimer hastalığında azaldığı, glutaminin Reye sendromu ve hepatik ensefalopatide arttığı bildirilmiştir (173, 195).

#### **2.2.1.7. Alanin (Ala)**

Alanin esansiyel olmayan bir aminoasittir ve fonksiyonu tam olarak tarif edilememiştir. Piki, 1.3 ile 1.4 ppm arasında oluşur ve bu yüzden laktat varlığı ile

gölgelenebilir. Alanin laktata benzer olarak, TE 136 msn'den 272 msn'ye değiştiği zaman ters döner. Menenjiom olgularında spektrumda alanin pikinin saptanması karakteristiktir.

#### **2.2.1.8. Lipidler (Lip)**

Beyindeki membran lipidlerinin çok kısa relaksasyon zamanları vardır ve çok kısa TE'ler kullanılmadıkça, normalde gözlenmezler. Lipidlerin protonları, 0.8, 1.2, 1.5 ve 6.0 ppm'de pikler oluştururlar. Bu pikler, doymamış yağ asitlerinin metil, metilen, allelic ve vinil protonlarını içerirler. Bu metabolitler, yüksek dereceli astrositomlarda ve menenjiomlarda artabilirler ve nekrotik süreçleri yansıtabilirler (193, 197).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 2004–2011 yılları arasında Dyken kriterlerine göre SSPE tanısı alan hastalar alındı. SSPE tanısı, tipik klinik ve EEG bulguları ile birlikte BOS'ta artmış kızamık antikorlarının varlığına dayanılarak konuldu (96) (Tablo 2). Çalışma projesi için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. 32 hasta ve hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, pediatri ve nöroloji kliniğinde baş ağrısı nedeniyle kranial MRG tetkiki istenen ve tamamen normal rapor edilen 20 çocuk, kontrol grubu olarak alındı. Tüm katılımcıların ailelerinden yazılı onay alındı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, SSPE başlangıç yaşları, kızamık geçirme yaşı, kızamık aşısı öyküsü, klinik bulguları, klinik evresi, nörolojik dizabilite indeksi (NDI) belirlendi. Hastalığın klinik evrelendirmesi Risk ve Haddad'ın sınıflandırması kullanılarak yapıldı (85). 16 hasta evre II ve 16 hasta ise evre III olarak belirlendi. Çalışma boyunca tüm hastaların beyin MRG ve MRS görüntüleme bulguları kaydedildi.

#### **3.1.Risk ve Haddad Evrelemesi**

Evre I: Psiko-entelektüel değişikliklerde progresyon ve/veya nonspesifik nörolojik semptomların oluşması

Evre II: Tekrarlayan myoklonusların stereotipik atakları

IIA; düşme atakları olmaksızın

IIB; düşme atakları ile birlikte

IIC; yatağa bağımlı durumda

Evre III: Vegetatif durum

IIIA; amaçsız ama spontan hareketler

IIIB; ağırlı uyarana karşı motor cevap vermesi

IIIC; derin koma ve ölüm.

Vakaların klinik nörolojik anormalliklerin puanlandırılmasında Dyken ve arkadaşlarının geliştirdiği nörolojik dizabilite indeksi kullanıldı (141).

#### **3.2.Nörolojik Dizabilite İndeksi**

**1- Davranış ve Mental Durum****a-İrritabilite**

Yok	0
Hafif hiperaktif, huzursuz	1
Orta derecede huzursuz	2
Aşırı huzursuz, deliryum, letarji	3
Stupor, koma	4

**b-Kişilik Değişiklikleri**

Normal kişilik	0
Negativizm,hafif davranış bozukluğu	1
Orta derecede karşı gelme	2
Çok uyumsuz, letarjik	3
Stupor, koma	4

**c-İçe Kapanma**

Kapanma Yok	0
Çekingen	1
İçe kapanmış	2
Otizm, letarji	3
Stupor, koma	4

**d- Zeka**

Normal	0
Donuk	1
Sınır zeka	2
Hafif/orta zeka geriliği, letarji	3
Stupor, koma	4

**e-Bilişsel İşlevler**

Normal	0
Hafif konuşma, algı görme, işitme bozukluğu	1
Orta konuşma, algı, görme, işitme bozukluğu	2
Ağır konuşma, algı,görme bozuk.	3

**2-İstemsiz Hareketler ve Nöbetler****a-Yeri**

Nöbet yok	0
Kısmi hafif	1
Kısmi, orta şiddette	2
Yaygın	3
Hareketsizlik	4

**b-Tekrarlama**

Nöbet yok	0
Düzensiz, günde birden az	1
Düzensiz, saatte birden az	2
Düzenli, saatte birden çok	3
Hareketsizlik	4

**c-Sıklığı**

Nöbet yok	0
Seyrek	1
Sık	2
Devamlı	3
Hareketsizlik	4

**d-Senkroni**

Nöbet yok	0
Senkron değil, sınırlı hareket	1
Senkron değil, ama çok sayıda	2
Senkron	3
Hareketsiz	4

**e-Nöbetler (Majör Nöbetler)**

Yok	0
Ayda 1 den az	1
Ayda 1-haftada 1	2
Haftada 1-günde 1	3
Günde 1 den fazla	4

Stupor, koma 4

### 3-Motor ve Duyusal

#### a-Refleks-Tonüs

Normal 0

Hafif hiperrefleksi/tonüs artışı 1

Hafif hiperrefleksi ve tonüs artışı 2

Orta hiperrefleksi ve tonüs artışı 3

Aşırı hiperrefleksi, tonüs artışı 4

#### b-Kuvvet ve Kas Kitlesi

Normal 0

Hafif parezi veya atrofi 1

Hafif parezi ve atrofi 2

Orta derece güçsüzlük veya atrofi 3

Belirgin güçsüzlük, atrofi 4

#### c-Anormal Postür ve Hareketler

Normal 0

Hafif kore, atetoz 1

Hafif distoni, orta kore/atetoz 2

Orta distoni, koreatetoz, hafif rijid 3

Ağır ekstrapiramidal bulgu 4

#### d-Koordinasyon Bozukluğu

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta bozulma 2

Belirgin bozulma 3

Ağır koordinasyon kusuru 4

#### e-Duyu (Ağrı, Dokunma, Basınç, Vibr.)

Normal 0

Tek duyuda bozulma 1

2 duyuda bozulma 2

3 duyuda bozulma 3

4 duyuda bozulma 4

### 4-Vejetatif ve Sistemik

#### a-Görme

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta derece bozulma 2

Belirgin bozulma 3

Görmenin kaybı 4

#### b-İşitme

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta bozulma 2

Belirgin bozulma 3

İşitmiyor 4

#### c-Konuşma

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta bozulma 2

Belirgin bozulma 3

Ağır bozulma 4

#### d-Otonomik

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta şiddette belirtiler 2

Belirgin bulgular 3

Ağır bulgular 4

#### e-Beslenme

Normal 0

Hafif bozulma 1

Orta derece bozukluk 2

Belirgin beslenme kusuru 3

Ağır bozulma 4



### **3.3. BOS ve Serum Kızamık Antikorları**

Hastaların BOS kızamık IgG ve IgM antikorları immün floresan antikor (IFA) yöntemi ile çalışıldı, 1/4'ten yüksek değerler pozitif kabul edildi. Serum IgM kızamık antikoru ELİSA ve IgG antikoru ise ELFA (Enzyme linked florescent assay) yöntemiyle çalışıldı, IgG için 0.50'den yüksek , IgM için ise 1.0'den yüksek değerler pozitif kabul edildi.

### **3.4. Magnetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Görüntülemesi:**

Multivoksel MRS veri setleri, point-resolved spektroskopi (PRESS) kullanarak, 1500/136/1 (TR/TE/NEX) parametreleri ile 16x16 dikdörtgen örnekleme dizilişi ile 230 mm transvers örnekleme alanından (FOV) alınmıştır. Manyetik alanın otomatik shimming ile üç bazal ortogonal görüntüsü alındıktan sonra 30 mm kalınlıkta volume of interest (VOI) belirlenmiştir. VOI, sphenoidal düzleme paralel sentrum semiovale ve korpus kallosumun gövdesinin üzerinde frontal subkortikal beyaz cevher (FSBC) ve parietookspital beyaz cevher'i (POBC) bilateral kaplayacak şekilde yerleştirilmiştir. VOI içinde lokal manyetik homojenite daha sonra ek manuel shimming ile sudan maksimum proton sinyal yoğunluğu sağlamak için optimize edilmiştir. Ek manüel shimming 2-4 dakika sürmüştür. MR spektroskopik veriler optimal su sinyal yoğunluğu baskılandıktan sonra toplanmıştır. Kimyasal değişim görüntüleme (chemical shift imaging) (CSI), ile anormal alanlar periventriküler beyaz cevherde belirlenmiştir. Tutulum noktasından itibaren CSI haritalarında sol ve sağ periventriküler beyaz cevher değerlendirilmiştir. NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho ve Ins/Cr metabolit oranları hesaplandı. Her hasta için spektrumların diagnostik olup olmadığı belirlendi.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

SPSS- 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences, version 11.5 for Windows, SPSS® Inc, Chicago, IL) istatistik analizi programı kullanıldı. One-sample Kolmogorov–Smirnov testi ile parametrelerin dağılımlarına bakıldı ve dağılımın normal olduğu görüldü. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) olarak verildi. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet karşılaştırmasında Chi- square testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson's korelasyon testi ile değerlendirildi. Mann-Whitney' s U testi SSPE hastaları arasındaki FSBC ve POBC metabolit oranları farklılıklarını değerlendirmek için kullanıldı. Evre II, III ve kontrol grupları arası parametrelerin oranlarındaki farklılıkları değerlendirmek için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Evreler arası ve evreler ile kontrol grubu aralarında, Mann-Whitney's U testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri 0,05 den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Yaş ortalaması  $131,22 \pm 18,32$  ay olan 22'si (% 68,8) erkek, 10'u (%31,2) kız olmak üzere 32 SSPE hasta grubu ile yaş ortalaması  $118,75 \pm 40,29$  ay olan 8'i (%40) kız ve 12'si (%60) erkek olmak üzere 20 kontrol grubu çalışmaya alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

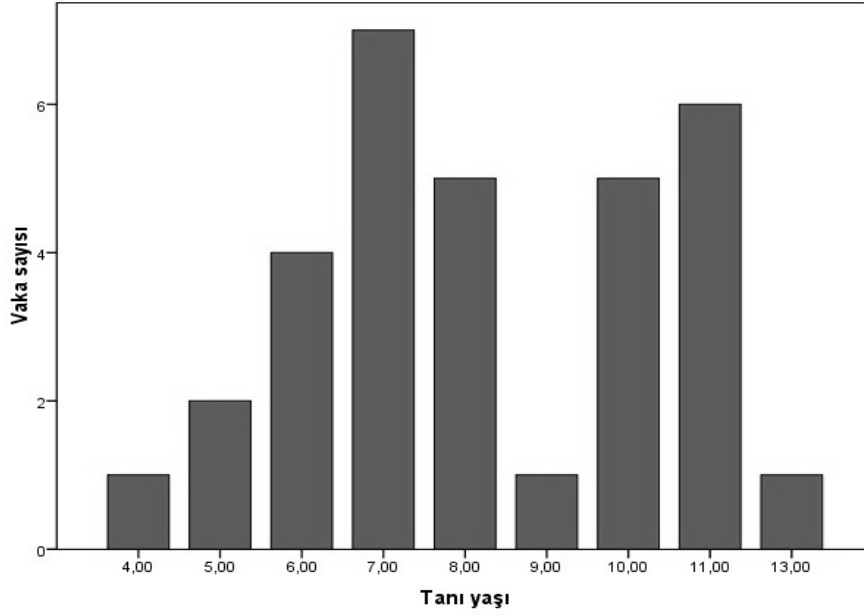
	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	P
Yaş (Ay)	$131,22 \pm 18,32^*$	$118,75 \pm 40,29^*$	$p>0,05$
Cinsiyet (E/K)	22/10	12/8	$p>0,05$

\*Sonuçlar ortalama  $\pm$  SS olarak verilmiştir

Hastaların 18'i (%56) kırsal kesim ve 14'ü (%44) şehir merkezinde yaşıyordu. Çalışmaya alınan 22 erkek hastanın ortalama tanı yaşı  $8,04 \pm 2,38$  (yaş aralığı 4-13), 10 kız hastanın ortalama tanı yaşı  $8,80 \pm 1,87$  (yaş aralığı 6-11) ve tüm hastaların ortalama tanı yaşı  $8,28 \pm 2,23$  (yaş aralığı 4-13 ) yıl olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı açısından erkekler ve kızlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 5'te gösterildi. Hastaların 16'sı (%50) altı – sekiz, 12'si (%37,5) dokuz – onbir, 3'ü (%9,3) üç- beş yaşlarda ve 1'i (%3,1) onüç yaşında SSPE tanısı aldı. Hastaların tanı yaşının grafiksel görünümü şekil 3'te sunulmuştur.

Çalışmamızda hastaların 28'inde (%87,5) kızamık geçirme öyküsü bulunurken, 4'ünde (%12,5) kızamık geçirme öyküsü bilgisi alınamadı. Kızamık geçirme öyküsü olan olguların 9'u (%32,1) bir yaş altı, 15'i (%53,5) bir – iki yaş arasında, 4'ü (% 14,2) iki yaşından sonra kızamık geçirmişti. Kızamık geçirme öyküsü olan tüm olguların ortalama kızamık geçirme yaşı  $17,18 \pm 10,97$ , erkeklerin ortalama kızamık geçirme yaşı  $15,67 \pm 7,94$  (yaş aralığı 6-36) ve kızların ortalama kızamık geçirme yaşı  $19,90 \pm 15,14$  (yaş aralığı 5-48) ay olarak bulundu. Olguların kızamık geçirme yaşı açısından karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 5'te gösterildi.

Çalışmamızda olguların 19'una (%59,3) dokuz – on iki ay arasında tek doz kızamık aşısı yapılma öyküsü bulunurken, 9'una (%28,1) kızamık aşısı yapılmamıştı. Dördüne (%12,5) ise aşı yapıp yapılmadığı bilinmemekteydi.



