

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ
HASTALARDA PROTEİN S100B DÜZEYLERİ,
HASTALIĞIN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim HOCANLI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK**

**ŞANLIURFA
2011**

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ
HASTALARDA PROTEİN S100B DÜZEYLERİ,
HASTALIĞIN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR
İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim HOCANLI**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK**

**Bu tez Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2010/1048 proje
numarası ile desteklenmiştir**

**ŞANLIURFA
2011**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tezimi hazırlamama katkıda bulunan değerli hocam Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tezimi hazırlarken desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Çocuk Nöroloji B. D. ve A.D. Başkanı Prof. Dr. Akın İŐCAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniđindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Doç. Dr. Kabil SERMATOV, Doç. Dr. Dost ZEYREK, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŐ, Yrd. Doç. Dr. Ali AYÇIÇEK ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN'a teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmamda emeği bulunan Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYIĞIT, Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE, Öğretim Görevlisi Hakim ÇELİK, Biy. Abdullah TAŐKIN ve Biyokimya ve Radyoloji A.D. personeline gönülden teşekkür ederim

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalıőmalarımnda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen fedakar değerli Çocuk kliniği asistanlarına, hemőirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen babam Halil HOCANLI, annem Ema HOCANLI ve kardeőlerime teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. İbrahim HOCANLI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
RESİMLER LİSTESİ	VII
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
ÖZET	X
ABSTRACT	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Patoloji	8
2.1.5. Klinik Bulgular	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.6.1. Beyin Omurilik Sıvısı	12
2.1.6.2. EEG	13
2.1.6.3. Görüntüleme Yöntemleri	15
2.1.6.3.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi	15
2.1.6.3.2. Manyetik Rezonans	15
2.1.6.4. Beyin Biyopsisi	16
2.1.7. Erişkin Dönemde SSPE	17
2.1.8. Gebelikte SSPE	17
2.1.9. Tedavi	17
2.1.9.1. İsoPrinosin	18
2.1.9.2. İnterferon Alfa	18
2.1.9.3. Ribavirin	19
2.1.9.4. SSPE'de Kullanılan Diğer İlaçlar	20
2.1.9.5. Semptomatik Tedavi	20

2.1.10. Prognoz	21
2.2. S100 PROTEİNLERİ	22
2.2.1. S–100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	22
2.2.2. S–100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri	23
3. MATERYAL VE METOD	28
3.1. Gascon Evrelemesi	28
3.2. Nörolojik Dizabilite İndeksi	29
3.3. Magnetik Rezonans Görüntülemesi	31
3.4. S100B Protein Düzeyi Ölçümü	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	42
6. KAYNAKLAR	51

TABLULAR LİSTESİ	Sayfa no
Tablo 1: Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri	12
Tablo 2: S100 Protein ailesi ve genel etkileri	24
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, BMI ve S100B dağılımı	33
Tablo 4: Gruplarda S100B değerlerinin cinsiyete göre dağılımı	34
Tablo 5: SSPE hastalarında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, kızamık ile SSPE arasında geçen süre	36
Tablo 6: SSPE hastalarının serumda S100B düzeyi bakılması sırasında klinik evre ve MRG bulguları	38
Tablo 7: SSPE hastalarında MRG' de atrofi olan ve olmayanlarda S100B düzeyleri	38

ŞEKİLLER LİSTESİ	Sayfa No
Şekil 1: SSPE'nin tipik EEG bulgusu	14
Şekil 2: S100 Proteinlerinin sekonder yapısı.	22
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun S100B düzeyleri	34
Şekil 4: SSPE hastalarının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü	35
Şekil 5: SSPE hastalarının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü	36

RESİMLER LİSTESİ	Sayfa No
Resim 1a: Klinik evre I MRG	39
Resim 1b: Klinik evre I MRG	39
Resim 2a: Klinik evre II MRG	39
Resim 2b: Klinik evre II MRG	40
Resim 3a: Klinik evre III MRG	40
Resim 3b: Klinik evre III MRG	41
Resim 4: Klinik evre IV MRG	41

SİMGE VE KISALTMALAR

Ark: Arkadaşları
BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
Bcl-2: B cell leukemia-2
BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca: Kalsiyum
CDR: Clinical Dementia Rating
CMV: Sitomegalovirus
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSO: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit
EEG: Elektroensefalografi
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HIV: Human Immunodeficiency Virus
H-MRS: Proton MR Spektroskopi
HSV: Herpes Simplex Virus
HTLV-1: Human T Lenfosit Virüs-1
IFN: İnterferon
IG: İmmunglobulin
IL: İnterlökin
ISP: İsoiprinosin
IVIG: İntravenöz İmmunglobulin
MMSE: Mini Mental State Examination
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Messenger ribonükleik asit
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NDI: Nörolojik Dizabilite İndeksi
NK: Naturel Killer Cell (Doğal Öldürücü Hücre)
NO: Nitrik oksit
NSE: Nöron Spesifik Enolaz
PPD: Purifiye protein derivesi
RNA: Ribonükleik asit

RAGE: Receptor for Advanced Glycosylation End Products (ileri reseptör glikasyon ürünleri)

SD: Standart Deviasyon

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SSPE: Subakut Sklerozan Panensefalit

Th: T helper

UNICEF: The United Nations Children's Fund (UNICEF)

Vit: Vitamin

ÖZET
SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ HASTALARDA PROTEİN S100B
DÜZEYLERİ, HASTALIĞIN KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. İbrahim HOCANLI
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) merkezi sinir sisteminde kızamık virüsünün neden olduğu, nadir görülen ilerleyici ve ölümcül bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Başlıca klinik bulgular kişilik değişikliklerini izleyerek ortaya çıkan, miyoklonik nöbetler ve ilerleyici mental ve motor yetersizliktir. Bazen atipik bulgularla da seyredabilen hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, lizis ve apoptoz ile nöron ve oligodendroglia kaybının SSPE'deki nörolojik bozulmanın başlıca sebebi olabileceği yönünde bulgular mevcuttur.

S100B proteini insanlarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerdendir. Esas olarak astrosit hücrelerince üretilmekte olup, nöronlar ve glia hücreleri üzerinde parakrin ve otokrin etkileri bulunmaktadır.

Son yıllarda deney hayvanları ve insanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, beyin travması ve iskemisi olan hastaların, astrosit hücre hasarına bağlı olarak artmış serum S100B konsantrasyonu ile birlikte olduğu bildirilmektedir. Ayrıca nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda da, hasarlanmış astrositlerden salınan S100B miktarına bağlı olarak S100B nin seviyesinin artmakta olduğu gözlenmiştir.

Bu protein beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi arttığı için, S100B proteinin seviyesinin BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tespiti için iyi bir göstergedir.

SSPE' li hastalarda serum S100B düzeyi ile beyin tutulumunun derecesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda, SSPE'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında S100B düzeyi açısından istatistiki olarak fark bulunmadı. Ayrıca MRG'de

beyin atrofisi olan SSPE hastaları ile, beyin atrofisi olmayan SSPE hastaları arasında da istatistiki olarak belirgin bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak serum S100B düzeyinin, SSPE' de nöronal hasarın göstergesi olan bir serum belirleyicisi olamayacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: SSPE, S100B Protein, MRG

ABSTRACT
**THE EVALUATION OF THE RELATION BETWEEN PROTEIN S100B LEVELS
AND CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS OF THE DISEASE IN PATIENTS
WITH SUBACUTE SCLEROSANT PANENCEPHALITIS**

Dr. İbrahim HOCANLI
Harran University Of Medical Faculty, Department Of Pediatrics

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) was caused by measles virüs in the central nervous system and rarely seen , progressive and fatal slow virus infection. The main clinical findings following the emerging personality changes are myoclonic seizures and progressive mental and motor deficiency. Though pathogenesis of disease sometimes presenting with atypical symptoms and findings are fully unknown. There are some evidence that main causes of neurological deterioration in SSPE may be lysis and apoptosis and loss of neurons and oligodendroglia

S100B found in humans are Calcium-modulated proteins. These proteins are mainly produced by astrocytes and have paracrine and autocrine effects on neurons and glial cells.

In recent years, some studies carried out on experimental animals and humans, it was reported that astrocyte cell damage due to increased serum S100B concentrations is present in patients with brain trauma and ischemia. In addition, in neurodegenerative, inflammatory and psychiatric diseases also it was observed that the levels of S100B increased depending on the amount of S100B released from damaged astrocytes.

Because this protein released in the the cerebrospinal fluid (CSF) and than into the blood with increased level, Measurements of the level of S100B protein in cerebrospinal fluid and plasma for the detection of patients with cerebral ischemia is a good indicator.

In our study investigating the relationship between serum S100B levels and the degree of brain involvement in SSPE patients, no statistical difference in the level of S100B was found between patient group and control group. In addition statistically

significant difference was not found among SSPE patients with brain atrophy and without brain atrophy.

As a result, the level of serum S100B as a serum marker could not be considered as an indicator of neuronal damage in SSPE

Keywords: SSPE, S-100B protein, MRG

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), merkezi sinir sisteminin defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici yavaş virüs enfeksiyonudur. Kızamık enfeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan hastalığın patogenezi henüz tam net değildir. Bazen atipik bulgularla başlayabilen hastalık daha sıklıkla davranış değişiklikleri, myoklonus, 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 immunmodulatör olan isoprinosin kullanılmaktadır. İnterferon beta, interferon alfa, ribavirin, karbamazepin, intravenöz immunglobulin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Tam veya kısmi remisyon nadiren görülebilmekle birlikte hastalık genelde birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanır (1–5).

S100 proteini, omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden olup EF-eL tipi ve multijenik bir ailedir. S100B bir asidik protein olup sinirsel gelişim, farklılaşım ve nöron onarımında önemli bir faktördür. S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Sekrete edilmiş glial S100B ler konsantrasyonlarına bağlı olarak uyarıcı ya da toksik etki gösterirler. Nanomolar konsantrasyonlarda S100B nöronun fazla gelişimini uyarır. Aksine, extraselüler S100B'nin mikromolar seviyelerinde ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. Nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda, hasarlanmış astrositlerden salınan S100B'lere bağlı olarak S100B'nin seviyesi artar. S100B proteini, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır. S100B proteinin seviyesi BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir. Bununla birlikte plazmadaki değerleri özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde önemli bir belirteçtir. Alzheimer hastalarında da yapılan çalışmada serum S100B proteini seviyesi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaların çoğunda S100B proteini beyin hasarlarında kolay ölçülebilen ve erken prognostik değere sahip bir biyolojik belirleyici olarak ortaya çıkmaktadır.(6–8)

Bu çalışmanın amacı SSPE tanısı alan hastaların izleminde, klinik durumun ve beyin hasarının değerlendirilmesinde serum S100B protein düzeylerinin iyi bir periferel biyokimyasal markır olup olmadığını incelemek, hastalığın klinik ve kranial MRG bulgularıyla ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT

2.1.1.Tanım

Subakut sklerozan Panensefalit santral sinir sisteminin defektif kızamık virusu ile oluşan yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici ölümcül bir hastalıdır. 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 İnklizyon Cisimciği Ensafaliti olarak tanımlamıştır (1,9). Pette ve Doring 1939 yılında Nodüler Panensefalit diye tanımladıkları gri ve beyaz cevheri eşit düzeyde tutan olgu bildirmişlerdir (10). Van Bogaert 1945 yılında beyaz cevherdeki çok daha belirgin demiyelinizasyon ve glial proliferasyon nedeniyle Subakut Sklerozan Lökoensefalit olarak tanımladı. (11). Greenfield 1960 yılında gri ve ak madde tutulumu yapan yavaş virus enfeksiyonu için ilk defa subakut sklerozan panensefalit terimini kullanmıştır. Connoly 1967 yılında serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık antikoru artışını saptamış, 1969'da Barbosa ve ark. (12–14) ise beyin dokusunda virüs elde etmişlerdir. Subakut sklerozan panensefalit hastalığı hakkında 1980'li yılların başında daha fazla bilgi edinilmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Kızamık enfeksiyonu halen çok sık görülen bir hastalıktır. Kızamık virüs aşısının kullanıma girmesinden önce Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kızamığa bağlı olarak yılda dünya çapında sekiz milyon ölümün meydana geldiğini tahmin etmektedir (15). Subakut sklerozan panensefalit tüm dünyada bildirilmektedir. SSPE sıklığı 1960 ve 1970 yılları arasında 1 milyonda bir çocuk olduğu rapor edilmiştir (16). SSPE tüm dünyada bildirilmesine rağmen ABD'de yılda bir veya iki vaka rapor edilmektedir. Hindistan'da 21/1.000.000 (17) olan görülme sıklığı Papua Yeni Gine'de 98/1.000.000 (18), Ortadoğu'da 2.4/1.000.000 (19,20), güney Çin'de 1/1.000.000 (21)' dir. Türkiye'de ise yıllık insidansın 1975–1987 arası 0,827/1.000.000 iken aşılamanın artması sonucu 1997–1999 arasında 0.461/1.000.000'a düştüğü saptanmıştır (22). İstanbul'da 2002–2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada SSPE sıklığı 2/1 000 000 olarak bildirilmiştir (23). Gelişmiş ülkelerde kızamık ve SSPE insidansında aşılama ile birlikte belirgin azalma görüldüğü ve ortalama SSPE görülme yaşının da 14'ten 9 yıla düştüğü bildirilmiştir (24,25). DSÖ ve

The United Nations Children's Found (UNICEF) kızamık aşısının ilk dozuna ek olarak tüm çocuklara kişisel ve toplum immünitesini en yüksek düzeye çıkarmak için ikinci bir doz aşı yapılmasını önermektedir (26,27). Aşılı bireylerde de SSPE görüldüğü bilinmektedir. Brouns ve ark. (28) tarafından 9 aylıkken aşılanmış 8,5 yaşında uluslararası kayıtlı SSPE'li bir kız çocuğu rapor edilmiştir. Aşılanmış çocuklarda SSPE görülmesi bu hastalarda aşılama başlamadan önce subklinik kızamık infeksiyonunun geçirilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (29). Anneden geçen antikorların erken dönemde koruyucu olması aşı başarısızlığına neden olduğundan standart aşılama yaşının 15. ayda, endemik bölgelerde ise yaşamın 6–9. aylarında yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir (30). Ülkemizde yapılan birkaç çalışmaya göre 12 aydan önce yapılan kızamık aşısı yeterli antikor düzeyi oluşturmadığı görülmüştür. Metintaş ve ark. (31) Eskişehir'de yaptıkları çalışmada 9–11 aylarda aşılanmış 31 çocukta aşı sonrası seropozitiflik % 61,3 olarak saptamışlardır. Kuyucu ve ark. (32) 200 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşları 11–24 ay arasında olan ve dokuzuncu ayda aşı yapılmış çocuklarda seropozitiflik %71,5 tespit edilmiştir. Aşı başarısızlığının diğer önemli bir nedeni kızamık virüsünün genetik değişikliği olabilir. Ayrıca hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de aşı başarısızlığına bağlanabilir. Yetersiz aşılama, aşılanmamış 2-4 yaşındaki çocuklarda enfeksiyon riskini artırır. Bu da 2 yaş altındaki çocuklarda enfeksiyon kaynağı gibi görev yapar ve kızamık infeksiyonunu takiben SSPE görülme riskinin daha fazla olmasına yol açar. Aşılama kızamık infeksiyonundan ve SSPE'den korunmada en önemli araçtır (28). 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 infeksiyonu ya da erken yaşta kızamık infeksiyonu geçirmiş olmak değil, erken yaşta kızamık infeksiyonuna karşı yetersiz immünite veya MSS'nin immatüritesi de olabilir (34–36). Primer kızamık infeksiyonunda 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 (37,38). İsrail'de Sefarik Yahudiler Askenazi Yahudilerine göre daha fazla sıklıkta görülür. Aaby ve ark. (37) kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanan bölge gibi faktörlerin kızamık virusüyle karşılaştırma riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir. 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 (1,39,40). Yaygın aşılama programlarıyla SSPE'nin insidansının azaldığı bildirilmektedir.

2.1.3. Patogenez

Kızamık virüsü Paramiksovirus ailesinden Morbilivirüs cinsinin üyesi olarak sınıflandırılan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (41). Düşük ısılarda uzun süre canlı kalabildiği için özellikle kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar. Elektron mikroskopunda 100-250 nm çaplı bir daire şeklinde görülür. Dış zarı lipid ve protein içerdiği için proteolitik enzimler, eter, aseton, formalin gibi kimyasal maddeler ve ultraviyole ile kısa sürede etkinliğini kaybeder (42,43). Hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır. Kızamık hastalığından ortalama 6-8 yıl sonra SSPE oluşması konakta bağışıklık sisteminde sorun olduğunu düşündürmüştür (21,35,61,62). Yapılan çalışmalarda, insan vücuduna giren kızamık virüsünün yapısında değişimin oluştuğunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda, uzun bir latent dönem sonunda, SSS'ye yerleşen virüste M protein; membran füzyonuna neden olan F glikoproteini ve hemaglutininde yapısal değişiklik olduğu gösterilmiştir (52,53). Virüsün yapısındaki bu değişikliklerden dolayı mutant virüs oluştuğu ve bu mutant virüsün bağışıklık sisteminden korunarak beyin dokusu içerisinde çoğaldığı gösterilmiştir. Virüs, sadece beyin hücrelerinin gövdelerini değil aynı zamanda akson ve dendritleri de enfekte eder (52,53,60,61). Oligodendrogliaların bu inflamatuvar süreçte ikincil olarak enfekte oldukları ve bunun sonucunda sekonder demiyelinizasyon gerçekleştiği düşünülmektedir (48).

SSPE semptomları ile akut enfeksiyon arasında uzun bir zaman aralığı olmasına rağmen, beyine virüs yerleşimi akut enfeksiyon sırasında olmaktadır. Kızamık virüsünün muhtemelen kızamığın akut deri döküntüleri sırasında serebral endotelial hücrelerin enfeksiyonu ile beyine ulaştığı düşünülmektedir (43,44). 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 protein (M)'indeki, membran füzyonuna neden olan glikoproteindeki (F)

ve Hemaglutinin (H)'deki yapısal değişikliklerdir. Virüsün yapısındaki bu değişiklikler sonucu mutant virüs oluştuğu, bu mutant virüsün beyin dokusunda protein sentezleyerek çoğalabildiği ve immün sistemden yoksun beyin dokusunda infeksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastalarda kızamık virüsü ile karşılaşmadan önce antikor ile karşılaşmış olmanın rolü olduğu da belirtilmektedir. Bunu destekleyen bulgular 2 yaşın altında kızamık infeksiyonu geçirenler (henüz anneden gelen antikorların var olması), erken aşılananlar ve infeksiyon sırasında immünoglobulin yapılan ocuklarda SSPE'nin daha sık görölmesidir (45,46). Nöron dışı hücrelerde kızamık virüsü hem ekstrasellüler olarak hem de çok çekirdekli sınırsız oluşumuna yol açan hücre füzyonu biçiminde yayılarak sitopatik etki yapar. Buna karşılık fibroblastlarla birlikte kültür edilmezse SSPE'li hastaların beyinlerinden çok az ekstrasellüler virüs üretilebilir (47). Mutant virus MSS'de öncelikle nöronları enfekte eder. Önceleri yalnızca intranükleer virus varlığı saptanırken yapılan araştırmalar nöronal uzantılar, akson ve dendritlerde de virusun varlığını göstermiştir. Hastalığın yayılımının transnöronal ve aksonal yolla olduğu belirtilmektedir. Demyelinizasyonla beraber oligodendrositlerdeki enfeksiyon aksonal enfeksiyona sekonder olabilir (48). Bu hastaların beyin dokusundan elde edilen kızamık virüsü vahşi tip kızamık virüsünün replikasyonunu engelleyebilir ve klonal orijine sahip olabilir (43,49). 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 (29,45). Muhtemelen persistan viral enfeksiyona yol açan, viral genomdaki geniş nokta mutasyonları nedeniyle SSPE hastalarında M proteininde çok sayıda değişiklik tanımlanmıştır (50,51). H ve F proteinlerindeki değişiklikler persistan enfeksiyon ile ilişkili olabilirken, M proteini göreceli olarak çok değişmemiştir (52,53). Bu üç protein enfekte hücrelerden viral tomurcuklanma ve enfekte olmayan hücrelerle birleşme ile ilişkili olduğundan, enfeksiyonun persistan özelliğinin bu iki süreçteki meydana gelen sorun nedeniyle olduğu düşünölmektedir. Kızamık virüsünün persistan olmasına imkan veren etkenler açık değildir fakat bazı immünolojik faktörler sorumlu olabilir. Örneğin doku kültürüne kızamık virüsüne karşı antikor eklendiğinde, viral gen değişiklikler meydana gelebilmektedir (54,55).

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. Ayrıca IL-12 artışının fonksiyonel olmayan p40 altünitesinden kaynaklandığının gösterilmesi yetersiz bir immün yanıtın geliştiğini düşündürür (56). SSPE'li hastalarda PPD'ye ve kızamık virusu aşısına karşı IL-12 salgılanmasının az olduğunun tespit edilmesi, SSPE'li hastalarda defektif Th1 yanıtı olduğu görüşünü desteklemektedir (57). Direskeneli ve ark. (58) yaptıkları çalışmada SSPE'li hastaların BOS ve serumunda aynı anda IL-12 düzeyinin artmış olduğunu tespit etmeleri Th1 tipindeki immün yanıtı etkin olarak sağlayamayan IL-12 üreten hücrelerin varlığını düşündürmektedir. Ichiyama ve ark. (18) 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. Taşdemir ve ark. (59) çalışmasında SSPE'li hastalarda kontrol grubuna göre DD genotipinin ve D allelinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmış ve "Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion" polimorfizminin DD genotipinin SSPE gelişmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Kızamığın EBV, Parainfluenza gibi başka bir virüsle etkileşimi akut kızamık infeksiyonunun gelişimini etkilemektedir. MSS'deki çeşitli hücre tiplerindeki apoptozun ya direk viral enfeksiyon etkisiyle ya da sitokin aracılı cevap ile SSPE'deki oligodendroglial ve nöronal hücre ölümüne neden olarak insanlarda kızamık virüs infeksiyonunun patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (60). Lizis ve apoptoz ile nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir. Daha önce bildirildiği gibi nöronal kayıp glial değişiklikler ve inflamatuvar reaksiyonlar bu hastalıkta görülmektedir. 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 (61,62). Kızamık virüsü ile enfekte ratların korteks, hipokampus ve talamusunda apoptozis gösterilmiştir (209). Anlar ve ark. (60) yaptıkları çalışmada 19 SSPE'li hastanın beyin biyopsisinde apoptozda doku hasarına yol açan DNA fragmanları ve bcl-2'yi göstermişlerdir. DNA fragmanları oligodendroglialarda ve nöronal kaybı olan dokuların nöronlarında mevcuttur. Reaktif astrositlerde DNA fragmanları bulunmasına rağmen güçlü bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Apoptoz serbest radikaller ve sitokinlerin yaptığı inflamasyon sonrasında da görülebilir. Diğer yandan reaktif astrositlerdeki apoptotik durumun yokluğu bcl-2 varlığı ile ilgili olabilir (59-61). Ayrıca reaktif oksijen ürünlerinin artışına yol açan oksidatif hasarın viral ensefalit,

nörodejeneratif hastalık ve SSPE patogeneğinde rol oynadığına dair yayınlar vardır (210,211).