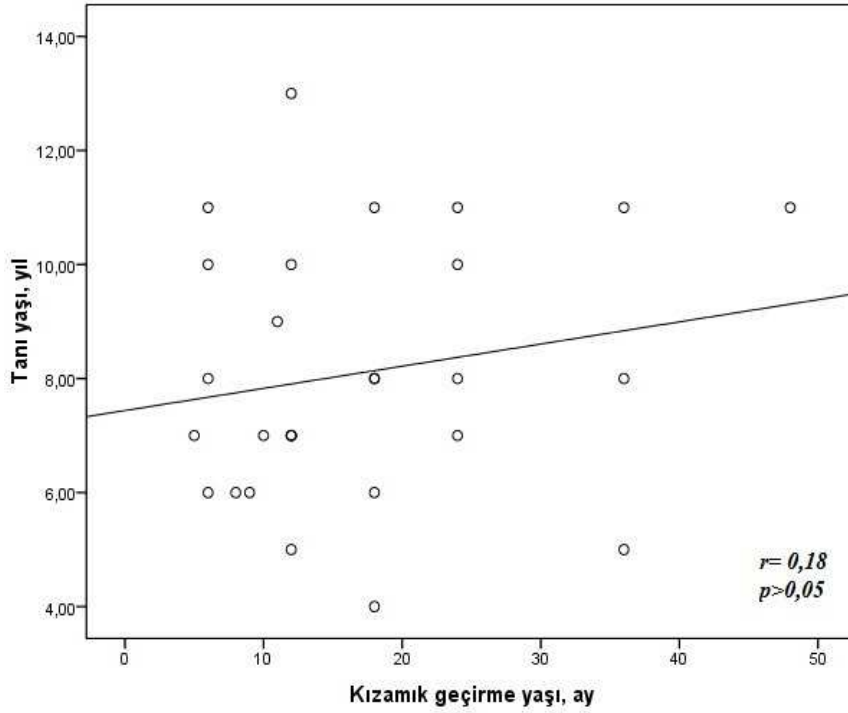
**Şekil 3.** SSPE vakalarının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü

**Tablo 5.** Otuz iki SSPE vakasının tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, NDI skoru ve latent süre karşılaştırması

	Erkek ( n=22 )	Kız ( n=10 )	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Tanı Yaşı (yıl)	8,04 ± 2,38	8,80 ± 1,87	p> 0,05
Kızamık Geçirme Yaşı (ay)	15,67 ± 7,94	19,90 ± 15,14	p> 0,05
Latent Süre (yıl )	6,22 ± 2,53	7,20 ± 1,75	p> 0,05
NDI Skor (puan)	45,81± 18,24	42,60 ±17,57	p> 0,05

Kızamık geçirme yaşı ile SSPE hastalığının ortaya çıkması arasında geçen ortalama latent süre  $6,57 \pm 2,30$  (süre aralığı 2-12), erkek hastalarda ortalama latent süre  $6,22 \pm 2,53$  (süre aralığı 2–12), kız hastalarda ortalama latent süre  $7,20 \pm 1,75$  (süre aralığı 5-10) yıl olarak bulundu. Erkek ve kız olgular latent süre açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Sonuçlar tablo 5'te gösterildi. Olguların kızamık

geçirme yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ( $r = 0,18$ ,  $p > 0,05$ ). Kızamık geçirdiği bilinen 28 SSPE'li vakanın, kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşını gösteren grafik şekil 4'te sunulmuştur.



**Şekil 4.** SSPE vakalarının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü

Başvuru sırasında hastaların 13'ünde (%40,6) atonik ve/veya miyoklonik nöbet, 8'inde (%25) davranış değişikliği, miyoklonik ve/veya atonik nöbet, 5'inde (%15,6) mental gerilik ve davranış değişikliği, 4'ünde (%12,5) jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) ve 2'sinde (%6,2) görme ve konuşma bozukluğu semptomları vardı.

Tanı sırasında çekilen EEG' de olguların 24'ünde (%75) SSPE'nin tipik bulgusu olan tekrarlayan, jeneralize, yüksek amplitüdü, intravenöz diazepam ile baskılanmayan, keskin-yavaş dalga aktivitesi, 4'ünde (%12,5) jeneralize epileptiform aktivite, 3'ünde (%9,3) fokal epileptiform aktivite, 1'inde (%3,1) burst supresyon saptandı. Otuz iki olgunun 23'ünde (%71,8) yavaş zemin aktivitesi izlendi.

Vakaların çalışma sırasında çekilen MRG bulguları incelendiğinde 21 (%65,6) vakada kortikal subkortikal tutulum, 15 (%46,8) vakada kortikal ve subkortikal atrofi, 15 (%46,8) vakada periventriküler tutulum, 13 (%40,6) vakada korpus kallosum, 5 (%15,6) vakada bazal ganglion, 2 (%6,25) vakada serebellum, 1 (%3,12) vakada beyin sapı tutulumu görüldü. Evre II olan 4 (%12,5) vakada ise beyin MRG normal bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6.** SSPE vakalarının çalışma sırasındaki klinik evre ve beyin MRG bulguları

MRG Bulgusu	Klinik Evre							Toplam
	I	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IIIC	
	n=0	n=7	n=6	n=3	n=10	n=6	n=0	32
Normal	0	3	1	0	0	0	0	4
Kortiko subkortikal tutulum	0	4	3	0	8	6	0	21
Bazal ganglion tutulumu	0	0	2	1	0	2	0	5
Periventriküler tutulum	0	2	2	2	5	4	0	15
Beyin sapı	0	0	0	0	1	0	0	1
Korpus kallosum	0	0	1	1	6	5	0	13
Atrofi	0	1	2	2	5	5	0	15
Serebellum tutulumu	0	0	0	0	2	0	0	2
Toplam	0	10	11	6	27	22	0	76

\*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

SSPE'li hastaların MR spektroskopik görüntüleme ile POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,00 \pm 0,36$ , Cho/Cr  $1,52 \pm 0,43$ , Ins/Cr  $1,45 \pm 0,87$ , NAA/Cho  $0,99 \pm 0,38$  metabolit değerleri, kontrol grubunun POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,82 \pm 0,53$ , Cho/Cr  $0,91 \pm 0,22$ , Ins/Cr  $0,68 \pm 0,32$ , NAA/Cho  $1,88 \pm 0,59$  metabolit değerleri karşılaştırıldığında SSPE'li hastaların POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p < 0,001$ ), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ) (Tablo 7).

SSPE'li hastaların MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,14 \pm 0,55$ , Cho/Cr  $1,83 \pm 0,67$ , Ins/Cr  $2,16 \pm 0,64$ , NAA/Cho  $1,02 \pm 0,65$  metabolit değerleri ile kontrol grubunun FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,94 \pm 0,44$ , Cho/Cr  $0,94 \pm 0,29$ , Ins/Cr  $0,56 \pm 0,31$ , NAA/Cho  $2,01 \pm 0,63$  metabolit değerleri karşılaştırıldığında SSPE'li hastaların FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

bulunurken ( $p<0,001$ ). Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** SSPE’li hastalar ile kontrol grubunun ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	Hasta (n=32)	Kontrol (n=20)	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr (FSBC)	1,14 $\pm$ 0,55	1,94 $\pm$ 0,44	P< 0,001
Cho/Cr (FSBC)	1,83 $\pm$ 0,67	0,94 $\pm$ 0,29	P< 0,001
İns/Cr (FSBC)	2,16 $\pm$ 0,64	0,56 $\pm$ 0,31	P< 0,001
NAA/Cho (FSBC)	1,02 $\pm$ 0,65	2,01 $\pm$ 0,63	P< 0,001
NAA/Cr (POBC)	1,00 $\pm$ 0,36	1,82 $\pm$ 0,53	P< 0,001
Cho/Cr (POBC)	1,52 $\pm$ 0,43	0,91 $\pm$ 0,22	P< 0,001
İns/Cr (POBC)	1,45 $\pm$ 0,87	0,68 $\pm$ 0,32	P< 0,001
NAA/Cho (POBC)	0,99 $\pm$ 0,38	1,88 $\pm$ 0,59	P< 0,001

Evre III SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $0,86 \pm 0,35$ , Cho/Cr  $1,72 \pm 0,41$ , İns/Cr  $2,01 \pm 0,84$ , NAA/Cho  $0,95 \pm 0,38$  metabolit değerleri ile evre II SSPE hastalarının POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,14 \pm 0,33$ , Cho/Cr  $1,33 \pm 0,36$ , İns/Cr  $0,88 \pm 0,43$ , NAA/Cho  $1,03 \pm 0,39$  metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre III SSPE’li hastaların POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr değeri evre II değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0,05$ ), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak NAA/Cho değerleri arası istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

Evre III SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $0,96 \pm 0,46$ , Cho/Cr  $2,17 \pm 0,77$ , İns/Cr  $2,35 \pm 0,75$ , NAA/Cho  $0,64 \pm 0,32$  metabolit değerleri ile evre II SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr  $1,32 \pm 0,58$ , Cho/Cr  $1,48 \pm 0,30$ , İns/Cr  $1,96 \pm 0,45$ , NAA/Cho  $1,39 \pm 0,69$  metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre III SSPE’li hastaların FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cho değeri evre II değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken ( $p<0,05$ ), Cho/Cr metabolit oranları istatistiksel

olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak NAA/Cr ve İns/Cr değerleri arası istatistiksel anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

Evre II hastaların ortalama NDİ skoru  $31,87 \pm 14,83$ ; evre III hastaların ortalama NDİ skoru  $57,75 \pm 8,86$  saptandı. Evre III hastaların NDİ skoru, evre II hastaların ortalama NDİ skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Sonuçlar Tablo 8’de sunulmuştur.

**Tablo 8.** Evre II ve evre III hastaların ortalama metabolit değerlerinin, yaş ve NDİ skorunun karşılaştırması

	Evre II (n=16) Ortalama $\pm$ SS	Evre III (n=16) Ortalama $\pm$ SS	P
Yaş (Ay)	$131,56 \pm 22,20$	$130,88 \pm 14,17$	$p> 0,05$
NAA/Cr (FSBC)	$1,32 \pm 0,58$	$0,96 \pm 0,46$	$p> 0,05$
Cho/Cr (FSBC)	$1,48 \pm 0,30$	$2,17 \pm 0,77$	$p= 0,006$
İns/Cr (FSBC)	$1,96 \pm 0,45$	$2,35 \pm 0,75$	$p> 0,05$
NAA/Cho (FSBC)	$1,39 \pm 0,69$	$0,64 \pm 0,32$	$p= 0,001$
NAA/Cr (POBC)	$1,14 \pm 0,33$	$0,86 \pm 0,35$	$p= 0,047$
Cho/Cr (POBC)	$1,33 \pm 0,36$	$1,72 \pm 0,41$	$p= 0,012$
İns/Cr (POBC)	$0,88 \pm 0,43$	$2,01 \pm 0,84$	$p< 0,001$
NAA/Cho (POBC)	$1,03 \pm 0,39$	$0,95 \pm 0,38$	$p> 0,05$
NDİ Skoru ( puan )	$31,87 \pm 14,83$	$57,75 \pm 8,86$	$p< 0,001$

Evre II, III ve kontrol gruplarının MR spektroskopik görüntüleme ile POBC ve FSBC bölgelerinden alınan ortalama metabolit oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Evre II, III ve kontrol grubunun ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	EvreII (n=16)	Evre III (n=16)	Kontrol (n=20)	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr (FSBC)	1,32 $\pm$ 0,58	0,96 $\pm$ 0,46	1,94 $\pm$ 0,44	p<0,001*
Cho/Cr (FSBC)	1,48 $\pm$ 0,30	2,17 $\pm$ 0,77	0,94 $\pm$ 0,29	p<0,001*
İns/Cr (FSBC)	1,96 $\pm$ 0,45	2,35 $\pm$ 0,75	0,56 $\pm$ 0,31	P<0,001*
NAA/Cho (FSBC)	1,39 $\pm$ 0,69	0,64 $\pm$ 0,32	2,01 $\pm$ 0,63	p<0,001*
NAA/Cr (POBC)	1,14 $\pm$ 0,33	0,86 $\pm$ 0,35	1,82 $\pm$ 0,53	p<0,001*
Cho/Cr (POBC)	1,33 $\pm$ 0,36	1,72 $\pm$ 0,41	0,91 $\pm$ 0,22	p<0,001*
İns/Cr (POBC)	0,88 $\pm$ 0,43	2,01 $\pm$ 0,84	0,68 $\pm$ 0,32	p<0,001*
NAA/Cho (POBC)	1,03 $\pm$ 0,39	0,95 $\pm$ 0,38	1,88 $\pm$ 0,59	p<0,001*

\*Kruskal-Wallis H testi kullanıldı.

Evre III SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 0,86 $\pm$  0,35, Cho/Cr 1,72  $\pm$  0,41, İns/Cr 2,01 $\pm$  0,84, NAA/Cho 0,95  $\pm$  0,38 metabolit değerleri ile kontrol grubunun POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,82  $\pm$  0,53, Cho/Cr 0,91  $\pm$  0,22, İns/Cr 0,68  $\pm$  0,32, NAA/Cho 1,88  $\pm$  0,59 metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre III SSPE'li hastaların POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p<0,001), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( p<0,001) (Tablo 10).

Evre III SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 0,96  $\pm$  0,46, Cho/Cr 2,17 $\pm$  0,77, İns/Cr 2,35  $\pm$  0,75, NAA/Cho 0,64 $\pm$  0,32 metabolit değerleri ile kontrol grubunun FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,94  $\pm$  0,44, Cho/Cr 0,94  $\pm$  0,29, İns/Cr 0,56  $\pm$  0,31, NAA/Cho 2,01  $\pm$  0,63 metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre III SSPE'li hastaların FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p<0,001), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( p<0,001) (Tablo 10).



Ayrıca Evre III SSPE ve kontrol vakasının MRS görüntüleri ekler bölümünde şekil 9, 10, 11, 15, 16, 17’de sunulmuştur.