2.1.4. Patoloji

SSPE'inin erken döneminde uygulanan beyin biyopsisinde, meninks ve beyin parankiminin beyaz cevherinde olduğu kadar kortikal ve subkortikal gri cevherde de hafif inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler hücre birikimi, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları vardır. Oligodendrositlerin viral enfeksiyonu SSPE hastalarında sıklıkla mevcut olan yaygın demiyelinizasyondan sorumlu olabilir (48). Daha sonraki evrelerde beynin makroskopik değerlendirilmesi yapıldığında serebral kortekste hafiften orta dereceye kadar atrofi görülebilir. Mikroskopik incelemede nöronlarda yaygın dejenerasyon ve kortikal yapılarda disorganizasyon görülür. En çok etkilenen kısım beyin parieto-oksipital bölgesi olup sonra serebral hemisferlerin anterior bölgesine, subkortikal yapılara, beyin sapına ve spinal korda yayılım görülür (63). Hashimoto ve ark. (64) 20 yıl takip ettikleri SSPE'li bir vakada yayılımın rostro-kaudal yönde lezyonun beyin sapına doğru ilerlediğini tespit etmişlerdir. Beyin parankim ve meninkslerinde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositlerin fokal veya diffüz perivasküler infiltrasyonu mevcuttur. Glial hücreler ve nöronların hem sitoplazmasında hem de nükleuslarında inklüzyon cisimcikleri bulunur. Çok hızlı ilerleyen fatal hastalığı olan hastaların oligodendroglia ve nöronlarında homojen eozinofilik materyal içeren Cowdry tip A inklüzyon cisimcikleri, diffüz olarak görülür. Çok sayıda ve küçük yapıda olan Cowdry B inklüzyon cisimcikleri ise hemen daima beyin sapında mevcuttur. Sonraki çalışmalarda bu inklüzyon cisimciklerinin viral antijenleri içeren viral partiküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Yine nöron ve oligodendrositlerde nörofibriler yumaklar da görülebilir (60–62,65,66). İn situ hibridizasyon metodları ile yumakları içeren hücrelerin viral genom içerdiklerini göstermiştir. Dolayısıyla viral enfeksiyonun yumak formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (62,66). Hastalığın geç döneminde inflamasyonun tipik alanlarını ve hatta inklüzyon cisimciklerini bulmak zor olabilir. Histopatolojik değişiklikler parankim nekrozu ve gliosis şeklinde olmak üzere belirgindir (62). SSPE hastalarının beyin dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar, parankimal inflamatuvar infiltrasyonlarda daha sık olarak B hücrelerinin, perivasküler bölgede ise belirgin olarak CD4+ T hücrelerinin olduğu gösterilmiştir (67). Az sayıda infeksiyöz virüs beyin dokusundan üretilebilir. Buna karşın

insitu hibridizasyon metodu veya polimeraz zincir reaksiyonu ile viral genom ortaya çıkarılabilir ve immunosito kimyasal olarak viral antijen ayırt edilebilir (68,69).

SSPE'li hastaların beyin dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar perivasküler alanda çoğunlukla CD4+ T hücreleri ve parankimal infiltratta ise daha çok B hücreleri bulunduğunu göstermiştir (67). İnfiltrate eden hücrelerin doğası zaman içinde değişebilir. Anlar ve ark. (70) çalışmasında akut cevapta hızlı progresyon gösteren vakalarda CD4+ varlığını bildirmişlerdir. Yavaş seyirli uzun süreli vakalarda yüksek B lenfosit varlığı bu hücrelerin kronikleşmeyle olan ilgisini gösterir. Aksine akut kızamık ensefalitinde T lenfositlerin baskın olduğu gözlenmiştir (71). Hofman ve ark. (72) çalışmalarında 6 SSPE hastasında CD4+ baskınlığını ve Nagano ve ark. (73) ise 3 SSPE hastasında CD4+ veya CD4+ ve CD8+ hücrelerin baskın olduğunu bildirmişlerdir. Bu farklılık muhtemelen vaka seçiminin, tedavinin, çevresel ve genetik faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir (70). Anlar ve ark. (70) aynı çalışmada tedavi altında stabil seyreden 2 vakada CD19+ düzeylerini belirgin olarak düşük saptamış ve bu bulgu antikor sentezinin klinik gidiş ile paralel olmadığını göstermişlerdir. SSPE'de kızamık antijeninin hücreyel dağılımı tartışmalı olup inflamasyon derecesi ile ilişkili değildir. Bazı çalışmalarda en sık astrosit ve mikroglia, bazı çalışmalarda ise nöron ve oligodendroglia antijen pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgu muhtemelen hastalığın farklı evre ve tiplerinden ve aşırı viral materyalle ilişkili hızlı hastalıktan dolayıdır. Özellikle kronik SSPE vakalarında viral RNA ve antijen her zaman birlikte bulunmaz. Dolayısıyla biyopsi örneklerinde viral genom ya da antijenin yokluğu SSPE tanısını dışlamamaktadır (48,71).

2.1.5. Klinik Bulgular

Subakut sklerozan panensefalit sıklıkla 5–15 yaş arası görülmektedir. SSPE 4–52 yaş arası görülebilmektedir (24,25). Başlangıç belirtileri genellikle belirsizdir. Genelde nörolojik bulguların eşlik etmediği orta derecede entellektüel kötüleşme ve davranış değişiklikleri görülür. Ancak davranış değişiklikleri dikkat çekmeyebilir. Ebeveynler ve öğretmenler mental gerilemeyi okul başarısında düşmesinden anlayabilirlerse de sıklıkla bu dönem gözden kaçabilmektedir (1). Hastalık spesifik olmayan belirtilerle ilerleyebildiği gibi, motor fonksiyonlarda bozukluk ve periyodik stereotipik miyoklonik nöbetler gelişebilir. Miyoklonik nöbetler başlangıçta başta daha sonra ise gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Miyoklonik nöbetler bilinçli olarak engellenemez. Miyokloniler heyecan durumunda belirginleşirken, uyku esnasında kaybolur. Miyokloniler düşme, periyodik baş düşmeleri

veya yürümede zorluk şeklinde mevcut olabilir. 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 (1,17,46).

SSPE genellikle sinsi başlangıçlı olduğu halde nadiren çocuklarda akut ensefalopati ve yetişkinlerde kronik ilerleyici hastalık gibi seyredebilir. SSPE multipl sklerozu içeren beyaz cevher patolojilerinde ayırıcı tanıda düşünülmelidir (74). Kortikal körlük, koryoretinit ve optik atrofiyi içeren göz belirtileri %10–50 hastada rapor edilmiştir. Görme semptomları genellikle nörolojik belirtilerle aynı zamanda görülür veya nörolojik belirtilerden birkaç yıl öncesinden ortaya çıkabilirler (75,76). Park ve ark. (77) koryoretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünüm gösteren birçok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonlar tanımlamıştır. Berker ve ark. (79) başlangıç klinik bulgusu görme kaybı olan optik atrofi ve maküler dejeneratif lezyonu olan ve daha sonra SSPE tanısı alan başka bir vakayı bildirmişlerdir. Serdaroğlu ve ark. (78) ilk bulgusu maküler retinit olan SSPE tanılı 17 ve 14 yaşında iki erkek hastayı bildirmişlerdir. Optik atrofi ile birlikte maküler değişiklikleri olan veya sadece maküler retinit olan ve hatta klasik nörolojik bulgusu olmayan vakaların bile SSPE yönünden incelenmesi, nörolojik bulgular görülmeden tanının konması ve tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde tetraparezi gelişip spastisite artarken, miyokloniler azalarak kaybolabilir (80). Hastalarda otonomik disfonksiyon da gelişebilir. Bu muhtemelen MSS tutulumuna bağlıdır. İleri aşamalarda barsak ve mesane disfonksiyonu, aşırı terleme gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir (81). Termoregülasyon kaybıyla olan otonomik bozukluk belirgin ısı dalgalanmalarına yol açar. İlerleyici duyu bozukluk sonucu hastada komaya gidiş olur ve hasta bitkisel hayata girer. Deserebre ve dekortike rijidite oluşur ve nefes alıp verme düzensizleşir. Bu aşamada hastalar sıklıkla hiperpreksi, kardiovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluk nedeniyle kaybedilir (81,82). Ailesel SSPE nadir görülür. Tuxhorn ailesel SSPE gelişen iki kardeşi bildirmiştir. Bu çalışma bazı ailelerde kızamık virüsünün persistansını sağlayan spesifik virüs bağlanma reseptörü altıpi olabileceğine dikkati çekmektedir (83).

SSPE'li hastalar ortalama 18 ay olmak üzere çoğu 1–3 yıl arasında yaşam süresi gösterir (36,84,85). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir ve akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar da vardır (86–88). Imai ve ark. (89) 3 yaşında akut fulminan SSPE'li bir erkek çocuğu bildirmişlerdir. Hastanın sol hemipleji ve uyuklama bulguları ile başvurduğu ve bu bulgulardan 4 ay sonra çok odaklı serebral kanamadan öldüğü bildirilmiştir. Akut fulminan SSPE'de hastalık tanıdan sonra 3 ay içinde ölüme yol açar hatta literatürde 4 hafta içinde kaybedilen olgular bile mevcuttur. Risk ve Haddad hastaların yaklaşık %10'unun böyle bir seyir gösterdiğini belirtmiştir (82). Akut fulminan seyir yaratan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın hızlı seyrinden sorumlu mekanizmalar erken yaşta kızamık geçirme, beraberindeki diğer virüslerle olan infeksiyonlar, viral virülans ve bozulmuş konak immünitesi olarak düşünülmektedir. Yetişkinlerde SSPE hastalığının klinik gidişi ilerleyici ve ölümcül olmasına rağmen spontan remisyon oranının da çocuklarda görülen SSPE'li hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (25). Literatürde yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında parsiyel spontan remisyon oranının %27 olduğu bildirilmektedir (90).

2.1.6. Tanı

Myoklonus varlığında klinik tanı kolaydır. Bununla birlikte, hastalığın erken dönemlerinde garip davranış değişiklikleri sıklıkla hasta yakınları tarafından farklı algılanır. Bu dönemde birçok hasta sık olarak psikiyatristlere başvurur. Bazı hastalarda myoklonus yoktur, atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (4). SSPE'nin myoklonus ve bazı diğer progresif nörolojik hastalık tablosu gösteren belirtilerini diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırılması gerekmektedir. Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (19). Son yıllarda atipik bulgularla seyreden SSPE vakaları daha sık bildirilmektedir. SSPE'nin tanısı klinik, kızamık antikoru titresinin BOS ve serumda yükselmesi, karakteristik EEG paterni ve beyin biyopsisinde panensefalitin gösterilmesi ile konur (91). SSPE hastalığı Dyken tarafından belirlenen kriterlere göre tanı konulur (tablo 1). Dyken tanı kriterlerinin 3 tanesi karşılanırsa SSPE tanısı konulur (91). 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. SSPE'li hastalarda bazen lateralize nörolojik bulgular, parsiyel nöbetler veya papil ödemi görülebilir. Bu bulgular yanlışlıkla intrakraniyal lezyonu düşündürülebilir (1).

Tablo1: 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 (>1:256 ve/veya BOS'da (>1:4)
 - 5.Beyin biyopsisi; panensefalitin gösterilmesi
- Tanı için tanımlanan 5 kriterin 3'nün sağlanması yeterlidir.
-

2.1.6.1 Beyin Omirilik Sıvısı

Subakut sklerozan panensefalite BOS değerlendirmesi genellikle normal olmakla birlikte protein artışı görülebilir ancak hücre yoktur. Serebrospinal sıvıda protein artışının nedeni artmış gamaglobulindir. BOS'daki İmmunglobulin G (IgG) sentezindeki büyük artış nedeniyle normal çocuklardaki 5–10 mikgr/dl olan BOS IgG bu hastalarda 10-54 mikgr/dl'e çıkar (92,93). 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 (94). SSPE hastalarında serebrospinal sıvıdaki IgG'nin çoğunun kızamık virüsüne karşı olduğu gösterilmiştir ve oligoklonal bantlar kızamık virüsü vasıtasıyla adsorbe edilebilmektedir (95). Böylece serebrospinal sıvıdaki kızamığa karşı gelişen antikor titrelerinde artış SSPE için tanı koydurucudur. Kızamık antikor titresinin serumda 1/256, BOS'da ¼ veya daha fazla olması SSPE lehine kabul edilir. Serebrospinal sıvı kızamık antikor titresini / serum kızamık antikor titresinin oranı 200'ün altındadır. Bu oran normalde 200–500 olarak bulunur. Serum serebrospinal sıvı oranının diğer viral antikorlar ve albümin için normal olması, kan beyin bariyerinin normal olduğunu, artmış kızamık antikor miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (96,97). Kullanılan değişik serolojik metodlar kompleman fiksasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve

ELİSA'dır. ELİSA kızamık virüsüne spesifik IgM'e olduğu kadar IgG'nin tespitinde de yüksek duyarlılığa sahiptir (98). 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 EEG

Hastalığın başlangıcında EEG normal ya da orta derecede nonspesifik genel bir yavaşlama haricinde başka anormallik göstermeyebilir (1,99). Klinik bulguların görülmesinden önce anormal EEG bulguları çok az vakada bildirilmiştir (100–102). EEG'deki karakteristik periyodik kompleksler 1949 yılında Radermecker tarafından tanımlanmıştır. Ayrıntılı tanımlanması ise 1971 yılında Gaches tarafından yapılmıştır (103). 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 3–10 saniye aralıklarla tekrar eder ve miyoklonik atımlarla aralarında birebir ilişki vardır (1,104). 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 (105). Hastalığın ilerlemesiyle periyodik kompleksler arasındaki süre gittikçe kısalır (1). Eğer miyoklonik spazmlar eşlik etmemişse SSPE'deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda tespit edilir. Bu kompleksler uyanık iken ve standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale getirilebilir. Hastalığın ileri evrelerinde EEG'de sıklıkla organizasyon bozukluğu olup yüksek amplitüdü ve rastgele yavaşlamalar görülür. Terminal dönemlerde dalgaların amplitüdü düşebilir, kaybolabilir ya da ilerleyen zamanlarda tekrar dalgalar görülebilir (1,103). Terminal dönemde non-konvülsif status epileptikus olan bir vakada statik periyod sırasında diazepam testi sonrası tipik periyodik kompleksler görüldüğü bildirilmiştir (106). 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 (107). 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 (107). Yağub 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 paterninde EEG zemini genelde yavaştır. Tip III periyodik kompleks paterni ise dev delta dalgalarının araya girdiği uzun diken dalga deşarjlarıyla karakterizedir. Yaşar erken tanıda atoni veya myoklonus gibi zamanla ilişkili EEG periyodik komplekslerin tanımlanmasında video-split EEG monitorizasyonunun daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip III periyodik kompleksin kötü prognozla ve tip II periyodik kompleksin iyi prognozla ilişkili olduğu bildirmiştir (19). 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 burst dalgalar (108), pre-sembiotik dönemde multifokal paroksizmal yüksek amplitüdü yavaş dalgalar uykuda kayıt sırasında geçici anormal alfa dalgaları (110), periyodik kompleksleri takiben yüksek amplitüdü jeneralize ritmik keskin dalgalar (108), periyodik kompleksler öncesinde bisenkronize oksipital diken dalgalar (109) her 2 sn'de bir 4 veya 5 keskin dalga içeren periyodik kompleksler, 1-4 sn supresyonun takip ettiği 4-7 sn'de bir keskin ve yavaş dalga içeren uzamış deşarjlardır (103). Bu dalga şekli ciddi nörolojik bozukluğu olan 3 hastada görülmüş olup hastalığın hızlı progresyonu ve bu sırada daha ciddi kortikal ve subkortikal yapıların olaya katılması ile açıklanabilir (103).



Şekil -1 : SSPE'nin tipik EEG bulgusu (1)

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 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.

2.1.6.3.1 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

Hastalığın erken döneminde BBT normaldir. Hastalığın ileri dönemlerinde diffüz serebral ödeme bağlı interhemisferik fissür ve hemisferik sulkusların kapanması ve küçük ventriküller görülür. Hastalığın geç dönemlerinde jeneralize veya fokal serebral atrofi ve ventriküler genişleme görülebilir, fakat bazen, hastalığın başlamasından 5 yıl sonra bile BBT normal olabilir. BBT'de bazal ganglion ve kortekste hipodens alanlar da bildirilmiştir (85). Öztürk ve ark. (146) BBT'lerin %50'sinin, Anlar ve ark. (100) ise %70'inin normal olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.6.3.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Beyaz cevherdeki anormallikleri saptamada daha duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal alanları olarak tanımlanabilir. Bu alanlar oksipital subkortikal beyaz cevherde frontal bölgeden daha sık görülür (1). Vakaların çoğunda gri madde ileri klinik ve MRG evrelerinde bile korunmuştur. Bununla birlikte Tuncay ve ark. (111) gri maddenin erken tutulumunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken lezyonlar çoğunlukla gri madde ve subkortikal beyaz cevherde görülmüştür. Bu lezyonlar asimetric olup ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerini tutmuşlardı. Daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi gözlenmiştir (1). Parankimal lezyonlar hastalığın süresi ile ilişkilidir. Kitle etkisi ve lezyonlarda kontrast tutulumu SSPE'nin olağan özelliği olmamasına rağmen, bazı araştırmacılar özellikle hastalığın erken dönemindeki birkaç hastada hafif kitle etkisi ve kontrast tutulumu rapor etmişlerdir (112). Ohya ve ark. (62) çalışmalarında erken dönemde kortikal tutulumu subkortikal beyaz cevher, beyin kökü ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir Kulczycki ve ark. (113) BBT ve MRG serilerinde inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını

gözlemlemişlerdir. Hergüner ve ark. (114) 16 hastalık serilerinde MRG'de en sık retrotrigonal beyaz cevherde yüksek sinyal yoğunluklu alanları saptamışlardır. Brismar ve ark. (65) beyaz cevher değişiklikleri ve atrofi derecesine dayanan bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE'nin bu radyolojik evreleme yöntemi hemen her zaman hastalığın klinik belirtileri ile tam olarak korele olmamasına rağmen hastalığın seyrinin takibinde yararlı olabilir.

Aydın ve ark. (115) yaptığı proton MR Spektroskopik görüntüleme çalışmasında klinik durumda bozulmaya eşlik eden NAA'da azalma nöron kaybını ve nöronal fonksiyonlarda bozulmayı gösteriyor olabileceğini bildirmişlerdir. SSPE hastalığının ciddiyetini ve gidişini izlemede Proton MR Spektroskopi (HMRS) faydalı olabilir. H-MRS'de N-asetil aspartat (NAA) nöroaksonal yoğunluğun işaretleyicisi olarak kabul edilir. H-MRS'de klinik durum ile NAA düzeyinin paralel olması, H-MRS'nin SSPE hastalarının takibinde yararlı olacağını gösterebilir. H-MRS'de myoinositol astrositik hücre işaretleyicisi olarak kabul edilir ve artmış konsantrasyonu astrositik proliferasyonu gösterir. Aynı çalışmada artmış myoinositol konsantrasyonunun semptomların süresi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır Erken evrelerde beyin etkilenmiş olsa bile difüzyon ağırlıklı görüntüleme fayda sağlamayabilir, ancak difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve "Apparent Diffusion Coefficient" değerleri standart MR görüntülemesine ek olarak lezyonun belirlenmesinde ve kesin teşhisi koymada yardımcı olabileceği için kullanılabilir (34). Erken evrelerde SSPE'li hastaların konvansiyonel MRG bulguları normal olabilir. Kantitatif Diffüzyon Tensor MRG incelemesi erken evrelerde bile beyaz cevherdeki değişiklikleri saptayabilir ve hastanın tedavisini planlamada yararlı olabilir (116).

2.1.6.3.3 Beyin Biyopsisi

Beyin biyopsisi SSPE tanısı konulması için nadiren gereklidir. Beyin biyopsisi erken dönemde tanımlanan tipik histopatolojik bulguları gösterecektir. İmmünofloresan teknik ile frozen kesit değerlendirmesi kızamık virüs antijen varlığını gösterebilir. Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu SSPE hastalarının parafine gömdürülmüş veya dondurulmuş beyin dokusu örneklerinden kızamık virüs RNA'sının değişik bölgelerini tespit edebilir. Nukleik asit hibridizasyon teknikleri de kızamık virüsü genomunun gösterilmesinde 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. Erişkinlerde görme ile ilgili bulgular, özellikle kortikal körlük klinik olarak başvurunun en sık başvuru şeklidir. Pati ve ark. (117) 16 yaşında ilk bulgusu unilateral korioretinit olan ve nörolojik bulguları göz bulgusundan 3,5 yıl sonra ortaya çıkan SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir. Yetişkin yaş grubunda sık olarak agresif bir seyir izleyerek eksitusla sonuçlanmaktadır (118).

2.1.8. Gebelikte SSPE

SSPE gebelikte görülebilir ve hızla ilerleyebilir. Gebelikte kortikal körlük SSPE'nin en sık görülen bulgusudur. Gebelikte görülen SSPE'de myoklonus belirgin olmayabilir. Hastaların klinik tablosu eklampsiye benzer. Göreceli geç görülme yaşı ve beklenmedik hızlı nörolojik bozulma kısmen gebeliğin immünolojik ve hormonal değişikliklerine bağlıdır (119). Thiel ve ark. (120) 28. gestasyon haftasında sezaryanla sağlıklı bebek doğuran 20 yaşındaki SSPE'li bir kadın hastayı bildirmişlerdir. İnfantın serum analizlerinde yavaş yavaş azalan IgG kızamık virüs antikor titresini tespit edilmiş olup çocuğun serumunda altıncı aydan sonra maternal kızamık antikorları saptanmamıştır. Gebelik sırasındaki kızamık enfeksiyonları belirgin maternal ve fetal morbidite, fetal kayıp, prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek ve kalp, göz malformasyonlarına yol açabilir (121). Konjenital kızamık enfeksiyonuna bağlı SSPE nadir de olsa görülebilir (36). Dasopoulou ve ark (122) annesi gebelik sırasında kızamık geçiren ve 14 aylık iken SSPE tanısı alan bir vakayı bildirmişlerdir. Cruzado ve ark. (121) annesi doğum sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE'li bir kız çocuğunu bildirmiştir.

2.1.9. Tedavi

Bugün için SSPE'nin kesin tedavisi mevcut değildir. Randomize olmayan bazı çalışmalarda uzun süreli tedavi verildiğinde bazı antiviral ajan ve immünomodülatör ajanların hayatta kalma süresini uzattığı bildirilmiştir. Bazı hastaların uzun süre spontan remisyona girmeleri ve SSPE'li hastaların değişik doğal seyirlere sahip olması tedavinin başarısını tartışılır hale getirmiştir (1,42).

2.1.9.1. İsoiprinosin

Antiviral ve immünmodülatör bir ilaç olan isoprinosin SSPE'de etkinliği 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 3 gr/gün) 3-4 bölünmüş dozlarda kullanılır. Bu ilaç CD4+ lenfositlerin sayısı ile "natural killer" (NK) hücrelerin fonksiyonlarını artırır. İnterferonların fonksiyonlarını potansiyalize eder, IL-I ve IL-II'nin üretimini artırır (1,70,123). İsoiprinosin SSPE'li hastaların stabilizasyon ve düzelme şansını arttırdığı, hastaların %30'unda remisyonu indüklediği bildirilmektedir (123). Bununla beraber isoprinosin tedavisinin etkinliği konusunda çelişkili açıklamalar vardır. Anlar ve ark. (125) isoprinosin SSPE'de prognozu etkilemediğini, yapılan diğer çalışmalarda ise bazı hastalarda klinik iyileşmeyi sağladığı ve sağ kalım süresini uzattığını bildirmektedir (126). SSPE'nin ileri evrelerinde muhtemelen immün fonksiyonlardaki bozukluk yüzünden isoprinosin immünomodülatuvar etkisine yanıt farklılık gösterebilir (127). İsoiprinosin tedavisine rağmen sıklıkla relapslar görülmekte ve hastalar remisyona girdikten sonra bile uzun süre ilaca devam edilmesi önerilmektedir. İsoiprinosin hiperürisemi ve renal taşlara neden olduğundan aralıklı olarak serum ürik asit düzeylerine bakılmalıdır (128). İsoiprinosinin en sık görülen yan etkileri hafif ve orta derecede gastrointestinal semptom olup ilacın dozu azaltıldığında birkaç gün içinde bu yan etkiler kaybolur (70,129).