**Tablo 10.** Evre III ve kontrol grubu arasındaki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	Evre III (n=16)	Kontrol (n=20)	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
NAA/Cr(FSBC)	0,96 ± 0,46	1,94 ± 0,44	p< 0,001*
Cho/Cr (FSBC)	2,17± 0,77	0,94 ± 0,29	p< 0,001*
İns/Cr (FSBC)	2,35 ± 0,75	0,56 ± 0,31	p< 0,001*
NAA/Cho(FSBC)	0,64± 0,32	2,01 ± 0,63	p< 0,001*
NAA/Cr (POBC)	0,86± 0,35	1,82 ± 0,53	p< 0,001*
Cho/Cr (POBC)	1,72 ± 0,41	0,91 ± 0,22	p< 0,001*
İns/Cr (POBC)	2,01± 0,84	0,68 ± 0,32	p< 0,001*
NAA/Cho(POBC)	0,95 ± 0,38	1,88 ± 0,59	p< 0,001*

\* Mann-Whitney’s U testi kullanıldı

Evre II SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,14± 0,33, Cho/Cr 1,33 ± 0,36, Ins/Cr 0,88± 0,43, NAA/Cho 1,03 ± 0,39 metabolit değerleri ile kontrol grubunun POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,82 ± 0,53, Cho/Cr 0,91 ± 0,22, Ins/Cr 0,68 ± 0,32, NAA/Cho 1,88 ± 0,59 metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre II SSPE’li hastaların POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunurken (p<0,001 ), Cho/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( p<0,001), İns/Cr metabolit oranları karşılaştırması anlamlı bulunmadı (p>0,05 ) (Tablo 11).

Evre II SSPE hastalarının hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile ile FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,32 ± 0,58, Cho/Cr 1,48 ± 0,30, Ins/Cr 1,96± 0,45, NAA/Cho 1,39± 0,69 metabolit değerleri ile kontrol grubunun FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr 1,94 ± 0,44, Cho/Cr 0,94 ± 0,29, Ins/Cr 0,56 ± 0,31, NAA/Cho 2,01 ± 0,63 metabolit değerleri karşılaştırıldığında evre II SSPE’li hastaların FSBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr ve NAA/Cho değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede düşük bulunurken ( $p<0,01$ ), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 11).

Ayrıca Evre II SSPE vakasının MRS görüntüleri ekler bölümünde şekil12, 13, 14' te sunulmuştur.

**Tablo 11,** Evre II ve kontrol grubu arasındaki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	Evre II (n=16)	Kontrol (n=20)	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr (FSBC)	1,32 $\pm$ 0,58	1,94 $\pm$ 0,44	$p< 0,01^*$
Cho/Cr (FSBC)	1,48 $\pm$ 0,30	0,94 $\pm$ 0,29	$p< 0,001^*$
İns/Cr (FSBC)	1,96 $\pm$ 0,45	0,56 $\pm$ 0,31	$p< 0,001^*$
NAA/Cho (FSBC)	1,39 $\pm$ 0,69	2,01 $\pm$ 0,63	$p< 0,01^*$
NAA/Cr (POBC)	1,14 $\pm$ 0,33	1,82 $\pm$ 0,53	$p< 0,001^*$
Cho/Cr (POBC)	1,33 $\pm$ 0,36	0,91 $\pm$ 0,22	$p= 0,001^*$
İns/Cr (POBC)	0,88 $\pm$ 0,43	0,68 $\pm$ 0,32	$p>0,05^*$
NAA/Cho (POBC)	1,03 $\pm$ 0,39	1,88 $\pm$ 0,59	$p< 0,001^*$

\*Mann-Whitney's U testi kullanıldı

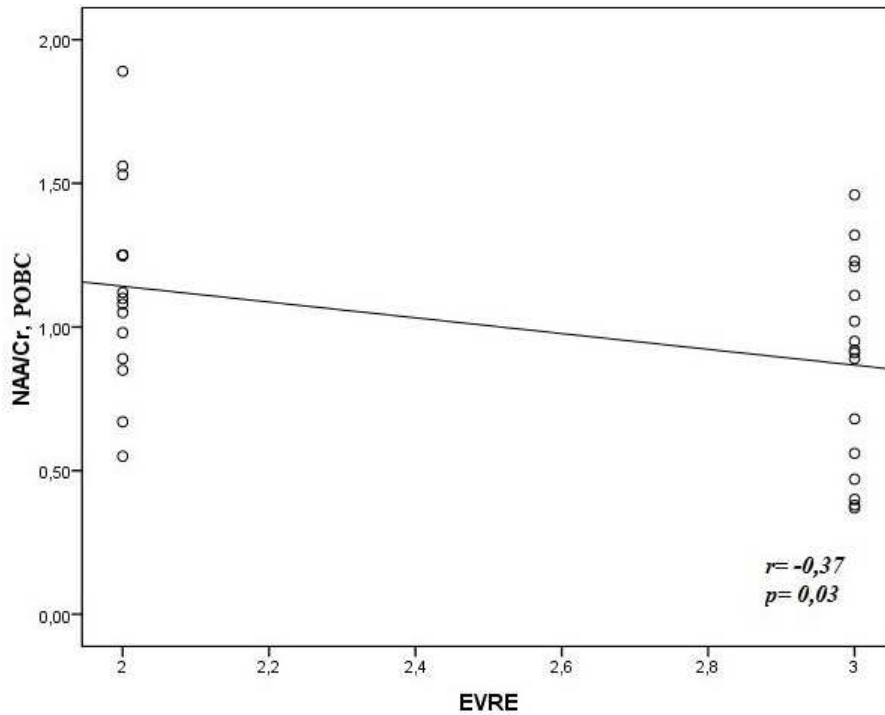
SSPE hastalarının klinik evre, NDİ skoru ve MRS görüntüleme ile elde edilen metabolitler arasında bakılan korelasyonda klinik evre ile POBC bölgesinden alınan NAA/Cr ile negatif korelasyon saptanırken, Cho/Cr ve İns/Cr ile arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0,37$ ,  $p=0,03$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,008$ ;  $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ) (Şekil 5, 6). Klinik evre ile FSBC bölgesinden alınan NAA/Cho metabolit oranları arasında negatif korelasyon saptanırken, Cho/Cr metabolit oranı arasında ise pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ;  $r=0,51$ ,  $p=0,002$ ) (Tablo 12, Şekil 7).

NDİ skoru ile FSBC bölgesinden alınan Cho/Cr ve İns/Cr metabolit oranları arasında pozitif korelasyon saptanırken (Sırasıyla  $r= 0,54$ ,  $p= 0,001$ ;  $r= 0,37$ ,  $p>0,05$ ), NAA/Cr ve NAA/Cho metabolit oranları arasında ise negatif korelasyon saptandı (Sırasıyla  $r=-0,48$ ,  $p=0,005$ ;  $r=-0,71$ ,  $p<0,001$ ), NDİ skoru ile POBC bölgesinden alınan NAA/Cr metabolit oranı arasında negatif korelasyon saptanırken ( $r=-0,53$ ,  $p=0,001$ ), Cho/Cr ve İns/Cr metabolit

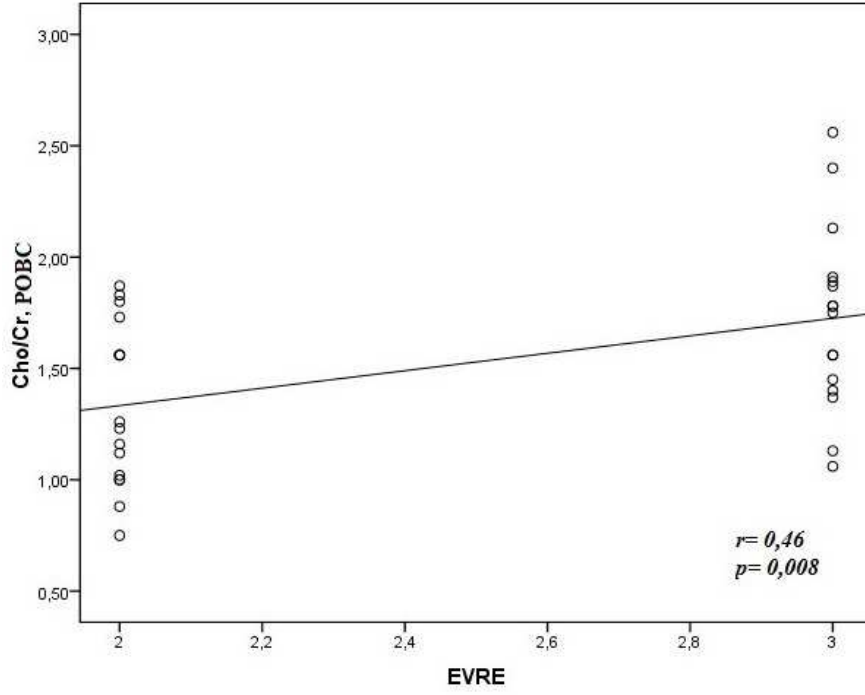
oranları arasında ise pozitif korelasyon saptandı (Sırasıyla  $r=0,46$ ,  $p=0,008$ ;  $r=0,63$ ,  $p<0,001$ ), NDİ skoru ve klinik evre arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,73$ ,  $p<0,001$ ) (Tablo 12, Şekil 8).

**Tablo 12**, SSPE hastalarının klinik evre, NDİ skoru, metabolit oranları arasındaki korelasyon değerleri

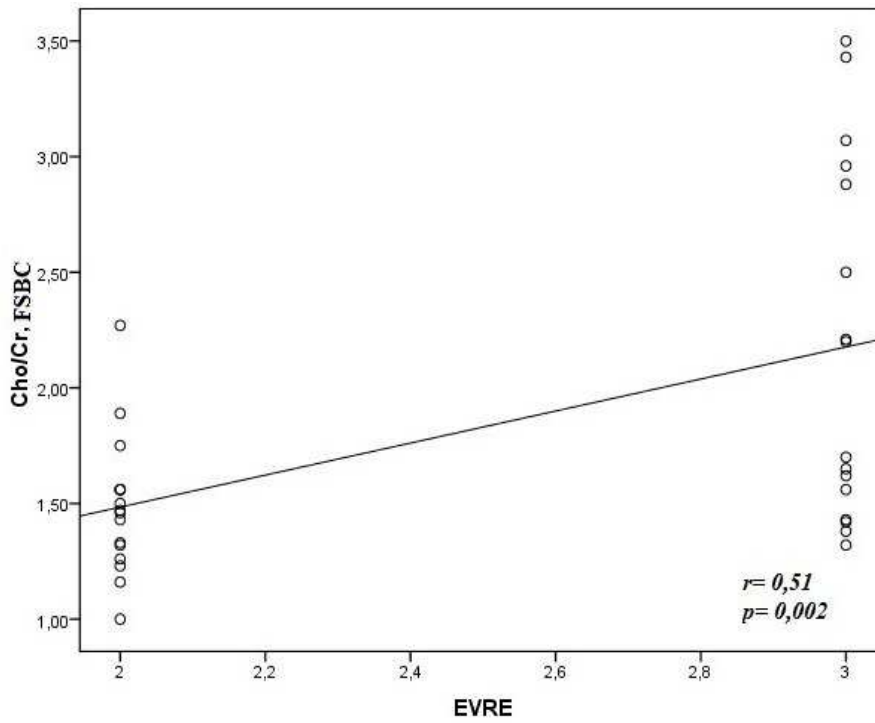
	NAA/Cr (FSBC)	Cho/Cr (FSBC)	İns/Cr (FSBC)	NAA/Cho (FSBC)	NAA/Cr (POBC)	Cho/Cr (POBC)	İns/Cr (POBC)	NAA/Cho (POBC)
Evre	R -0,32	0,51	0,30	-0,58	-0,37	0,46	0,65	-0,09
	P >0,05	0,002	>0,05	<0,001	0,03	0,008	<0,001	>0,05
NDİ	R -0,48	0,54	0,37	-0,71	-0,53	0,46	0,63	-0,09
	P 0,005	0,001	>0,05	<0,001	0,001	0,008	<0,001	>0,05



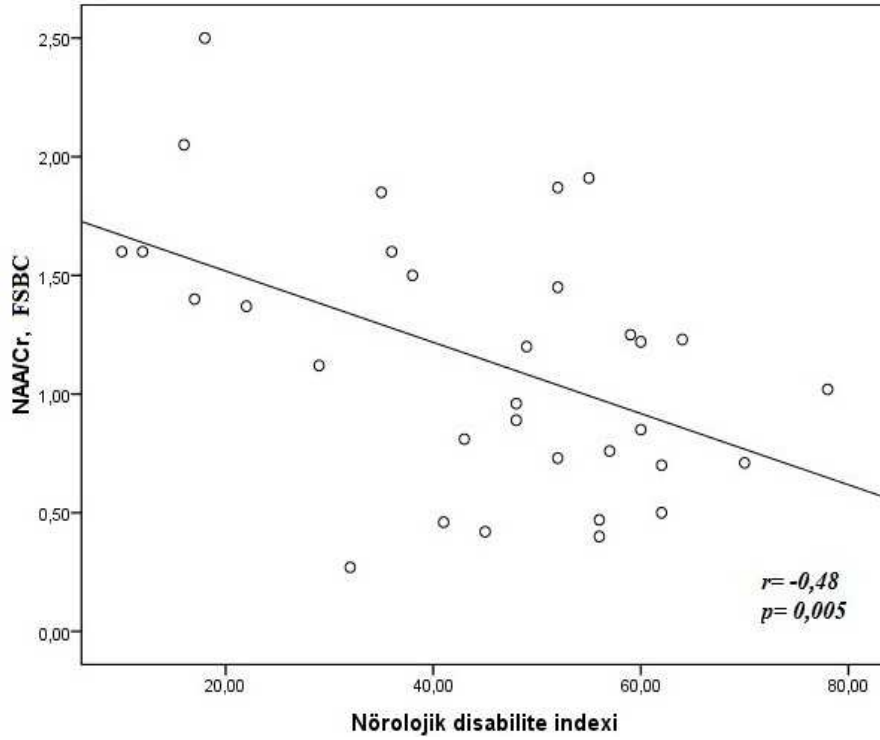
**Şekil 5.** POBC'deki NAA/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 6. POBC'deki Cho/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 7. FSBC'deki Cho/Cr ile klinik evre arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 8.** FSBC’deki NAA/Cr ile NDİ skoru arasındaki korelasyon grafiği