2.1.9.2. İnterferon- alfa

SSPE'de rölaps ve doğal remisyonların patofizyolojisi bilinmemekle birlikte virüsün replikasyonu ile vücudun immün yanıt arasındaki dengenin belirleyici olabileceği düşünölmektedir (1). SSPE'li hastalarda BOS interferon seviyeleri düşük bulunmuştur. Dışardan verilen interferon muhtemelen viral replikasyonu baskılar ve immün sistemi güçlendirir. İnterferon alfa başlangıçta intravenöz ve intratekal yoldan denenmiştir. Panich ve ark. (130) genel anestezi altında sağ lateral ventrikölün ön boynuzuna bir kateter yerleştirmiş, subkutan olarak yerleştiren ommaya rezervuarı yardımıyla intraventriküler ilaç vermişlerdir. Bu serideki üç hastada iyileşme tespit edilmiş ancak ikisinde tedavi bitiminden sonra rölaps meydana gelmişti. İnterferon alfa ile tedavi rejimi altı haftayı kapsar. İlk olarak 100.000 ünite/m² verilmekte ve ardından haftada 5 gün 1.000.000 ünite/m²'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 (129,130). Gökçil ve ark. (2) isoprinosin alan ve almayan iki grupta birlikte hastaların tamamı interferon alfa almış olan 53 hastayı gözden geçirmişler ve 30 (%59) hastada iyileşme veya anlamlı stabilizasyon gözlemişlerdir. Anlar ve ark. (125) 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. Bu çalışmada tedaviye erken başlananlarda ve uzun süre yüksek doz IFN-alfa verilenlerde daha iyi sonuçlar alındığı tespit edilmiştir. Ayrıca isoprinozin prognozu etkilemediğini bildirmiştir. Yetişkin SSPE hastalarında oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombinasyon ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı kızamık antikoru, renal ve hepatik fonksiyonlar tedavi boyunca takip edilmelidir. Tedavi BOS'tan kızamık antikoru 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 menenjitir. Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme olması durumunda tedavi geçici olarak durdurulur. Her ne kadar intraventriküler interferon alfa ve oral isoprinozin ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi düzeyde yan etkiler olmamışsa da uzun sürede tekrarlanan tedaviler alt ve üst motor nöron toksisitesi, interferon alfanın indüklediği ensefalopati ve menenjit görülebilir (131).

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 (132). Antiviral bir ilaç olan ribavirin SSPE'nin hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur. Günümüzde bu ilaç SSPE hastalarında kullanılmaktadır. Tomoda ve ark. (133) tedaviye yanıtızsız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventriküler interferon alfa ile kombine intravenöz ribavirin kullanmıştır. Her iki hastada da ileri progresyon olmadığı gözlenmiştir. Bir hastada kombine tedavi başlanmasından sonraki 3 ayda disfaji, idrar inkontinansı ve hipertonsitenin gerildiği görülmüştür. Hosoya ve ark. (132) benzer şekilde ribavirin ve intraventriküler interferon alfanın yüksek dozda kullanmışlar benzer yanıt almışlar. Del Toro- Riera ve ark. (134) yaptığı çalışmada SSPE'li hastalarda intraventriküler IFN-alfa ve ribavirin kullanılmasının etkin olmadığını bildirmişlerdir. Ribavirin intraventriküler olarak

genellikle daha güvenlidir ve iyi tolere edilir. BOS ribavirin konsantrasyonu yüksek düzeyde tutulursa intraventriküler Ribavirin verilmesi SSPE'de daha etkili olabilir. Ribavirin'in in vivo ve in vitro etkili konsantrasyon ile toksik doz sınırı birbirine çok yakındır. Bu nedenle BOS Ribavirin konsantrasyonu monitorize edilmelidir. İntraventriküler Ribavirin tedavisi 10 gün tedavi 20 gün ara ya da 5 gün tedavi 10 gün ara şeklinde uygulanır. Günde 2 kez 1 mg/kg başlangıç tedavisinden sonra BOS konsantrasyonu ölçülmelidir ve sonuca göre doz ve bir sonraki tedavinin sıklığı ayarlanmalıdır. Ribavirin'in yan etkileri orta derecede anemi, baş ağrısı, diş etinde ve dudaklarda şişlik olmasıdır. Bu yan etkiler orta derecede ve geçicidir (132,135).

2.1.9.4. SSPE'de kullanılan diğer ilaçlar

Amantidine virüsün replikasyonu imkan vermeyerek onların maturasyonunu engelleyen bir anti-RNA ajanıdır. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan beyin bariyerini geçer. Az sayıda SSPE vakasının tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (1,136). H2 reseptör antagonisti olan cimetidine SSPE'nin tedavisinde kullanılmış, Anlar ve ark. (137) iki aylık çalışma periyodunda cimetidine ile tedavi edilen 7 hastada kötüleşme gözlemezken, plasebo grubundaki 7 hastada anlamlı derecede kötüleşme gözlemişlerdir. Farklı yayınlarda interferon beta ve inosipleks, intravenöz immünglobülin, plazmaferezis ve kortikosteroidlerle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir (137,138). Bugün için SSPE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolu mevcut değildir. İsooprinozin, alfa veya beta interferon ve İVİG tercih edilen yaklaşımlardır.

2.1.9.5. Semptomatik tedavi

SSPE'nin temel tedavisi halen destekleyici tedavidir. Havayolu korunması, beslenme, kontraktür ve dekübit ülserlerinin önlenmesi ve sekonder infeksiyonların tedavisidir. SSPE'nin tedavisinde hasta bakımı çok önemlidir (1). Optimal yaşamının sağlanması için fizik tedavi ve konuşma terapisi verilmelidir (139). Antikonvülzanlardan karbamazepin, sodyum valproat ve klonazepam myoklonus kontrolü için yararlıdır (1). Myoklonusları kontrol etmede en etkili ilaç karbamazepin'dir (99). Dirençli myoklonuslarda alternatif olarak topiramat kullanılabilir (140). Eğer hastanın bakımını etkileyen belirgin spastisite tespit edilmişse baklofen veya diğer antispastisite ilaçları kullanılmalıdır (1).

2.1.10. Prognoz

SSPE ilerleyici bir hastalıktır ve ölüm genellikle 1-3 yıl içerisinde meydana gelir. Klasik formdan ayrı, çok yavaş progresif kronik form, haftalar içerisinde ölüme yol açan fulminan form, remisyon ve relapslarla giden formlar gözlenebilmektedir. Akut fulminan SSPE'de hasta hızlı kötüleşerek tanıdan sonraki üç ay içerisinde ölüm yada ölüme yakın klinik tablo görülür (1). Risk ve ark. (82) yaklaşık %10 hastada fulminan seyir tespit etmişlerdir. Hızlı seyreden SSPE vakalarında hastalığın farklı evreleri tanımlanmayabilir. Akut fulminan gidişe yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çok erken dönemde kızamık enfeksiyonu geçirmek, viral virulans, bozulmuş konak defans mekanizmaları ve eşlik eden diğer viral enfeksiyonlar gibi faktörlerin hastalığın fulminan seyretmesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (142,143). SSPE'de %5 oranında spontan uzun süreli iyileşme görülebilir. Santoshkumar ve ark. (144) yaklaşık 17 ayda progresif nörolojik kötüleşme gösteren, tamamıyla yatağa bağımlı, kendi bakımını yapamayacak duruma gelen bir kadın SSPE hastası rapor etmişlerdir. Grunewald ve ark. (145) yaklaşık 25 yıl remisyonunda kalan bir kadın hastayı rapor etmişlerdir. Remisyon hastalığın herhangi bir döneminde meydana gelebilir ve relaps olmadan önce remisyon süresi değişik uzunlukta seyreder. Santoshkumar ve ark. (144) SSPE'de hayatta kalma süresi ve spontan remisyonun tahmininde bazı faktörlere dikkat çekmişlerdir. Hashimoto ve ark. (64) 20 yıl takip ettikleri pnömoniden ölen SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (25) çalışmalarında dört yaş ve altında görülen SSPE vakalarında tedavinin yetersizliği, hızlı ve ilerleyici klinik gidiş yüzünden prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

SSPE'nin başlangıç yaşının 12 yaştan küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde zemin aktivitesinde normalleşme eğilimi ve serebrospinal sıvıda kızamık antikör titrelerinde progresif artış görülmesi SSPE'de klinik iyiye gidişin habercisi görünmektedir. Ancak bu gözlemlerin doğrulanması için daha ileri araştırmalar gerekmekte ve bugün için SSPE'de spontan düzelmenin nasıl oluştuğu bilinmemektedir.

2.2. S-100 PROTEİNLERİ

S100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S100B ve S100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesi, Amonyum Sülfatta %100 çözümleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak sığır beyininden saflaştırılmıştır ve beyne spesifik olarak açıklanmıştır (147).

Aynı zamanda yapılan dizi analizleri sonucu S100B ve S100A1'in EF- el (119,120) tipi olan Kalsiyum Bağlayıcı Proteinler olduğu gösterilmiştir. Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (148).

S100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar. İki kalsiyum bağlama bölgelerine sahiptirler. Kalsiyum bu bölgelere farklı afinitelerle bağlanır. (C terminal bölgeye daha yüksek afinite ile bağlanırken N terminal bölgenin afinitesi daha azdır.) (Sekil 2) (149)



Şekil 2. S100 Proteinlerinin sekonder yapısı. Kalsiyum bağlama bölgeleri (L1-L2) ve Tersiyer yapıda katlanacak olan Heliksler

Genel olarak S100 üyeleri, düşük moleküler ağırlıklı proteinlerdir (yaklaşık 9-21KDa) (150,151). S100 proteini insanlarda 13 Gen üzerinden kodlanır (S100 A1-A13). Bu kodlanan diziler 1.Kromozom üzerinde yer alır (149). S100B ise 21.Kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down Sendromunda S100B ekspresyonu artar (152).

2.2.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

Matür dokuda, S100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipi spesifik bir S100 tipine ihtiyaç duyar (153). Genelde S100

proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler (154–156). Protein fosforilasyonunda S100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. S100B bir tümör supressor protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder (157). S100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar (158). Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da S100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca S100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır (159).

S100 proteinleri mikrotubuller, intrasellüler flamanlar, tropomiyozin ve myozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler (160,161). S100 proteinleri, tümör supressor gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur (157). Ayrıca hücre büyümesinin inhibisyonunda etkileri vardır (162).

2.2.2. S–100 Proteinlerinin Ekstraselüler Aktiviteleri

S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (163). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelyal Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (164). S100B beyin hücresinde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde görevlidir. Nöronların ve glianın çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. Beynin birçok immünolojik fonksiyonunda yer alır. S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki oluşturur. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır. (165). Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apoptotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (7). Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (167,168).

Nanomolar konsantrasyondaki S100B nöron gelişimini (169,170), gelişim süresince nöronların yaşamını sürdürmesini stimüle eder (171,172). Hasar sonrası (173), yeni

doğmuş sıçanlarda motor nöron dejenerasyonu önler (174). İnvivo şartlarda S100B verilmesini takiben rejenerasyon stimüle olur (175). S100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır (192). Bütün bu bulgular S100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir (176). Ekstraselüler S100B'nin bu aktivitesi NF-kB(Nükleer Faktör-kB)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapoptotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır (177,178). Bu da S100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'ye bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür (179,180). Bu veriler, S100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir (Tablo3)(181).