Evre II SSPE hastalarının MRS görüntüleme ile FSBC ve POBC bölgelerinden alınan ortalama metabolit oranları karşılaştırmasında FSBC bölgesindeki İns/Cr oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunurken ( $p < 0,001$ ), FSBC ve POBC’den alınan NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Evre II SSPE hastalarının POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	FSBC	POBC	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr	1,32 $\pm$ 0,58	1,14 $\pm$ 0,33	0,23
Cho/Cr	1,48 $\pm$ 0,30	1,33 $\pm$ 0,36	0,30
İns/Cr	1,96 $\pm$ 0,45	0,88 $\pm$ 0,43	<0,001
NAA/Cho	1,39 $\pm$ 0,69	1,03 $\pm$ 0,39	0,18

Evre III SSPE hastalarının MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC ve POBC bölgelerinden alınan ortalama metabolit oranları karşılaştırmasında POBC bölgesindeki NAA/Cho oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken ( $p = 0,03$ ), NAA/Cr, Cho/Cr, İns/Cr oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Sonuçlar Tablo 14’te sunulmuştur,

**Tablo 14.** Evre III SSPE hastalarının POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	FSBC	POBC	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr	0,96 $\pm$ 0,46	0,86 $\pm$ 0,35	0,61
Cho/Cr	2,17 $\pm$ 0,77	1,72 $\pm$ 0,41	0,19
İns/Cr	2,35 $\pm$ 0,75	2,01 $\pm$ 0,84	0,21
NAA/Cho	0,64 $\pm$ 0,32	0,95 $\pm$ 0,38	0,03

Otuz iki SSPE hastasının MR spektroskopik görüntüleme ile FSBC ve POBC bölgelerinden alınan ortalama metabolit oranları karşılaştırmasında FSBC bölgesindeki Cho/Cr ve İns/Cr metabolit oranları istatistiksel olarak daha yüksek bulunurken (sırasıyla  $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ), FSBC ve POBC bölgelerindeki NAA/Cr, NAA/Cho oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Otuz iki SSPE vakasının POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranlarının karşılaştırılması

	FSBC	POBC	P
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
NAA/Cr	1,14 $\pm$ 0,55	1,00 $\pm$ 0,36	$p > 0,05$
Cho/Cr	1,83 $\pm$ 0,67	1,52 $\pm$ 0,43	$p < 0,05$
İns/Cr	2,16 $\pm$ 0,64	1,45 $\pm$ 0,87	$p < 0,001$
NAA/Cho	1,02 $\pm$ 0,65	0,99 $\pm$ 0,38	$p > 0,05$

## 5. TARTIŞMA

SSPE defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin nörodejeneratif ve enflamatuvar bir hastalığıdır. Çocukluk çağı ve erken adolesan dönemde görülen ilerleyici nörolojik bir bozukluktur (1). 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, 185). Gelişmiş ülkelerde yıllık insidansı bir milyon kızamık hastasında bir vaka olarak bildirilmiştir (203). Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın olarak görülmektedir (1).

Tanı klinik bulgulara, EEG sonuçlarına ve BOS ile serumdaki kızamık antikor titrelerine dayanılarak konulur. Beyin biyopsisi ya da postmortem histopatolojik inceleme; astrogliazis, nöronal kayıp, dendritlerde dejenerasyon, demyelinizasyon, nörofibriller yumak ve enflamatuvar hücre infiltrasyon bulgularını gösterir (1, 96). Enflamasyon ve ödem erken evrelerde gözlemlenir, enflamasyonun sona ermesinden sonra demyelinizasyon ve gliozis ortaya çıkar (187).

Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE'nin erkeklerde 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (18, 33). Erkek/kız oranı Öztürk ve ark, çalışmasında 2/1, Anlar ve ark, çalışmasında 4,2/1, Brismar ve ark, çalışmasında 4,2/1 bulunmuştur (19, 117, 120), Garg bu oranı 3/1 olarak bildirmiştir (1), Çalışmamızda erkek/kız oranı 2,2/1 olarak bulunmuştur. Dyken bu farkın hormonal faktörlere bağlı olabileceğini bildirmiştir (43).

SSPE riski erken yaşta kızamık geçirenlerde daha yüksek olup, bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE gelişme riskinin beş yaş ve üzerinde kızamık geçirenlere göre 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (1, 33, 36). SSPE hastalarının özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında iki yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü olduğu bildirilmektedir (27, 36). Miller ve ark, 290 hastanın yarısının iki yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir (36). Anlar ve ark, kızamık geçirme yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama  $25 \pm 18,5$  ay, 1985-1989 yılları arasında ortalama  $25,3 \pm 31,9$  ay, 1990-1994 yılları arasında ortalama  $29,3 \pm 20,1$  ay ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama  $20,7 \pm 20,1$  ay bulmuşlardır (19). Yılmaz ve ark, kızamık enfeksiyonu geçirme yaşını  $27,88 \pm 24,82$  ay, Taşdemir ve ark, ortalama  $26,4 \pm 21,3$  ay olarak tespit etmişlerdir (23, 56).

Çalışmamızda 32 SSPE olgusunun 28'inde (%87,5) kızamık geçirme öyküsü bulunurken, 4'ünde (%12,5) kızamık geçirme öyküsü bilgisi alınamadı. Kızamık geçirme öyküsü olan olguların 9'u (%32,1) bir yaş altı, 15'i (%53,5) bir – iki yaş arasında, 4'ü (%14,2) iki yaşından sonra kızamık geçirmişti. Kızamık geçirme öyküsü olan tüm olguların ortalama kızamık geçirme yaşı  $17,18 \pm 10,97$  ay olarak bulundu. Erkek ve kız olguların kızamık geçirme yaşı açısından karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ).

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde Yılmaz ve ark, 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir (23). Bojinova ve ark, Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada 40 hastadan 38'inin aşı olmadığını ve erken dönemde (ortalama 16 aylık iken) kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir (33). Miller ve ark, İngiltere'de yaptıkları çalışmada 290 hastadan 235'inin (%81) 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 (36). Kocabaş ve ark, 13 SSPE'li hastanın tamamının 9 aylık iken aşılandığını ve bunlardan 9'unun kızamık enfeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir (162). Ergüven ve ark, 19 hastadan 11'inin aşılandığını bildirmişlerdir (161). Çalışmamızda 32 SSPE olgusunun 19'una (%59,3) dokuz – on iki ay arasında tek doz kızamık aşısı yapılmış öyküsü bulunurken, 9'una (%28,1) kızamık aşısı yapılmamıştı, 4'üne (%12,5) ise aşı yapıp yapılmadığı bilinmemekteydi. Kızamık aşısı yapılmış öyküsü olan 19 (%59,3) vakanın 17'sinin kızamık enfeksiyonu geçirdiği tespit edildi. Aşılanmış çocuklarda SSPE hastalığının görülmesi bu olguların yaşılanmadan önce subklinik bir kızamık enfeksiyonu geçirmiş olabileceğini ya da herhangi bir nedenle aşı etkinliğinin yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (163). Zayıflatılmış aşı virüsünün sporadik SSPE'ye neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (29, 31). İngiltere ve Bulgaristan'da yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmadıkları ve doğal kızamık enfeksiyonu geçirdikleri bildirilmiştir (33, 36). Bizim verilerimizde ve diğer çalışmalarda (23, 161, 162) saptandığı şekilde ülkemizdeki SSPE vakalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmalarına rağmen kızamık enfeksiyonu geçirdikleri dikkat çekmektedir. Bazı olgularda aşı yapılmadan önce veya aşının yapıldığı dönemde aşya karşı antikör gelişmeden kızamık enfeksiyonunun geçirilmesi söz konusu olabilir.

SSPE'nin irksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği bazı araştırmalara konu olmuştur, Amerika'da yapılan bir çalışmada SSPE'nin irksal dağılımının farklı olduğu gösterilmiştir (63). Aynı çalışmada, İspanyol'ların zenci ve beyaz Amerika'lılara göre SSPE'ye daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Yalaz ve ark, SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir (20). Bizim çalışmamızda da vakalar



sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden veya il merkezinin kenar semtlerinden gelmişlerdi. Bu kesimlerde kızamığa karşı bağışıklama oranının düşük, buna karşın kızamık enfeksiyonu geçirme oranının oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Hastaların 18'i (%56 ) kırsal kesim ve 14'ü (%44 ) şehir merkezinde yaşıyordu.

SSPE başlangıç yaşı açısından olgular değerlendirildiğinde ABD'de ulusal SSPE kayıtlarında hastaların %85'inden fazlasında SSPE başlangıç yaşının 5-15 yaş arası olduğu bildirilmiştir (88). Öztürk ve ark, 2002 yılında yaptığı çalışmada SSPE başlangıç yaşını ortalama  $13,1 \pm 4,18$  yıl, kızlarda 13 yıl, erkeklerde 13,2 yıl bulmuşlardır (120). Anlar ve ark, SSPE başlangıç yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama  $9,8 \pm 3,0$  yıl, 1985-1989 yılları arasında  $11 \pm 3,6$  yıl, 1990-1994 yılları arasında  $13 \pm 4,2$  yıl ve 1995-1999 yılları arasında  $7,6 \pm 4,5$  yıl tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada SSPE'nin başlangıç yaşının 1995 yılından sonra 5 yıl azaldığını bildirmişlerdir (19). Bojinova ve ark, çalışmasında 1978-1984 yılları arasında SSPE başlangıç yaşını  $10,2 \pm 1,5$  yıl, 1995-2002 yılları arasında ise  $8,2 \pm 2,8$  yıl tespit etmiştir (33). Yentür ve ark, (2005 yılı) SSPE başlangıç yaşını ortalama  $7,5 \pm 5,6$  yıl, Aydın ve ark, (2005 yılı)  $6,32 \pm 2,42$  yıl, Taşdemir ve ark, (2006 yılı)  $6,0 \pm 2,1$  yıl, Ergüven ve ark, (2006 yılı)  $6,3 \pm 2,5$  yıl olarak bulmuşlardır (54,56,84,161). Bizim çalışmamızda ise tüm hasta grubunda ortalama tanı yaşı  $8,28 \pm 2,23$  (yaş aralığı 4-13 ) yıl, kızların ortalama tanı yaşı  $8,80 \pm 1,87$  erkeklerin ortalama tanı yaşı  $8,04 \pm 2,38$  yıl olarak bulundu. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde son yıllarda SSPE tanı yaşının düştüğünü göstermektedir.

SSPE, birincil kızamık enfeksiyonunu takiben 6-8 yıllık latent dönem sonrası ortaya çıkmaktadır (1,18,33). Anlar ve ark, 1975-1984 yılları arasında latent dönem süresini  $7,0 \pm 3$  yıl, 1985-1989 yılları arasında  $8,7 \pm 3,4$  yıl, 1990-1994 yılları arasında  $9,9 \pm 4,0$  yıl ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama  $5,9 \pm 4,3$  yıl bulmuşlardır (19). Taşdemir ve ark, 2006 yılında yaptıkları çalışmada bu süreyi  $4,2 \pm 1,8$  yıl olarak bildirmişlerdir (56). Takasu ve ark, ise ortalama  $5,9 \pm 2,1$  yıl bulmuşlardır (164). Bizim çalışmamızda latent süre  $6,57 \pm 2,30$  yıl olarak belirlendi. Erkek ve kızlar arasında latent süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 5). Bu veriler son yıllarda latent dönemin kısaldığını göstermektedir. Latent dönemin kısılmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kızamık virüsünün genetik yapısındaki değişikliklerin etkili olabileceği öne sürülmektedir (19). Öte yandan kızamık enfeksiyonunu bir yaşından önce geçiren çocuklarda hastalık daha erken görülebilmekte ve latent dönem süresi daha kısa olabilmektedir. Bu durum konaktaki santral sinir sistemi ve bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir (19).

SSPE'de ilk bulgular miyoklonik ve/veya atonik nöbet, mental kötüleşme, davranış değişikliği veya görme bozukluğu biçiminde olabilir, Bojinova ve ark, 40 SSPE'li vakanın

%35'inde ilk bulgu olarak mental kötüleşme, %29'unda ekstrapiramidal diskinezi, %15'inde epileptik nöbet, %10'unda hemiparezi ve %10'unda görme bozukluğu bildirilmiştir (33). Kissani ve ark, 70 SSPE'li vakanın 2/3'ünde hastalığın ilk yılında epileptik nöbetlerin görüldüğünü bildirmiştir (vakaların %86'sında parsiyel nöbetler ve %43'ünde jeneralize tonik klonik nöbetler) (165). Nunes ve ark, 48 SSPE'li vakanın 22'sinde ilk semptom olarak myoklonus veya tonik-klonik nöbet ve 7'sinde davranış bozukluğu bildirmişlerdir (166). Bizim çalışmamızda başvuru sırasında hastaların 13'ünde (%40,6) atonik ve/veya myoklonik nöbet, 8'inde (%25) davranış değişikliği, miyoklonik ve/veya atonik nöbet, 5'inde (%15,6) mental gerilik ve davranış değişikliği, 4'ünde (%12,5) jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) ve 2'sinde (%6,2) görme ve konuşma bozukluğu semptomları vardı. Bu veriler bize eğitim düzeyinin düşük olduğu ailelerde, başlangıçtaki davranış değişikliği ve mental kötüleşmenin fark edilmediğini ve yakınma olarak algılanmadığını düşündürdü.

EEG bulguları SSPE tanısında katkı sağlamaktadır. Hastalığın başlangıcında EEG normal olabilmekte veya nonspesifik, ılımlı, yaygın yavaşlıklar görülebilmektedir (1). Tipik EEG bulgusu bilateral, simetrik, senkronize, yüksek voltajlı (200-500mV) polifazik, delta dalgaları içeren periyodik kompleksler şeklindedir (139). Bu periyodik kompleksler genellikle 4-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve myoklonik atımlarla ilişkilidir (1,109). Hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki süre kısalır. Erken dönemde SSPE'deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda belirebilir (1,22). Bu kompleksler uyanık iken veya standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale gelebilir (1, 107, 108, 167). Hastalığın ileri evrelerinde EEG sıklıkla disorganize bir hal alabilmekte, yüksek amplitüdü disritmik yavaşlamalar görülebilmektedir. Terminal dönemlerde periyodik komplekslerin amplitüdü düşebilir, remisyona giren bazı vakalarda kaybolabilir ve ilerleyen zamanlarda tekrar ortaya çıkabilir (1,22,107,112). Praveen-Kumar ve ark, 58 hastanın 37'sinde (%63) tipik EEG bulgusu (periyodik kompleks) tespit etmişlerdir (168). Pe Benito ve ark, çalışmasında 22 hastadan sadece 12'sinde (%54) tipik periyodik kompleksler saptanmıştır (92). Bizim çalışmamızda tanı sırasında çekilen EEG'de olguların 24'ünde (%75) SSPE' nin tipik bulgusu olan periyodik kompleks, 4'ünde (%12,5) jeneralize epileptiform aktivite, 3'ünde (%9,3) fokal epileptiform aktivite, 1'inde (%3,1) burst supresyon saptandı. EEG bulguları literatürde belirtilen bulgular ile uyumlu bulundu.

SSPE'li hastalarda beyin görüntüleme, ayırıcı tanı ve hastalığın seyrini izlemek için gereklidir. BBT erken evrelerde normalken ileri evrelerde diffüz serebral ödem bulguları görülmektedir. Hastalık ilerledikçe generalize veya fokal serebral atrofi ve ventriküler dilatasyon görülebilmekte bazen başlangıçtan 5 yıl sonrasında dahi normal kalabilmektedir (1,

117). Anlar ve ark, tanı anında BBT'lerin %70'inin, Öztürk ve ark, ise %50'sinin normal olduğunu bildirmişlerdir (105, 120). Beyin MRG beyaz cevher anormalliklerini göstermede BBT'den daha duyarlıdır. Erken evrelerde T2 ağırlıklı kesitlerde, sınırları tam belli olmayan hiperintens beyaz cevher alanları görülür. Bu alanlar oksipital subkortikal beyaz cevherde frontal bölgeden daha sık görülür (1). Olguların çoğunda gri madde ileri klinik evrelerde dahi korunmuştur. Bununla birlikte Tuncay ve ark, erken dönemde gri madde ve subkortikal beyaz cevherin tutulduğunu, erken dönemde ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerinde asimetric intensite değişiklikleri, daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi bildirmişlerdir (1, 121). Ohya ve ark, erken dönemde kortikal tutulumu daha sonra subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir (63). Brismar ve ark, hastalığın nörogörüntüleme bulgularını evrelere ayırmış serebral atrofi ve beyaz cevherde intensite değişikliklerinin hastalık ilerledikçe belirgin hale geldiğini ancak klinik evreyle MRG bulguları arasında anlamlı korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (117). Kulczykcki ve ark, BBT ve MR bulgularına göre inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını bildirmiştir (122). Anlar ve ark, (118) 26 hastalık serilerinde MRG'de beyin tüm bölgelerinin etkilendiğini, parietal lobların daha sık tutulduğunu, en sık periventriküler ve subkortikal beyaz cevher tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir. Hergüner ve ark, 16 hastalık serilerinde tanı anında MRG'de 8 vakada normal MRG, 5 vakada patolojik bulgular saptandığını, en sık MRG bulgusunun retrotrigonal beyaz cevherde simetrik hiperintens değişiklikler olduğunu, bazal ganglion, beyin sapı, serebellum tutulumu saptanmadığı ve klinik evreyle MRG bulguları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (123). MRG bulguları SSPE'nin klinik evresi ile genellikle korele değildir (63, 117, 120, 123). Aynı zamanda MRG bulgularının klinik evre ile korele olduğunu iddia eden bazı çalışmalar vardır (169). Bizim çalışmamızda en sık görülen MRG bulgusu kortiko-subkortikal tutulum, kortikosubkortikal atrofi, periventriküler beyaz cevherde sinyal intensite değişiklikleriydi, Korpus kallosum, beyin sapı, bazal ganglion ve serebellum tutulumu daha seyrek görülen tutulumlardı. Evre III vakalarda MRG'de beyin tutulumunun evre II'deki vakalara göre daha yaygın olduğu saptandı, Evre II olan 4 (%12,5) vakada ise beyin MRG normal bulundu.

Patolojik olarak, kortikal gri maddenin hafif enflamasyonu hastalığın erken döneminde belirgindir; bu daha sonra subkortikal ve derin beyaz madde tutulumuna ilerler (1, 121). Daha sonra hastalığın seyrinde, enflamasyon geriler ve demyelinasyon, nekroz ve gliozise neden olur (63). Posterior (arka) bölgeler, özellikle parietooccipital ve posterotemporal alanlar hastalığın erken seyrinde belirgin olarak etkilenen bölgelerdir (122).

Her ne kadar SSPE her zaman ölümcül hastalık ise de SSPE tedavisi hakkındaki çalışmalar tedavinin erken başlanmasıyla ilerlemeyi yavaşlattığı ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (3, 145, 176). Bu nedenle SSPE' nin erken göstergelerinin fark edilmesi önemlidir. Erken evrelerde, nörolojik bulguların sadece davranışsal değişimler olduğu zamanda, BBT ve MRG gibi rutin nörogörüntüleme teknikleri tanıda yardımcı değildir. Bu nedenle, erken evrelerde, nörolojik bulgulardan ayrı olarak ek nörogörüntüleme modalitelerine ihtiyaç vardır. MRS in vivo beyin metabolizması ve nöronal fonksiyona ilişkin bilgi sağladığı için, SSPE'nin patofizyolojik özelliklerini gösterebilecek, umut vaat eden bir metoddur.

MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini noninvazif ve nondestrüktif olarak ölçebilen, dolayısıyla dokunun kimyasal yapısının kantitatif analizini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (171,172). MRS, incelenen anatomik ya da patolojik dokunun biyokimyasal yapısı ve doku karakterini bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir. Dokular hakkında sayısal değerlerle grafikler oluşturularak kimyasal metabolitler hakkında bilgi vermektedir. Spektrumdaki her pik, bulunan kimyasal metabolit miktarı ile orantılı olup, hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit etme ana prensibine dayanmaktadır. Spektrum'da elde edilen başlıca metabolitler; NAA, Cr, Cho, laktat, lipidler ve Ins' dir. MRS, kraniyal patolojiler hakkında noninvazif ve iyonize radyasyon kullanmadan metabolik ve fonksiyonel bilgiler verdiği için BT ve MRG bulgularının spesifik olmadığı birçok olguda tanıyı kolaylaştırabilmektedir (173).

Proton MRS, SSPE de hastağın şiddet ve progresyonunu izlemede faydalı bir ölçüt olabilir (124).

NAA, nöronal ve aksonal belirleyici olup inceleme bölgesindeki canlı nöron miktarı ile ilgili veri sağlar ve santral sinir sistemi dışında bulunmaz. NAA azalması nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir. Beyin maturasyonu geliştikçe NAA/Cr oranı artar. Tümör, infarkt, birçok lökoensefalopati, epilepsi, demans gibi nöronal ve aksonal harabiyet yapan birçok patolojide azalır (177-179).

Kolin hücre membran fosfolipidinin bir bileşenidir ve membran sentezi ve yıkımında yer alır. Hücre sayısında, membran sentezinde ve membran yıkımında artış olduğunda Cho artar. Cho rezonansının majör komponentleri, fosfokolin ve gliserofosfokolin gibi kolin içeren bileşiklerdir. Kolin; miyelin, hücre membranları ve diğer kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MRS'de görülebilir duruma gelir. Tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, enflamasyonda artabilir (9, 11,

179). Normal miyelinin kaybı veya bozulması, Cho içeren bileşiklerin varlığını artırır (180-182).

Myoinozitol aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunan önemli bir ozmolit ve hücre volüm regülatörü olarak bilinir, Bu nedenle gliyal belirleyicidir (8,15). Artmış Ins konsantrasyonu glial hücre proliferasyonunu temsil etmektedir (124).

Kreatin ve fosfokreatin sinyali, Cr pikini oluşturur ve doku enerji metabolizmasında rol oynar (189). Genellikle stabildir ve internal standart olarak kullanılır (171).

Aydın ve ark, 20 SSPE'li hastada yaptıkları MRS çalışmasında, hastalarda NAA konsantrasyonlarının kontrollere göre azaldığını, Cho ve Ins konsantrasyonlarının ise hastalarda arttığını saptamışlardır. Aynı çalışmada NAA ve Ins konsantrasyonu, klinik evre ve NDI skoru ile korelasyon göstermiştir. Cho konsantrasyonu ile NDI veya klinik evre arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. NAA nöroaksonal bütünlüğün belirteci olarak kabul edilmektedir. Klinik durumdaki kötüleşmeye eşlik eden progresif NAA azalmasının nöronal kaybı ve nöronal fonksiyonlardaki bozulmayı gösterdiğini bildirmişlerdir. Klinik olarak düzelme saptanan bir hastanın, takip MRS incelemesinde NAA konsantrasyonunda %12,8 artış saptamışlardır. Klinik durum ile NAA düzeyinin korelasyonunun MRS'yi SSPE'li hastaların takibinde kullanışlı bir araç haline getirdiğini belirtmişlerdir (124). MRS incelemesinde myoinozitol astrositik hücre belirteci olarak kabul edilmektedir. Artmış myoinozitol konsantrasyonu astrositik proliferasyonu temsil etmektedir. Astrositöz beyinin bir çok MSS hasarına karşı verdiği spesifik olmayan bir reaksiyondur. Gliozisin yarattığı artmış hücre membranı döngüsü MRS incelemede artmış Cho düzeylerinin nedeni olabilir (124). Salvan ve ark, SSPE hastası olan 17 yaşındaki bir olguda yaptıkları MRS incelemesinde NAA peaklerinde belirgin azalma bildirilmiştir. Aynı zamanda, Cho ve Ins de artış ve laktat varlığı görülmüştür (170). NAA azalması nöronal kayba, Ins artışı aktif gliozise, kolin artışı demyelinizasyona ve laktat varlığı makrofaj infiltrasyonuna bağlanmıştır. SSPE'nin yaygın doğasını göstermede MRS'nin MRG'den daha iyi olduğu öne sürülmüştür (170). Bir olgu bildiriminde 2 yaşındaki SSPE hastasına MRS incelemesi yapılmış, NAA piklerinde belirgin azalma ve normal Cho, Ins, Cr pikleri saptanmıştır. NAA azalması ciddi nöron kaybına, diğer metabolitlerin normal olması hastalığın yavaş seyretmesine bağlanmıştır (128). Alkan ve ark, yaptıkları MRS çalışmasında, normal MRG bulguları olan Evre II hastalarda FSBC ve POBC alanlarından alınan NAA/Cr oranı normal bulunurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarında artış saptamışlardır. Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarında artış ve normal NAA/Cr oranının SSPE'nin erken evrelerinde oluşan nöronal kayıptan önceki glial proliferasyonu ve enflamasyonu yansıtabileceğini belirtmişlerdir (176). Anormal MRG bulguları olan Evre III

hastalarda ise FSBC ve POBC alanlarından alınan NAA/Cr oranı azalma bulunurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarında ise artış saptamışlardır. Laktatta artış ve lipid peakleri bu grupta bulunmuştur. MRS bulgularının evre III de demyelinizasyon bulguları, gliozis, hücrel nekroz ve anaerobik metabolizmayı gösterdiğini belirtmişlerdir. Tüm SSPE ve evre III hastaların POBC bölgesinden alınan ortalama NAA/Cr oranı, FSBC bölgesinden alınan NAA/Cr oranına göre daha düşük bulunurken, Evre II hastalarda fark bulunmamıştır. Normal MRG bulguları olan Evre II hastalarda MRS görüntüleme ile asimetric subkortikal beyaz madde tutulumu gösterilmiştir (176). Bu nedenlerle, MR spektroskopinin hastalığın erken tanısında ve hastaların tedavi planlamasında umut verici teknik olduğunu öne sürmüşlerdir (176). Bir olgu bildiriminde 8 yaşındaki evre II SSPE vakasına yapılan MRS görüntülemesinde Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarında artış saptanırken, NAA/Cr oranında azalma saptanmıştır. Klinik olarak Evre II SSPE olan vakada, Alkan ve ark, Evre III olan vakalarda izledikleri NAA/Cr oranında azalma tespit edilmesi nedeni ile MRS bulgularının her zaman hastalığın evresi ile korelasyon göstermeyebileceği belirtilmiştir (202).

Çalışmamızda SSPE'li hastalarda POBC ve FSBC bölgelerinden alınan NAA/Cr, NAA/Cho oranlarını, kontrol grubuna göre azalmış bulurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranlarını artmış bulduk (Tablo 5 ).

NAA/Cr oranındaki azalma nöronal kaybı, Ins/Cr oranındaki artış glial proliferasyonu ve Cho/Cr oranındaki artış muhtemel demyelinizasyonu ya da enflamasyonu düşündürür (7, 176, 183). Evre III hastaların FSBC ve POBC bölgelerinden elde edilen Cho/Cr oranı ile POBC bölgesinden elde edilen Ins/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Evre III hastaların POBC bölgesinden elde edilen NAA/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha düşük bulundu. Bu bulgular Evre III hastalarda POBC bölgesinde nöronal kaybın, demiyelinizasyon ve gliozisin, evre II hastalara göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Evre III hastaların NDI, evre II hastalara göre daha yüksek bulundu. NDI ile klinik evre arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Evre III hastaların POBC ile FSBC bölgelerinden alınan NAA/Cr ve NAA/Cho oranları, kontrol grubuna göre azalmış bulunurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranları artmış bulundu. Evre II hastaların POBC ile FSBC bölgelerinden alınan NAA/Cr ve NAA/Cho oranları, kontrol grubuna göre azalmış bulunurken, Cho/Cr oranları artmış bulundu. Evre II hastaların POBC bölgesinden alınan Ins/Cr oranı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmazken, FSBC bölgesinden alınan Ins/Cr oranı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Klinik evre ile POBC bölgeden alınan Cho/Cr ve Ins/Cr oranları arasında pozitif korelasyon bulunurken, NAA/Cr oranı ile klinik evre arası negatif korelasyon bulundu. NDI

skoru ile POBC bölgesinden alınan yukarıdaki metabolitler arasında benzer korelasyon bulundu (Tablo 12). Pariyetoooksipital bölge en sık tutulan bölgedir. Subkortikal derin beyaz cevher tutulumu hastalık ilerledikçe belirginleşir (128). NAA/Cr oranındaki azalma nöronal kaybı yansıtılabilir (176). POBC bölgesinde NAA/Cr oranı ile klinik evrenin korelasyon göstermesi nöronal kaybın POBC de önemli olabileceğine işaret edebilir (176).