S100 Proteini	Etki
S100B	Astrosit proliferasyonunun stimülasyonu Astrosit apoptozisi Nöronal Apoptozis Nöronlardan IL-6 sekresyonunun stimülasyonu Astrositlerden NO sekresyonunun stimülasyonu Mikroglıadan NO sekresyonunun stimülasyonu
S100A1	Nöron için yaşam uzatıcı etki
S100A2	Eozinofiller için kemotaktik etki
S100A7	T lenfositler için kemotaktik etki
S100A8	Antimikrobiyal etkiler, makrofaj aktivasyonunun inhibisyonu Lenfositler tarafından immunglobulin sentezinin inhibisyonu, Monositler tarafından CD11 ekspresyonunun arttırılması, Lökositler için güçlü kemotaktik ajan
S100A10	Koagülasyonda ekstrinsik yolun inhibisyonu
S100A12	Endotelial ve inflamatuvar hücreler için proinflamatuvar etki

Tablo 2: S100 Protein ailesi ve genel etkileri

S100B'nin nöronlardaki parakrin etkilerinin yanı sıra nanomolar düzeyleri glial proliferasyonu stimüle eder. Astrositlerde yapılan invitro çalışmalarda ise otokrin etkiler göstermektedir (182).

Ekstraselüler S100B'nin mikromolar konsantrasyonları tam tersine yıkıcı etkiler gösterir. Down sendromu veya Alzheimer'li hastaların beyinlerinde, epileptik hastaların temporal loplarda S100B'nin artmış düzeyleri gözlenmektedir (183–185). S100B'nin kromozom 21q22.3'de bulunması, Down sendromunda S100B'nin yüksek düzeylerde bulunması ve β amiloidin S100B'nin mRNA'sını ve S100B protein sentezini astrosit kültürlerinde stimüle etmesi, S100B'nin Alzheimer ve Down sendromu ilişkili beyin hasarlarının patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (186).

S100B, invitro şartlarda nörotoksik etkisini apoptozu indükleyerek yapar (187,188). Son çalışmalar ışığında, S100B'nin mikromolar konsantrasyonları RAGE ile etkileşime girerek reaktif oksijen radikallerinin artmasına yol açar buda sitokrom-C salınımını gerçekleştirip caspas kaskatını aktifleyerek apoptotik nöronal ölümü gerçekleştirir (178). Bir başka çalışmada ise, S100B, L tipi kalsiyum kanallarının geçirgenliğini arttırarak (188) ve bir dizi apoptoz genini (c-fos, c-jun, bax, bcl-x, p15 ve p 25) up-regüle ederek apoptozu indükler (189).

S100B'nin mikromolar konsantrasyonları mikrogliya hücre kültürlerinde NO sekresyonu stimülasyonunda lipit A ve İFN-gama ile beraber çalışır. Buda bize, S100B'nin mikrogliyalarla aktive olan nörodejenerasyon ve inflamatuvar beyin hastalıklarındaki nöropatolojik değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterir (190). S100B'nin hedef hücrelerdeki etkileri için RAGE'nin gerekliliği bilinmektedir. Nanomolar değerlerde ve beyin hasarının en erken safhasında S100B trofik etkiliyken, S100B konsantrasyonlarının artması, beyin hücreleri için toksiktir (191).

BOS da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (193). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (168, 194,195). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Amniyon mayii ve idrarda da ölçülmüştür (196).

Amniyon mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (197). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. S100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventriküler hemoraji için spesifitesi %99,3, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventriküler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (194). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (198). Bu nedenle S100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (198). Fenilketonürde yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabileceği görüşünü destekler (199).

Alzheimer Hastalığı (AH) tanısı alan hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (200). Buna ilaveten, AH'de IL-1 aşırı eksprese eden mikrogliya kadar aşırı S100B eksprese eden astrositler ile nörofibriler yumaklar arasında ilişki bulunmuştur (201).

Down Sendromu AH için bir risk faktörüdür. Down Sendrom'lu hastalar S100B'yi kodlayan genin yer aldığı kromozom olan 21.kromozomdan 3 kopya bulundurmaktadır (21q22.3); bu da hayat boyunca S100B'nin fazla üretilmesi demektir. Gestasyonun 17. haftasıyla 68 yaşına kadar farklı yaşlardaki Down Sendrom'lu hastalarda S100B pozitif astrosit sayısında 1,7 kat bir artış vardır (202). Bir aylık ile 18 ay arasındaki Down Sendrom'lu hastaların serebellumunda S100B mRNA düzeyinde 10 kat artış gösterilmiştir (203). Down Sendrom'lu hastaların beyinde S100B ekspresyonu ile serebral kortikal beta amiloid depositleri arasında belirgin bir karşılıklı ilişki vardır. S100B aşırı eksprese eden aktive astrosit sayısı ile beta amiloid plakların sayısal yoğunluğu arasında belirgin bir ilişki gösterilmiştir (204). Aynı zamanda amiloid, astrosit kültürlerinde hem S100B mRNA hem de S100B proteini sentezinin uyarıldığı gösterilmiştir (205).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler ışığında nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişmesinde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir (230). Major depresyonlu hastaların serumunda, depresyonun “en biyolojik” formu olarak değerlendirilen melankolik alt tipinde S100B düzeyleri artarken non-melankolik depresif kişilerde normal serum S100B düzeyleri gösterilmiştir (206). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hafif veya orta depresif hastaların BOS’unda S100B miktarları artmıştır (207).

SSPE’de nöronal hasarı değerlendirmede S100B düzeyi ile ilgili sınırlı bilgiler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada daha önceden SSPE’li hastalarda nörofibriler yumak formasyonu saptanması nedeniyle yeni tanılı SSPE hastaların BOS’unda Tau proteini ve S100B protein düzeyleri araştırılmıştır. Total Tau ve S100B açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır (235). Bu çalışmada da SSPE tanısı alan hastaların izleminde, klinik durumun ve beyin hasarının değerlendirilmesinde serum S100B protein düzeylerinin iyi bir periferel biyokimyasal markır olup olmadığını incelemek, hastalığın klinik ve kranial MRG bulgularıyla ilişkisini değerlendirmek amaçlandı.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 2004–2010 yılları arasında Dyken kriterlerine (Tablo 1) göre SSPE tanısı alan hastalar alındı. SSPE tanısı, tipik klinik ve EEG bulguları ile birlikte BOS'ta artmış kızamık antikörlerinin varlığına dayanılarak konuldu (91). SSPE tanısı için aşağıda tanımlanan 5 kriterden 3'unun sağlanması yeterlidir.

Tablo 1: Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri (91)

- 1.Klinik: İlerleyici, subakut mental kötüleşme ile myoklonus benzeri tipik bulguları
 - 2.EEG; Peryodik, stereotip, yüksek voltajlı deşarjlar
 - 3.BOS; Oligoklonal patern veya gamaglobulin yüksekliği
 - 4.Kızamık Antikorları; Serumda yüksek titre >1:256 ve/veya BOS'ta >1:4
 - 5.Beyin biyopsisi; Panensefalitin gösterilmesi
-

Çocuk Nöroloji Bilim Dalında takipli tüm vakalarda tanı yaşı, cinsiyet, BMI, kızamık öyküsü, kızamık geçirme yaşı, kızamık aşı öyküsü, latent süre, EEG ve MRG bulguları, başvuru semptomları, tanı sırasında serum ve BOS kızamık IgG değerleri, klinik evre ve nörolojik dizabilite indeksi gibi veriler saptandı. Hastalığın evrelendirmesi için Gascon tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (129). Hastalardan serumda S100B protein düzeyi bakılmak üzere jelli tüplere 5 cc kan alındı. Yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna uyan 40 sağlıklı çocukta aynı incelemeler gerçekleştirildi. Tüm katılımcıların ailelerinden yazılı onay alındı.

3.1. Gascon Evrelemesi

Evre IA: Davranış, bilinç ve kişilik değişiklikleri.

Evre IB: Periyodik olmayan, fokal miyoklonik spazmlar.

Evre IIA: Belirgin mental kötüleşme, miyoklonik spazmlar (periyodik, jeneralize ve yürümeyi engelleyen düşme ataklarına sebep olan).

Evre IIB: Apraksi (amaçlı hareketlerin yapılamaması), agnozi (duyusal yolla bir objenin tanınmaması), konuşma güçlüğü. Motor bulgular: spastisite, ataksi, yardımla yürüme.

Evre IIIA: Konuşmanın azalması, görmede azalma, dik oturabilme, sık miyoklonik spazmlar (her 3–5 saniyede bir) , nöbetler (var veya yok).

Evre IIIB: Spontan konuşmanın kaybı, anlama yeteneğinin azalması/yok olması, körlük, miyoklonik spazmlar. Yatağa bağımlılık ve disfaji. EEG’de zemin aktivitesini delta dalgalarının oluşturması. Başka anormal hareketler: Kore, ballismus.

Evre IV: Miyoklonik spazmların kaybolması ve EEG’de düşük voltaj ve periyodik yavaş dalga komplekslerinin kaybolması. Bitkisel hayat dönem bulguları.

Vakaların klinik nörolojik anormalliklerin puanlandırılmasında Dyken ve ark. geliştirdiği nörolojik dizabilite indeksi kullanıldı (134).

3.2.Nörolojik Dizabilite İndeksi

1- Davranış ve Mental Durum		2-İstemsiz Hareketler ve Nöbetler	
a-İrritabilite		a-Yeri	
Yok	0	Nöbet yok	0
Hafif hiperaktif, huzursuz	1	Kısmi hafif	1
Orta derecede huzursuz	2	Kısmi, orta şiddette	2
Aşırı huzursuz, deliryum, letarji	3	Yaygın	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
b-Kişilik Değişiklikleri		b-Tekrarlama	
Normal kişilik	0	Nöbet yok	0
Negativizm,hafif davranış bozukluğu	1	Düzensiz, günde birden az	1
Orta derecede karşı gelme	2	Düzensiz, saatte birden az	2
Çok uyumsuz, letarjik	3	Düzenli, saatte birden çok	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
c-İçe Kapanma		c-Sıklığı	
Kapanma Yok	0	Nöbet yok	0
Çekingem	1	Seyrek	1
İçe kapanmış	2	Sık	2
Otizm, letarji	3	Devamlı	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
d- Zeka		d-Senkroni	

Normal	0	Nöbet yok	0
Donuk	1	Senkron değil, sınırlı hareket	1
Sınır zeka	2	Senkron değil, ama çok sayıda	2
Hafif/orta zeka geriliği, letarji	3	Senkron	3
Stupor, koma	4	Hareketsiz	4
e-Bilişsel İşlevler		e-Nöbetler (Majör Nöbetler)	
Normal	0	Yok	0
Hafif konuşma, algı görme,		Ayda 1 den az	1
işitme bozukluğu	1	Ayda 1-haftada 1	2
Orta konuşma, algı,		Haftada 1-günde 1	3
görme, işitme bozukluğu	2	Günde 1 den fazla	4
Ağır konuşma, algı,görme bozuk.	3		
Stupor, koma	4		
3-Motor ve Duyusal		4-Vejetatif ve Sistemik	
a-Refleks-Tonüs		a-Görme	
Normal	0	Normal	0
Hafif hiperrefleksi/tonüs artışı	1	Hafif bozulma	1
Hafif hiperrefleksi ve tonüs artışı	2	Orta derece bozulma	2
Orta hiperrefleksi ve tonüs artışı	3	Belirgin bozulma	3
Aşırı hiperrefleksi, tonüs artışı	4	Görmenin kaybı	4
b-Kuvvet ve Kas Kitlesi		b-İşitme	
Normal	0	Normal	0
Hafif parezi veya atrofi	1	Hafif bozulma	1
Hafif parezi ve atrofi	2	Orta bozulma	2
Orta derece güçsüzlük veya atrofi	3	Belirgin bozulma	3
Belirgin güçsüzlük, atrofi	4	İşitmiyor	4
c-Anormal Postür ve Hareketler		c-Konuşma	
Normal	0	Normal	0
Hafif kore, atetoz	1	Hafif bozulma	1
Hafif distoni, orta kore/atetoz	2	Orta bozulma	2
Orta distoni, koreatetoz, hafif rijid	3	Belirgin bozulma	3
Ağır ekstrapiramidal bulgu	4	Ağır bozulma	4
d-Koordinasyon Bozukluğu		d-Otonomik	