Tüm SSPE'li hastaların Cho/Cr oranı, klinik evre ve NDI skoru ile pozitif korelasyon gösterdi. Artmış Cho/Cr oranı, miyelin bozulması gibi artmış membran turnoverını gösterebilir, glial hücre proliferasyonuna karşılık gelebilir (180-182). Demiyelinizasyon esas olarak kronik vakalarda saptanmaktadır. SSPE'de oligodendrosit inflamasyonu geniş demiyelinizasyondan sorumludur (1). Klinik evre ile FSBC bölgesinden alınan Cho/Cr oranı arasında pozitif korelasyon bulunurken, NAA/Cho oranı ile klinik evre arası negatif korelasyon bulundu. NDI skoru ile FSBC bölgesinden alınan Cho/Cr ve Ins/Cr oranları arasında pozitif korelasyon bulunurken, NAA/Cr ve NAA/Cho oranları ile NDI arası negatif korelasyon bulundu.

Evre II hastaların POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranları karşılaştırıldığında, FSBC bölgesindeki Ins/Cr oranı, POBC'dekinden yüksek bulundu. Diğer metabolit oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Evre III hastaların POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranları karşılaştırıldığında FSBC bölgedeki NAA/Cho oranı POBC'dekinden düşük bulundu. Diğer metabolit oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Tüm SSPE'li hastaların POBC ve FSBC bölgelerindeki ortalama metabolit oranları karşılaştırıldığında, FSBC bölgesindeki Cho/Cr ve Ins/Cr oranları, POBC'dekinden yüksek bulundu. Diğer metabolit oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum POBC bölgesinin öncelikle tutulduğunu bildiren çalışmalarla korele bulunmadı ve beynin diğer bölgelerinin de eş zamanlı etkilenmiş olabileceğini düşündürdü.

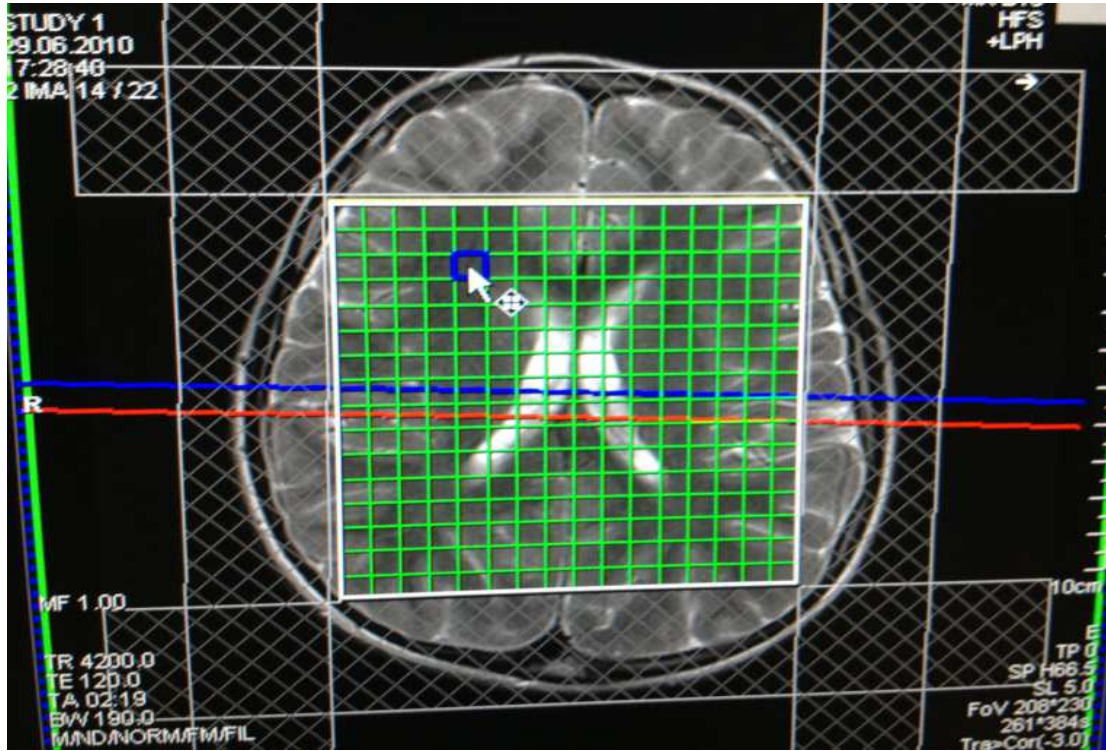
## 6. SONUÇLAR

SSPE'li hastaların MRS ile POBC ve FSBC bölgelerinden alınan NAA/Cr, NAA/Cho metabolit oranlarının değerleri, kontrol grubuna göre azalmış bulunurken, Cho/Cr ve Ins/Cr oranları artmış bulundu. NAA/Cr oranındaki azalma nöronal kaybı, Ins/Cr oranındaki artış glial proliferasyonu ve Cho/Cr oranındaki artış demyelinasyonu veya enflamasyonu yansıtabilir. Evre III hastaların FSBC ve POBC bölgelerinden elde edilen Cho/Cr oranı ile POBC bölgesinden elde edilen Ins/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha yüksek bulundu. Evre III hastaların POBC bölgesinden elde edilen NAA/Cr oranı, Evre II hastalara göre daha düşük bulundu. Bu bulgular evre III hastalarda POBC bölgesinde nöronal kaybın, demiyelinizasyon, aksonal hasarlanma ve gliozisin, evre II hastalara göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca MRS tekniğinin, geç evre hastaların saptanmasında erken evrelere göre daha hassas olduğunu göstermektedir. Bu durum in vivo beyin metabolizması ve nöronal fonksiyonlar hakkında bilgi sağlayan MRS'nin nörodejeneratif bir hastalık olan SSPE'de, hastalık tanısının doğrulanması ve evreler arası farkın ortaya konulması için diğer tanı kriterleri ile beraber kullanılabilceğini düşündürmektedir.