Normal	0	Normal	0
Hafif bozulma	1	Hafif bozulma	1
Orta bozulma	2	Orta şiddette belirtiler	2
Belirgin bozulma	3	Belirgin bulgular	3
Ağır koordinasyon kusuru	4	Ağır bulgular	4
e-Duyu (Ağrı, Dokunma, Basınç, Vibr.)		e-Beslenme	
Normal	0	Normal	0
Tek duyuda bozulma	1	Hafif bozulma	1
2 duyuda bozulma	2	Orta derece bozukluk	2
3 duyuda bozulma	3	Belirgin beslenme kusuru	3
4 duyuda bozulma	4	Ağır bozulma	4

3.3. Magnetik Rezonans Görüntülemesi

Merkezi sinir sisteminin Magnetik Rezonans görüntüleri 1,5 Tesla sistem (Signa; GE Medikal Sytems, Milwaukee, WI) cihaz ile elde edildi. Tüm hastalara aksiyel planda T2 (TR/TE/NEX:4300/100/1), aksiyel ve sagittal planda T1 (TR/TE/NEX:500/15/1) ve koronal planda FLAIR (TR/TE/TI/NEX:9000/100- 150/2200/1) sekansları uygulanmıştır. Kesit kalınlıkları 5 mm, kesit aralığı 0.5 mm, field of view (FOV) 200–220 mm ve matriks 256 x 256 mm olarak alındı.

Görüntülemeler korteks, beyin sapı ve serebellar atrofi, talamus, bazal ganglion, korpus kallozum, periventriküler beyaz cevher, subkortikal beyaz cevher ve korteksdeki fokal anormallikler açısından değerlendirildi. Sinyal değişiklikleri, kitle etkisi, ödem varlığı varsa not edildi.

3.4. S100B Protein Düzeyi Ölçümü

S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–0,105 µg/L arasındaydı. Analizler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Laboratuvarı'nda otoanalizatör cihazında (E–170, Roche, Almanya) ECLIA (elektrokemiluminisans) yöntemi ile yapıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak, istatistiksel analizler SPSS 11.5 yazılımı ile gerçekleştirildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk Testi ile incelendi. Değişkenler için ortalama \pm Standart sapma tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. İki grup karşılaştırılırken; normal dağılımı gösteren yaş değişkeni bağımsız gruplarda T-testi ve normal dağılım göstermeyen S100 değişken Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. S100B ile NDİ, tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, latent süre, serum ve BOS kızamık IgG değişkenleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile; nitelik değişkenleri arasındaki ilişki ise Ki-kare testi ile incelendi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim dalında Dyken (91) kriterlerine göre SSPE tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya 24'ü erkek, 16'sı kız toplam 40 hasta alındı. Erkek/Kız oranı 1,5:1 olarak bulundu. Kontrol grubu 22'si erkek, 18'i kız toplam 40 sağlıklı bireyden oluştu. Erkek/kız oranı 1,2:1 di. Hasta grubunda yaş ortalaması 11,3 kontrol grubunda yaş ortalaması 10,9 olarak bulundu. Yaş ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,338$). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,651$). Hasta ve kontrol grubunda BMI değerleri sırasıyla 17,6 ve 17,4 idi ($P=0,659$). Hasta ve kontrol grupları arasında S100B değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,692$) (Tablo-3, şekil-3).

Hasta ve kontrol gruplarında S100B değerleri cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo-4).

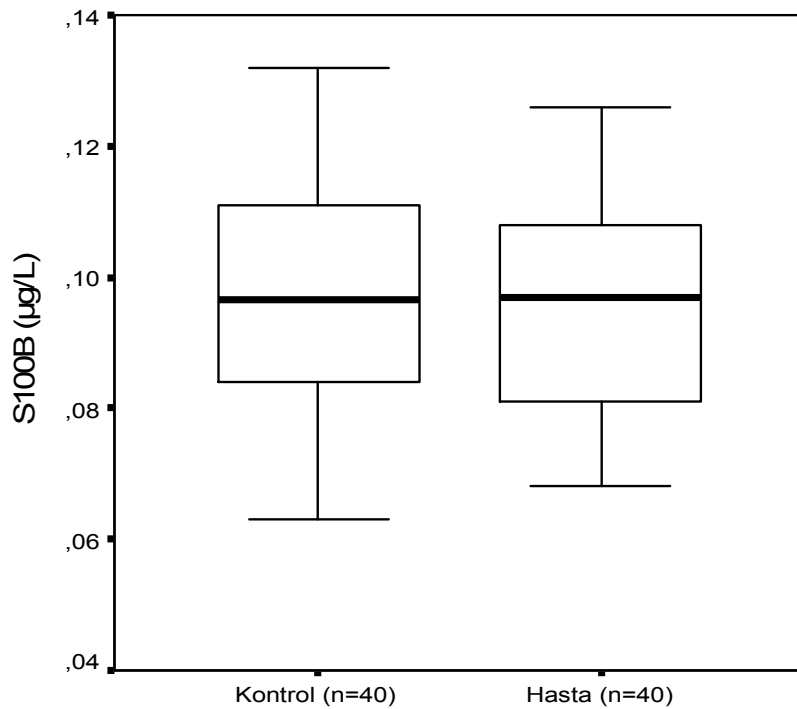
	Hasta (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Yaş (yıl)	11,30 ± 1,80*	10,91 ± 1,80*	0,338
Cinsiyet (E/K)	24/16	22/18	0,651
BMI (kg/m ²)	17,65 ± 2,86*	17,40 ± 1,79*	0,659
S100B (µg/L)	0,095 ± 0,017*	0,097 ± 0,019*	0,692

*Ortalama ±SS olarak verilmiştir

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, BMI ve S100B dağılımı

Grup	Cinsiyet	Ortalama \pm SS	P
Hasta	Erkek (n=24)	0,099 \pm 0,027	0,420
	Kız (n=16)	0,092 \pm 0,029	
Kontrol	Erkek (n=22)	0,092 \pm 0,035	0,299
	Kız (n=18)	0,098 \pm 0,025	

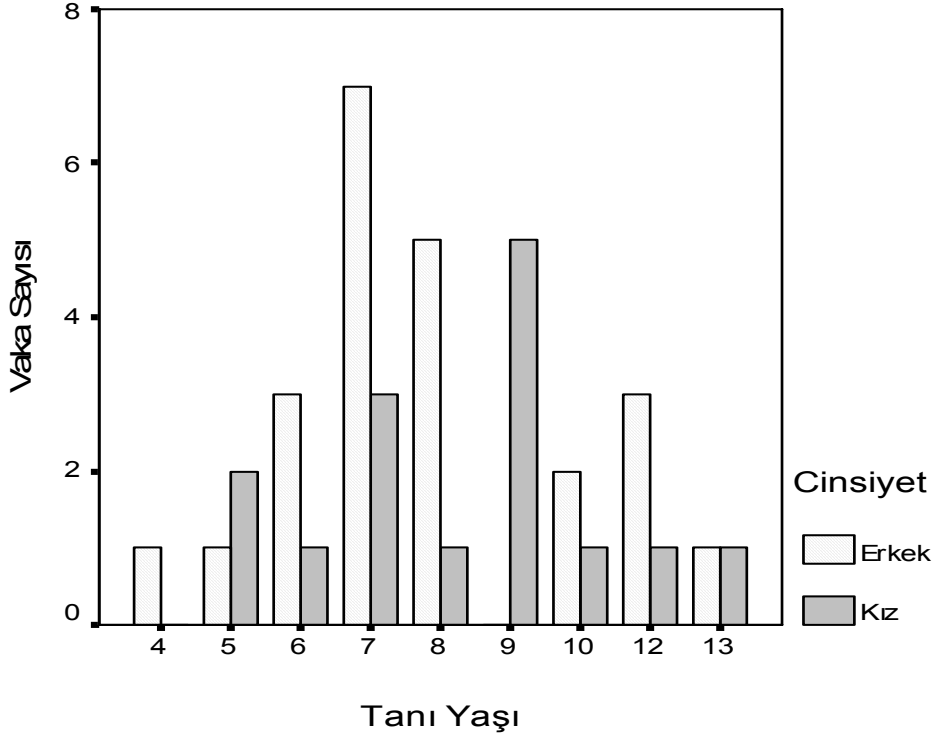
Tablo 4: Gruplarda S100B değerlerinin cinsiyete göre dağılımı



Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun S100B düzeyleri

Hastaların 14 (%35)'ü şehir, 26 (%65)' si ise kırsal yerleşimliydi. Hastaların ortalama tanı yaşı $8,2 \pm 2,3$ (yaş sınırları 4–13 yaş) yıl, 16 kız hastanın ortalama tanı yaşı $9,0 \pm 2,5$ (yaş sınırları 5-13 yaş) yıl, 24 erkek hastanın ortalama tanı yaşı $7,0 \pm 2,0$ (yaş sınırları 4-13 yaş) yıl olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,658$). Hastaların 30 (%75)'u 10 yaşından önce tanı aldı. Vakaların 4 (%10)'ü 3–5 yaşlarda, 19 (%47,5)'u 6–8 yaşlarda, 10 (%25)'u

9–11 yaşlarda, 6 (%15)'si 12–14 yaşlarda SSPE tanısı aldı. Bir hastanın tanı yaşı tespit edilemedi. Hastaların tanı yaşları şekil-4'de sunulmuştur.



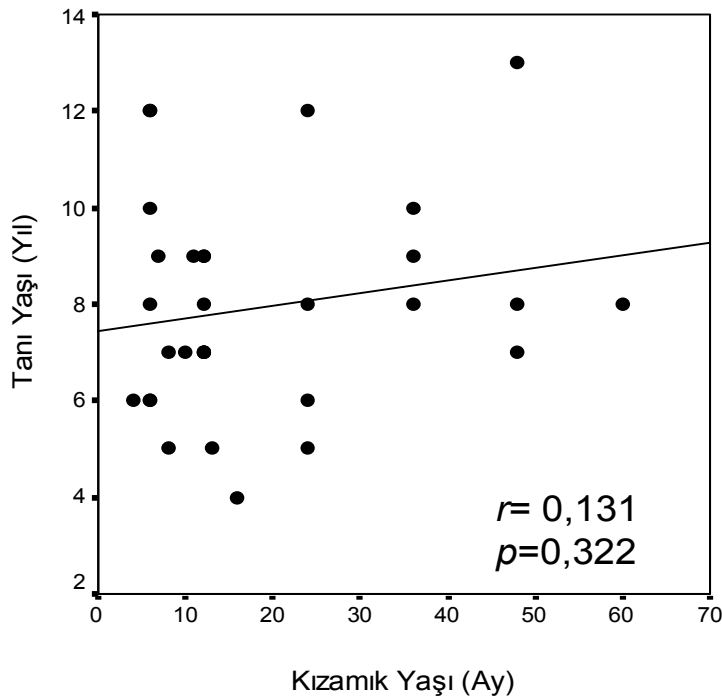
Şekil 4: SSPE hastalarının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü

Vakaların 33 (%82,5)'i kızamık geçirmişti. Vakaların ortalama kızamık geçirme yaşı $19 \pm 15,42$ ay olarak bulundu. Erkeklerin kızamık geçirme yaşı $12,0 \pm 18,0$ ay (yaş sınırları 4–60 ay), kızların ortalama kızamık geçirme yaşı $12,0 \pm 28,5$ ay (yaş sınırları 6–48 ay) olarak bulundu. Erkek ve kız vakalar arasında kızamık geçirilen yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,653$). Yedi vakada kızamık anamnezi hakkında bilgi edinilemedi. Kızamık geçiren 33 hastanın 12 (%36,3)'si 12 aydan önce, 20 (%60,6)'si 18 aydan önce kızamık geçirmişti. Kırk hastanın 24(%60)'üne kızamık aşısı yapılmamıştı. Onaltı (%40) hastaya da 9–12 aylıkken tek doz kızamık aşısı yapılmıştı. Kızamık ile SSPE hastalığı arasında geçen ortalama süre (latent süre) $6,4 \pm 2,4$ (2,7–11,5 yıl) yıl olarak belirlendi. Erkek hastalarda latent süre $6,0 \pm 3,0$ yıl (2,7–11,5 yıl), kız hastalarda latent süre $7,0 \pm 3,35$ yıl (3–11 yıl) olarak bulundu. Erkek ve kız vakalar arasında latent süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,472$) (Tablo–5).