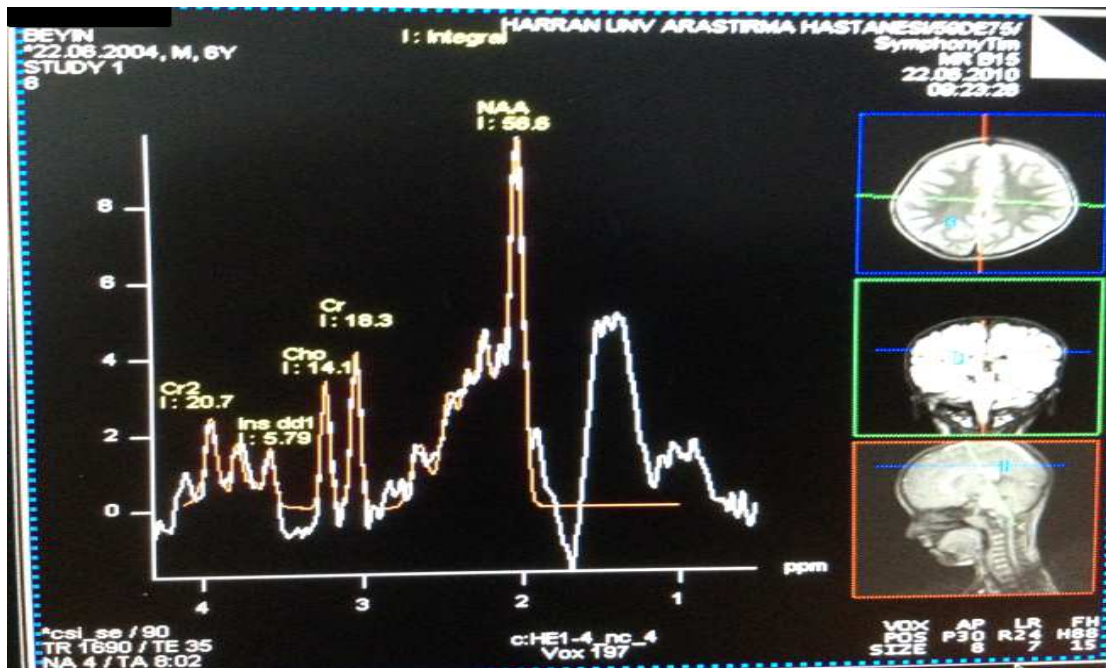


## 7.EKLER

### SSPE ve kontrol vakalarında MRS görüntüleri ve multivoksel yerleşimi

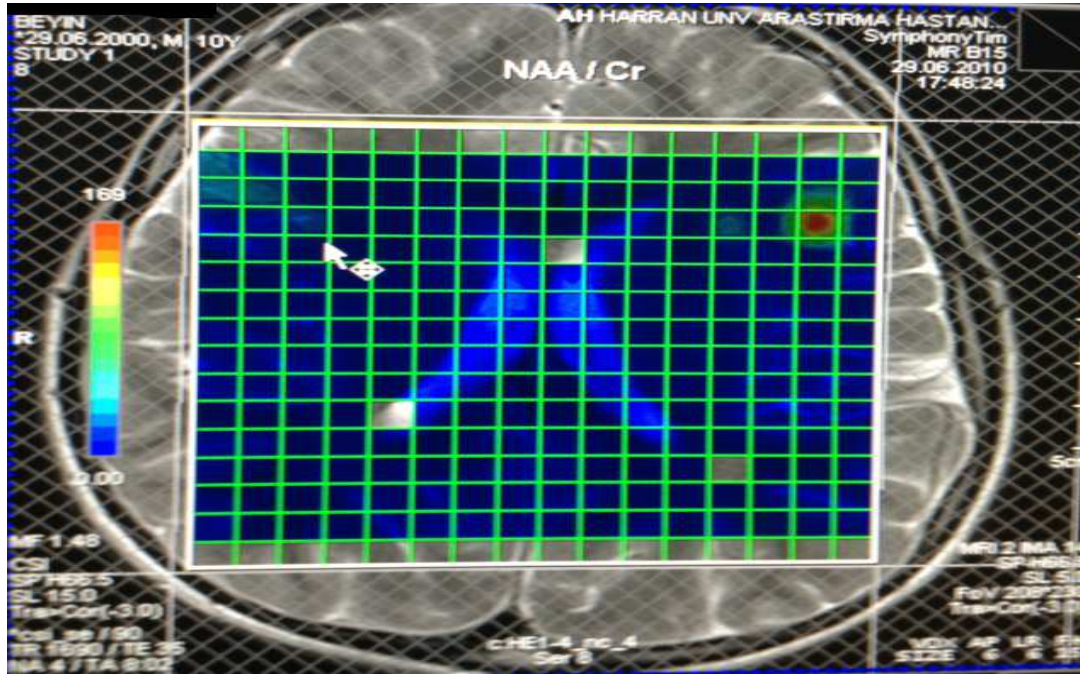


Şekil 9. Kontrol vakasında multivoksel yerleşimi

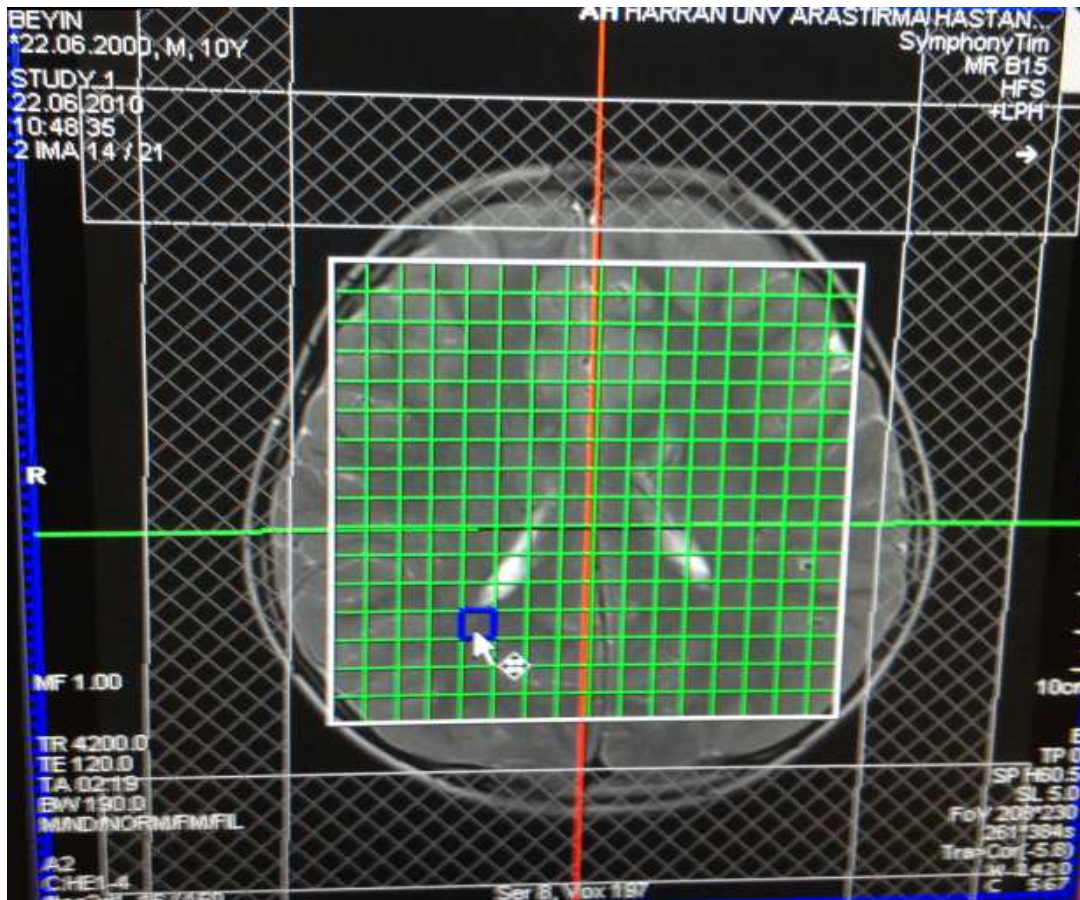


Şekil 10. Kontrol vakasında metabolitleri gösteren spektrum

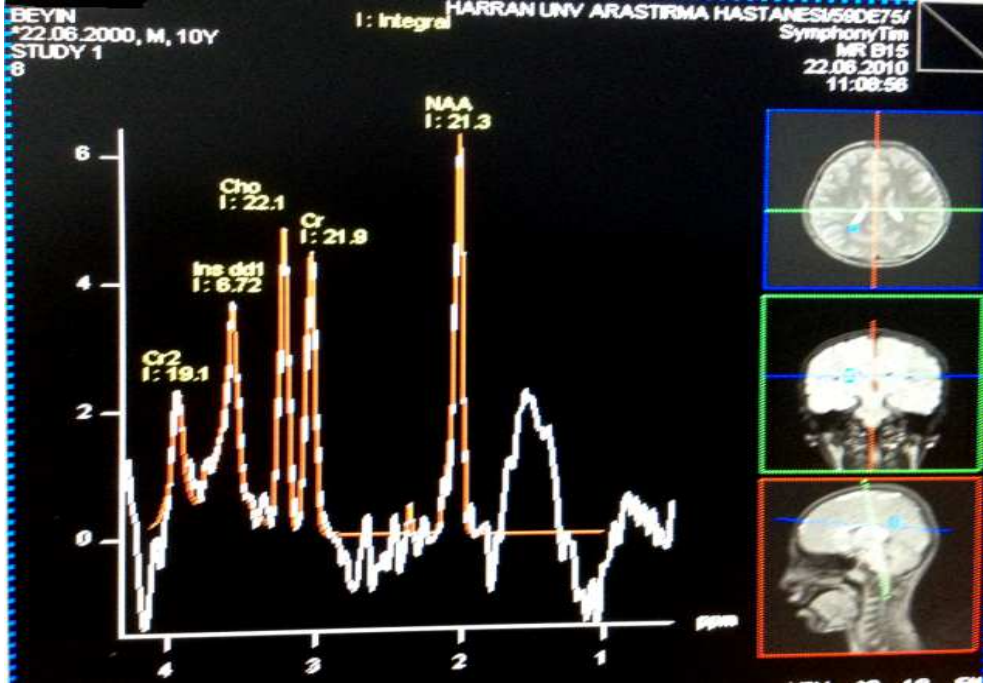




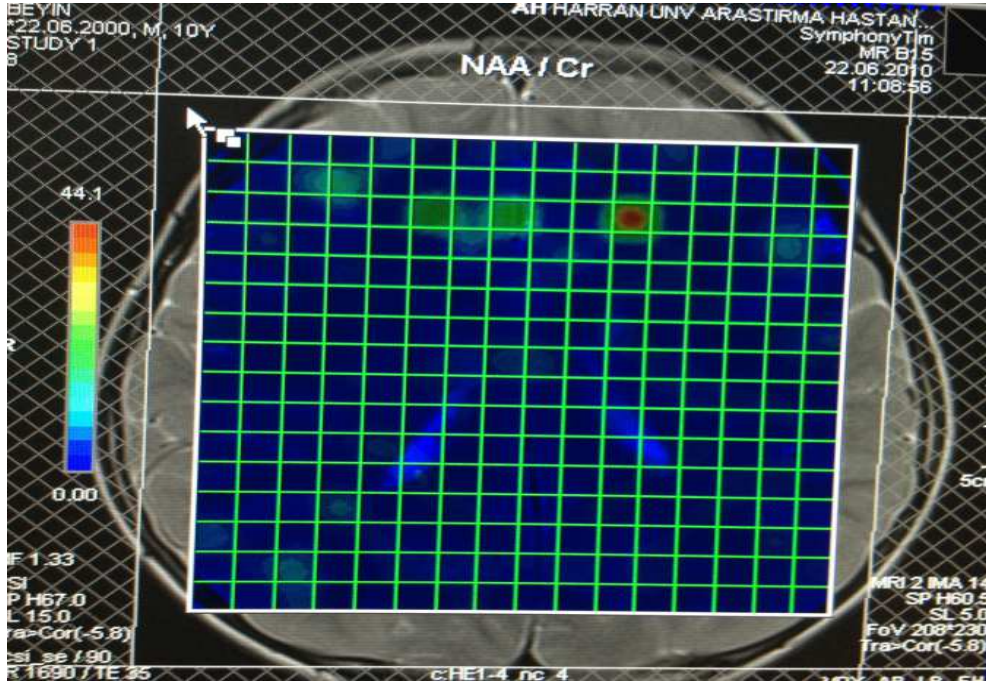
Şekil 11. Kontrol vakasında metabolit imajı haritası



Şekil 12. Evre II SSPE vakasında multivoksel yerleşimi

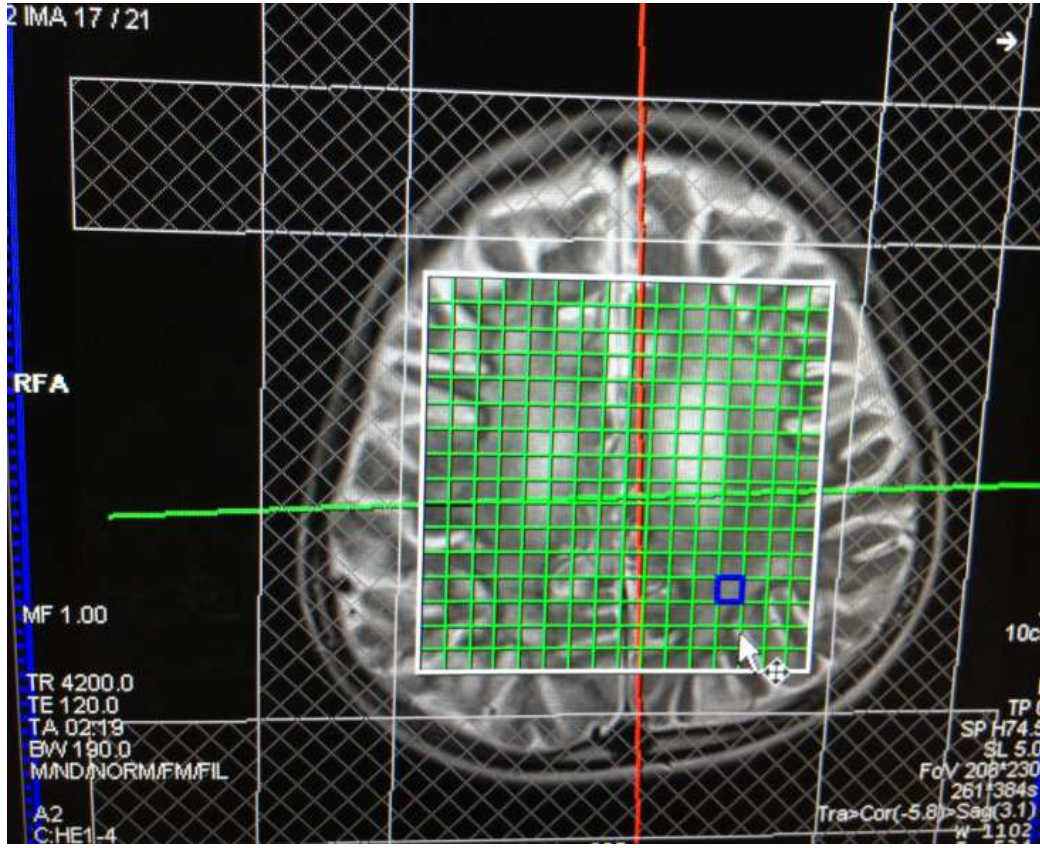


Şekil 13. Evre II SSPE vakasında metabolit piklerini gösteren spektrum

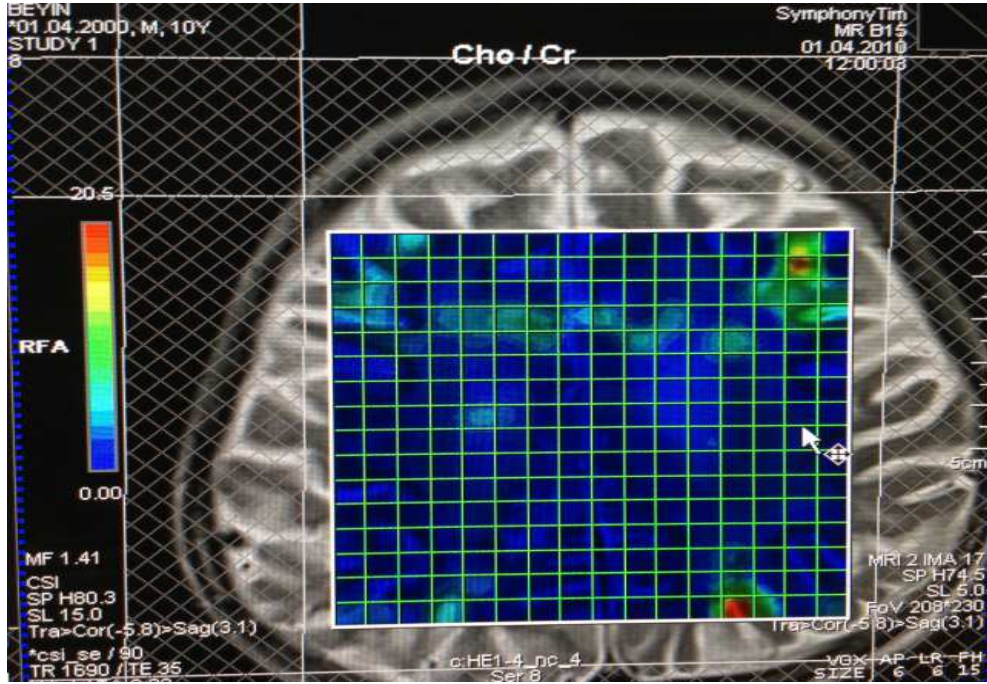


Şekil 14. Evre II SSPE vakasında metabolit imajı haritası

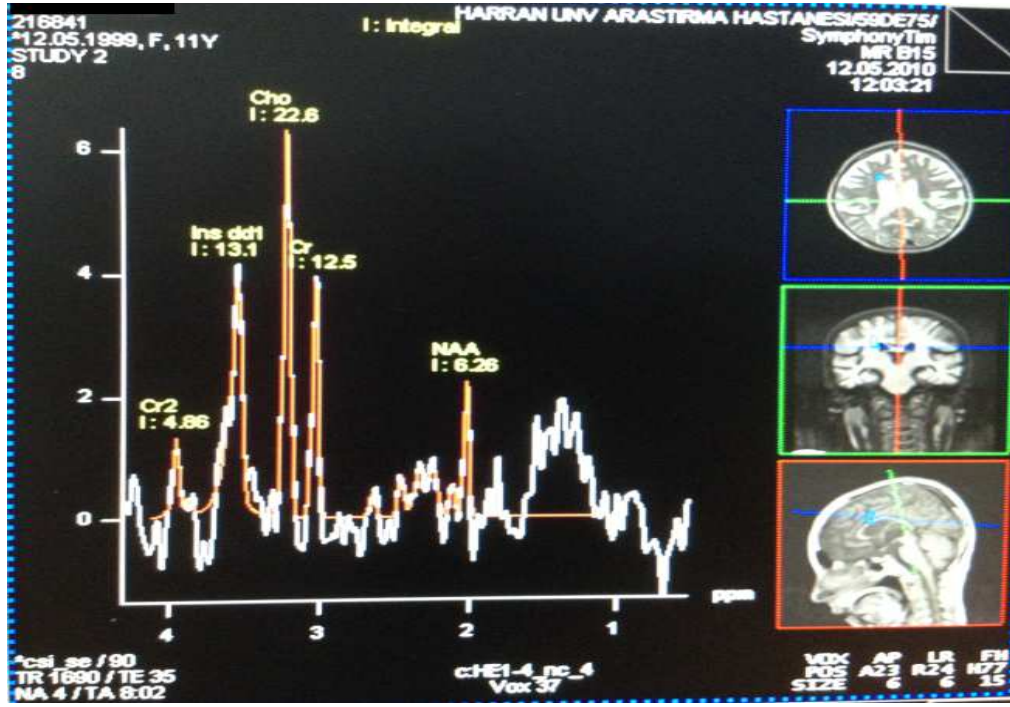




Şekil 15. Evre III SSPE vakasında multivoksel yerleşimi



Şekil 16. Evre III SSPE vakasında metabolit imajı haritası



Şekil 17. Evre III SSPE vakasında metabolit piklerini gösteren spektrum

## 8. KAYNAKLAR

1. Garg RK, Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J. 2002; 78: 63-70.
2. Gökçil Z, Odabası Z, Demirkaya S, Eroglu E, Vural O.  $\alpha$ -Interferon and isoprinosine in adult onset subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci. 1999; 162: 62–64.
3. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular  $\alpha$ -interferon. Neurology. 1997; 48: 526–528.
4. 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.
5. Dimova P, Bojinova Y. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset; Clinical, computed tomographic and magnetic resonance imaging correlations. J Child Neurol. 2000; 15: 258–260.
6. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. Pediatr Radiol. 1998; 28(11): 805-814.
7. Zimmerman RA, Wang ZJ. The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1997; 18(10): 1872-1879.
8. Hunter JV, Wang ZJ. MR spectroscopy in pediatric neuroradiology. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2001 Feb;9(1):165-189.
9. Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. Am J Pathol. 1933; 9: 7–15.
10. Tuncel E. Klinik Radyoloji, 2, Baskı, Ankara: Nobel & Güneş Basım; 2008. s. 106-151.
11. Erden İ. Kraniospinal manyetik rezonans. 1. Baskı, Ankara: Manyetik Rezonans Derneği; 2003.s. 149-169.
12. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. Nature 1969; 221: 974.

13. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol.* 2006; 6: 269-276.
14. 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.
15. 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.
16. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): Early diagnosis. prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci.* 1996; 139: 227-234.
17. 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.
18. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chan KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: Prevalence in South China. *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 46-51.
19. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection.* 2001; 29: 192-195.
20. 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.
21. 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.
22. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996; 3: 260-269.
23. 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.
24. Katz SL. A vaccine-preventable infectious disease kills half a million children annually. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1679-1680
25. WHO, UNICEF, Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan, 2001-2005. Geneva: WHO. 2001 (WHO/V&B/1,13).
26. World Health Organization. Strategies for reducing global measles mortality. *Weekly Epidemiol Rec.* 2000; 75: 409-416.
27. 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.

28. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, Shieh WJ, Rota PA. 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.
29. Zhu Y, Rota P, Wyatt L, Tamin A, Rozenblatt S, Lerche N, Moss B, Bellini W, McChesney M. Evaluation of recombinant vaccinia virus-measles vaccines in infant rhesus macaques with preexisting measles antibody. *Virology.* 2000; 276: 202–213.
30. Metintas S, Etiz S, Akgun Y, Kalyoncu C, Sariboyaci MA, Isikli B. A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskisehir in Turkey. *Public Health.* 1997; 111: 373–376.
31. Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection.* 1996; 24: 156–158.
32. Alkan A, Korkmaz L, Sigirci A, Kutlu R, Yakinci C, Erdem G, Yologlu S. Subacute sclerosing panencephalitis: Relationship between clinical stage and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *J Magn Reson Imaging.* 2006; 23: 267–272.
33. Bojinova VS, Dimova PS, Belopitova LD, Mihailov AS, Gatcheva NL, Mihneva ZG, Hristova MT. 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.
34. 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.
35. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, Smits AJ. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: age- and sex-dependent host reactions or intensive exposure. *Rev Infect Dis.* 1984; 6: 239–250.
36. 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.
37. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Scand.* 1998; 98: 49–54.



38. Halsey NA, Modlin JF, Jabbour JT, Dubey L, Eddins DL, Ludwig DD. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1980; 111: 415–424.
39. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res.* 2005; 111: 132–147.
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. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology.* 1993; 197: 188–195.
42. Kirk J, Zhou A-L, McQuaid S, Cosby SL, Allen IV. Cerebral endothelial cell infection by measles virus in subacute sclerosing panencephalitis: ultrastructural and in situ hybridization evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1991; 17: 289–297.
43. Dyken PR, Maertens P, *Viral Infections*, In: Duckett S,(Ed) *Pediatric Neuropathology*, Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403-422.
44. Allen IV, McQuaid S, McMahon J, Kirk J, McConnell R. The significance of measles virus and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 471-480.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Schmid A, Spielhofer P, Cattaneo R, et al. Subacute sclerosing panencephalitis is typically characterized by alterations in the fusion protein cytoplasmic domain of the persisting measles virus. *Virology* 1992; 188: 910–915.
49. Cathomen J, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelop protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 1998; 72: 1224–1234.
50. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med* 1998; 338: 1448.

51. Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature* 1979; 279: 529–530.
52. Carter MJ, Willcocks MM, ter Meulen V. Defective translation of measles virus matrix protein in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Nature* 1983; 305: 153–155.
53. Yentür SP, Saruhan G. Direskeneli ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatri*. 2006; 1: 21-25.
54. Yentur SP, Gurses C, Demirbilek V, Yilmaz G, Onal AE, Yapici Z, et al. Alterations in cellmediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005; 170: 179-185.
55. 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.
56. 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: 445-448.
57. 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.
58. 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.
59. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby SL. Apoptosis in measles virusinfected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23: 218-224.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Ohya T, Martinez A, Jabbour J, Lemni H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974; 24: 411-417.
64. 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.

65. Güngör S, Ölmez A, Pınar Arıkan Fırat, Haliloğlu G, Anlar B. Serum retinol and beta-carotene levels in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurology* 2007; 22: 341- 343.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1991; 41: 1639–1642.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
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. Green SH, Wirtschafter J. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol* 1973;57: 780–787.
76. Caruso JM, Robbins-Tien D, Brown W, et al. Atypical chorioretinitis as the very first presentation of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1997; 48(suppl): A286–A7.
77. 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.

78. Aydın OF, Orer H, Gürer YK. Subacute sclerosing panencephalitis: a cause of acute vision loss. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 214- 217.
79. Park DW, Boldt HC, Messicotte SJ, et al. subacute sclerosing panencephalitis manifesting as viral retinitis: clinical and histopathologic findings. *Am J Ophthalmol* 1997; 123: 533–42.
80. Serdaroglu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subası 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.
81. Berker N, Batman C, Guven A, Ozalp S, Aslan O, Zilelioglu O. Optic atrophy and macular degeneration as initial presentations of subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138: 879-881.
82. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: Case reports and review of the literature. *Mov Disord*. 1997; 12: 342-353.
83. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg*. 1997; 97: 39-44.
84. Aydın OF, Karakurt C, Senocak F, Senbil N, Sungur M, Gürer YK. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 184-189.
85. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*. 1979; 56: 610-614.
86. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 291-294.
87. 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.
88. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol*. 1989; 5: 339-341.
89. van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders*, 3rd edition.
90. 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.
91. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zamurovic DR, Pasic SS, Kravljanc RM, Djordjevi MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol*. 2003; 29: 63-65.
92. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literatur review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997; 36: 149-154.

93. 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.
94. Anlar B, Yalaz K, Ustaçelebi S. Symptoms and clinical signs. laboratory data in 80 cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Neurol* 1988; 144: 829-32.
95. Yapici Z. Subacute sclerosing panencephalitis presenting with Balint's syndrome. *Brain Dev*. 2006; 28: 398-400.
96. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin*. 1985; 3: 179-195.
97. 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: 2254–2261.
98. 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: 551–556.
99. 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: 1153–1160.
100. Mehta PD, Thormar H, Kulczykcki J, et al. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 724: 378–384.
101. 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: 248–254.
102. 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.
103. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr* 1993; 60: 37–41.
104. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs*. 1997; 2: 111-120.
105. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr*. 1988; 30: 85-92.
106. 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.

107. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1981; 31: 763-767.
108. Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114: 737-739.
109. Blume WT, Kibara M. Atlas of pediatric electroencephalography, (2nd ed), Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 370.
110. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116: 1762-1767.
111. Malherbe V, Navelet Y, Tardieu M. Atypical electroencephalographic activity in terminal phase subacute sclerosing panencephalitis. *Neurophysiol Clin*. 1991; 21: 183-188.
112. Aydın OF, Senbil N, Gürer YK. Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2006; 21: 256-260.
113. Martinovic Z. Periodic generalized burst of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986; 63: 236-238.
114. 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.
115. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalography*. 1995; 26: 193-199.
116. 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.
117. 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.
118. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1996; 47: 1278-1283.
119. Şenol U, Haspolat S, Çevikol C, Saatçi I. Subacute sclerosing panencephalitis: Brainstem involvement in a peculiar pattern. *Neuroradiology*. 2000; 42: 913-916.
120. Öztürk A, Gürses C, Baykan B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 2002; 17: 25-29.
121. 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.
122. 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.

123. Hergüner ÖM, Altunbasak S, Baytok V, Elkay M, İncecik F. Subakut sklerozan panensefalit: Klinik ve epidemiyolojik inceleme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 98-102.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Sener RN. Subacute sclerosing panencephalitis findings at MR imaging, diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 892–894.
129. Oksuzler YF, Cakmakci H, Kurul S, Oksuzler M, Dirik E. Diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pediatric cerebral diseases. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 325–333.
130. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 383–388.
131. Dunn RA. Subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1991; 10: 68-72.
132. 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.
133. 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.
134. Dasapoulou M, Covanis A. Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection. *Acta Paediatr*. 2004; 93: 1251-1253.
135. Sawaishi Y, Abe T, Yano T, Ishikawa K, Takada G. SSPE following neonatal measles infection. *Pediatr Neurol*. 1999; 20: 63-65.

136. 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.
137. Anlar B, Yalaz K, Imir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol.* 1994; 34: 44-47.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982; 11: 359-64.
142. 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; 15: 5- 47.
143. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology.* 1986; 36: 562-566.
144. 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.
145. Cianchetti C, Marrasu MG, Muntoni F, et al. Intraventricular alpha- interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1998; 50: 315-16.
146. Cianchetti C, Fratta AL, Muntovi F, et al. Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. *Ital J Neurol Sci.* 1994;15: 153-155.
147. 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.
148. 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.
149. Gascon GG. International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular



interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol* 2003; 18: 819-827.

150. 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.

151. 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.

152. 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.

153. 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

154. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 72-74.

155. Wisniewski A. Recognizing subacute sclerosing panencephalitis. *Nursing*. 2005; 35: 27.

156. 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: 552-555.

157. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1998; 154: 83-88.

158. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, Reichmann H. A 35 year-old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet*. 1998; 351:1926.

159. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz IJ, et al. Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1967; 1: 542-544.

160. 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.

161. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Öcal S ve ark. Subakut skleroza panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2006; 20: 20-22.

162. Kocabas Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut skleroza panensefalitli olguların değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2004; 11: 7-10.

163. Simsek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis associated with congenital measles infection. *Turk J Pediatr*. 2005; 47: 58-62.

164. 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.
165. 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.
166. 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): 176-181.
167. İrdem A, Ecer S, Özbek MN, Akay HÖ, Devecioglu C. Subakut sklerozan panensefalit hastalarımın klinik ve görüntüleme özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi.* 2004; 31: 48-54.
168. Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, Jayasree S, Ravi V, Vijayan J, Ravishankar S. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(9): 1947-1954.
169. Cece H, Tokay L, Yıldız S, Karakaş O, Karakaş E and Işcan A. Epidemiological Findings and Clinical and Magnetic Resonance Presentations in Subacute Sclerosing Panencephalitis. *The Journal of International Medical Research* 2011; 39: 594 – 602
170. Salvan AM, Confort-Gouny S, Cozzzone PJ, Vion-Dury J. Letters to the editor, In vivo cerebral proton MRS in a case of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 547–555.
171. Çakır B, Agildere M, Proton MR spektroskopisi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden İ). 245-256.
172. Kitis Ö. İntrakranyal lezyonların ayırıcı tanısında MR spektroskopisi. “Türk Radyoloji Derneği. 28, Ulusal Radyoloji Kongresi, Kurs Kitabı, Ekim 2007, Antalya”. 222-226.
173. Yaman A, Erden İ, Keyik B, ve ark. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.* 2000; 6: 275-282.
174. Yerli H, Agildere AM, Ozen O, et al. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. *Diagn Interv Radiol.* 2007; 13(1): 3-9.
175. Salibi N, Brown MA. *Clinical MR Spectroscopy: First Principles.* Canada: Wiley- Liss. 1998.
176. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, et al. Early- and late-state subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 501–506.

177. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectroscopic imaging study. *Am J Neuroradiol* 2002; 22: 119-27.
178. Smith JK, Londono A, Castillo M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain–stem lesions. *Neuroradiol* 2002; 44: 825-829.
179. Alkan A, Kutlu R, Aslan M, ve ark. Adrenolökodistrofi: tek voksel MR spektroskopi bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2004; 10: 200-203.
180. Bitsch BH, Vougioukas V, Stringaris A, Lassmann H, Frahm J. Inflammatory CNS demyelination: Histopathologic with in vivo quantitative proton MR spectroscopy. *AJNR American Journal of Neuroradiology* 1999; 20: 1619–1627.
181. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain. *Topics Magnetic Resonance Imaging* 2001; 12: 435– 452.
182. Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance Quarterly* 1994; 10: 191–247.
183. Vion-Dury J, Meyerhoff DJ, Cozzone PJ, et al. What might be the impact on neurology of the analysis of brain metabolism by in vivo magnetic resonance spectroscopy? *J Neurol* 1994; 241: 354–371.
184. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 186: 745–752.
185. 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.
186. Graves MC. Subacute sclerosing panencephalitis. *Symp Neurovirol Neurol Clin* 1984; 2: 267–280.
187. Tsuchiya K, Yamauchi T, Fururi S, Suda Y, Takenaka E. MR imaging vs CT in subacute sclerosing panencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9: 943–946.
188. Kaya T, Adapınar B. *Temel Radyoloji Tekniği*; 1th ed. Eskişehir: Nobel & Güneş Basım. 1997.
189. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311–322.
190. Weisman ID, Bennet LH, Maxwell LR, et al. Recognition of cancer in vivo by nuclear MR. *Science* 1972; 1288–1290.

191. Behar KL, Hollander JA, Krost MN, Stromski ME, et al. High resolution MR study of cerebral hypoxia in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 4945–4948.
192. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1, Baskı, Isparta: Tisamad Basım Sanayi; 2003. s. 291-295.
193. Pette H, Doring G. Über einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk 1939; 149: 7–44.
194. Lenkiski RE, Shnall MD. MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. (Ed: Atlas SW), Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. Raven, New York; 1996.p.1619-1653.
195. Van Bogaert L. Une leucoencephalite sclerosante subaigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1945; 8: 101–120.
196. Danielsen ER, Ross B. Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases. California: Marcel Dekker. 1995.
197. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical Applications of Proton MR Spectroscopy. AJNR 1996; 17: 1–15.
198. Kanamori M, Kumabe T, Shimizu H, (201)TI-SPECT, (1)H-MRS, and MIB-1 Labeling index of central neurocytomas: Three case reports, Acta Neurochir 2002; 144:157-163.
199. İncesu L. Proton MR spektroskopisi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 1998; 4: 305-311.
200. Gutowski HJ, Gomez-Anson B, Torpey N. Oligodendroglial gliomatozis cerebri: 1H MRS suggests elevated glycine/inositol levels. Neuroradiol 1999; 41: 650-653.
201. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels of cerebral astrositomas. Am J Neuroradiol 2000; 21: 1645-1649.
202. Tekşam M, Cakir B, Ağildere AM. Proton MR spectroscopy in the diagnosis of early-stage subacute sclerosing panencephalitis. Diagn Interv Radiol. 2006; 12(2): 61-63.