	Erkek	Kız	P
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
Tanı Yaşı (yıl)	7,0 ± 2,0	9,0 ± 2,50	0,658
Kızamık Geçirme Yaşı (ay)	12,0 ± 18,0	12,0 ± 28,50	0,653
NDI Skoru (puan)	51,0 ± 26,0	51,0 ± 26,7	0,946
Latent Süre (yıl)	6.0 ± 3,0	7,0 ± 3,35	0,472

Tablo 5: SSPE hastalarında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, NDI skoru, kızamık ile SSPE arasında geçen süre

S100B düzeyi ile tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, nörolojik dizabilite indeksi, kızamık ile SSPE arasında geçen süre ve serum kızamık IgG düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$). BOS kızamık IgG arasında anlamlı korelasyon vardı ($r=0,391$, $p=0,027$). Kızamık geçirme yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,322$, $r = 0,131$). Kızamık geçirdiği bilinen 33 vakanın kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşını gösteren grafik şekil 5'te gösterilmektedir.



Şekil 5: SSPE hastalarının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü

Kırk vakanın 24 (% 60)'üne kızamık aşısı yapılmamıştı. Hastaların onaltı (% 40)'sına ise 9–12 aylıkken tek doz aşı yapıldığı öğrenildi. Başvuru semptomları yönünden incelendiğinde çalışmadaki 40 hastanın 16 (%40)'sı atonik/myoklonik nöbet, 2 (%5)'si mental ve davranış değişikliği, 14 (%35)'ü atonik/myoklonik nöbetle birlikte mental ve davranış değişikliği, 2 (%5)'si görme ve konuşma bozukluğu, 5 (%12,5)'i jeneralize tonik-klonik nöbet, 1 (%2,5) hasta kusma, baş ağrısı, ataksi (KİBAS ve papil ödem) yakınmasıyla başvurmuştu.

Kırk vakanın 32 (%80)'sinde tanı sırasında SSPE'nin tipik bulgusu olan tekrarlayan, jeneralize, yüksek amplitüdü, İV diazepam ile baskılanmayan, keskin-yavaş dalga aktivitesi saptandı. Dört (%10) vakada EEG'de fokal anormallik ve 4 (%10) vakada yavaş zemin aktivitesi saptandı.

Vakaların serumda S100B düzeyi tayini için kan alındığı dönemde çekilen MRG bulguları incelendiğinde 36 (%90) vakada kortikal subkortikal tutulum, 28 (%70) vakada kortikal ve subkortikal atrofi, 14 (%35) vakada periventriküler tutulum, 2 (%5) vakada psödötümör serebri, 15 (%37,5) vakada korpus kallozum, 9 (%22,5) vakada bazal ganglion, 3 (%7,5) vakada serebellum, 4 (%10) vakada beyin sapı tutulumu görüldü. Üç (%7,5) vakada ise beyin MRG normal bulundu (Tablo–6) .

Tüm vakalar dikkate alındığında en sık tutulumlar 36 (%90) vakada görülen kortikal-subkortikal tutulum, 28 (%70) vakada görülen kortikal-subkortikal atrofi, 15 (%37,5) vakada korpus kallozum ve 14 (%35) vakada periventriküler tutulum olarak saptandı. Özellikle evre-III ve evre-IV te izlenen hastaların evre-I ve evre-II'deki hastalara göre beyin tutulumunun daha sık olduğu dikkat çekti. Evre-IIB, evre-IIIA, evre-IIIB ve evre-IV'de izlenen tüm hastalarda kortikal-subkortikal tutulum, evre-IV'teki tüm hastalarda kortikal-subkortikal atrofi mevcuttu. Evre-IIIB'de 15 hastadan 12'sinde, evre-IIIA'da 6 hastadan 5'inde, evre-IIB'de 7 hastadan 3'ünde, evre-IIA'da 5 hastadan 2'sinde, evre-IB'de 2 hastadan 1'inde kortikal-subkortikal atrofi mevcuttu.

MRG bulgularına göre atrofi gelişen ve gelişmeyen hastalarda bakılan S100B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo–7).

Klinik Evre ve vaka sayısı								Toplam	
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV		
	0	2	5	7	6	15	5	40	
LOKALİZASYON	Normal	0	0	3	0	0	0	3	
	Kortiko-subkortikal	0	1	2	7	6	15	5	36
	Atrofi	0	1	2	3	5	12	5	28
	Periventriküler	0	0	2	4	2	4	2	14
	Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	2	0	2
	Korpus kallozum	0	0	2	1	3	6	3	15
	Bazal gangliyon	0	0	0	0	2	5	2	9
	Serebellum	0	0	0	0	0	2	1	3
	Beyin sapı	0	0	0	0	1	1	2	4
	Toplam	0	2	11	15	19	47	20	114

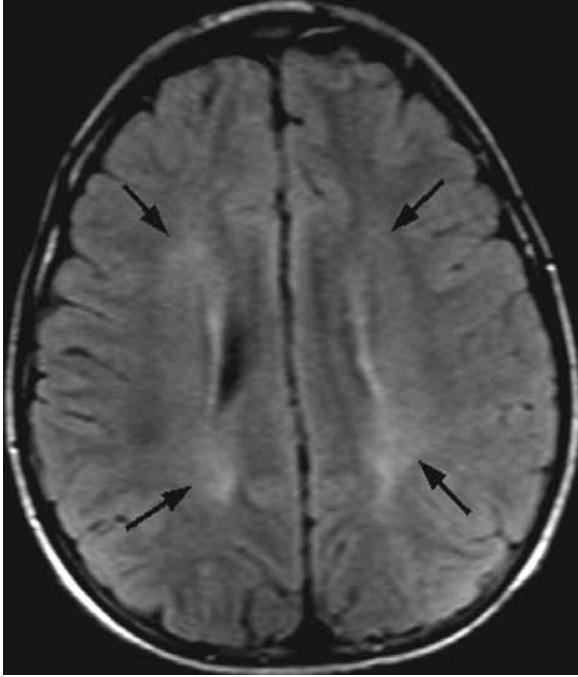
*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Tablo 6: SSPE hastalarının serumda S100B düzeyi bakılması sırasında klinik evre ve MRG bulguları

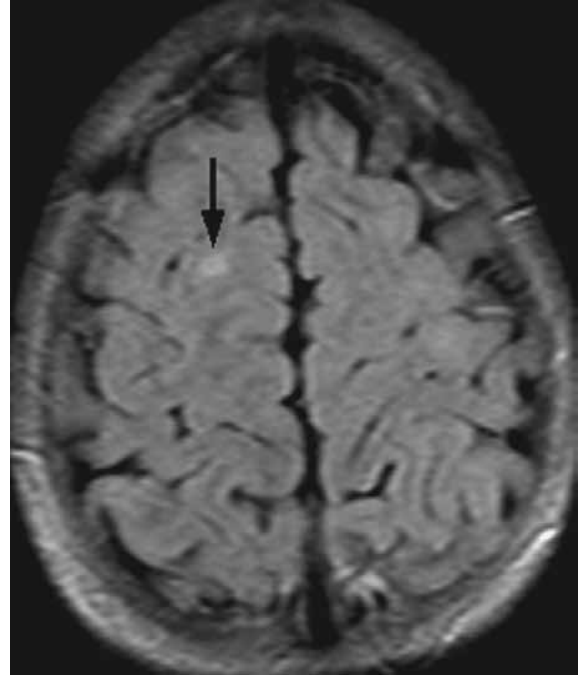
	Atrofi var (n:28)	Atrofi yok (n:12)	P
S100B(μ g/L)	0.099 \pm 0.033	0.092 \pm 0.019	0.299

Tablo 7: SSPE hastalarında MRG'de atrofi olan ve olmayanlarda S100B düzeyleri

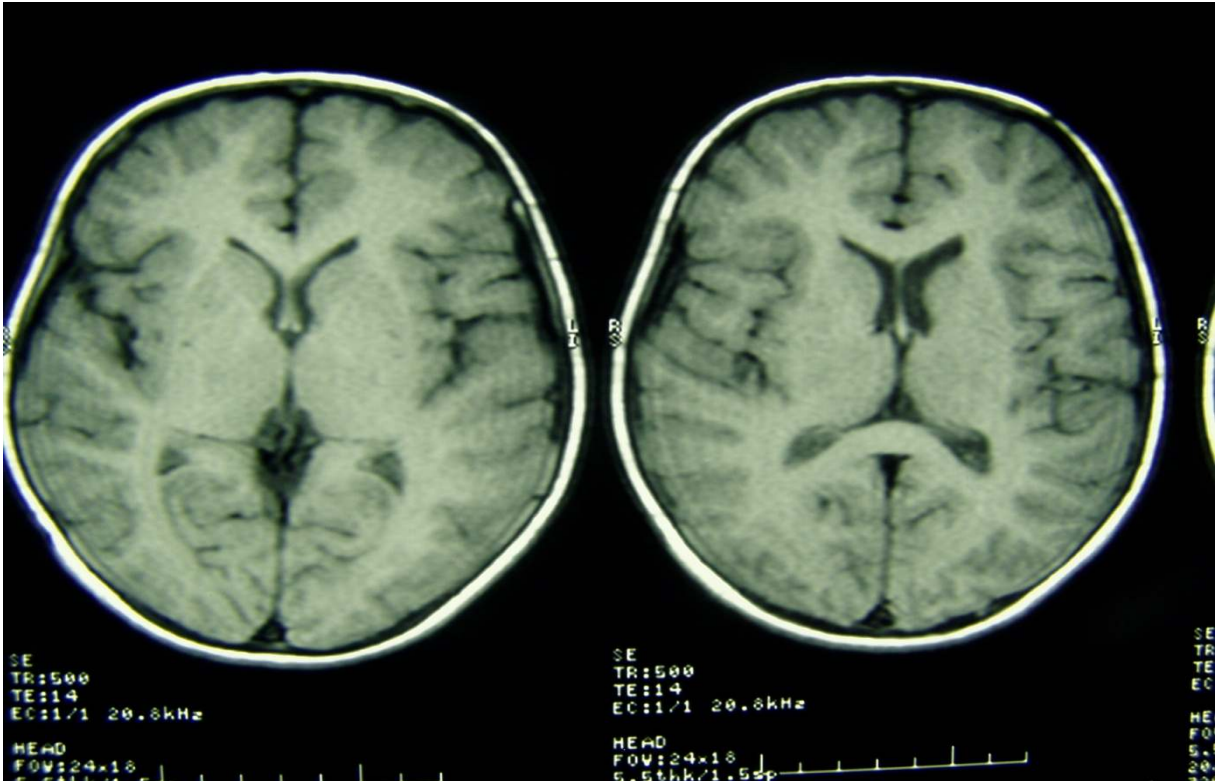
1a



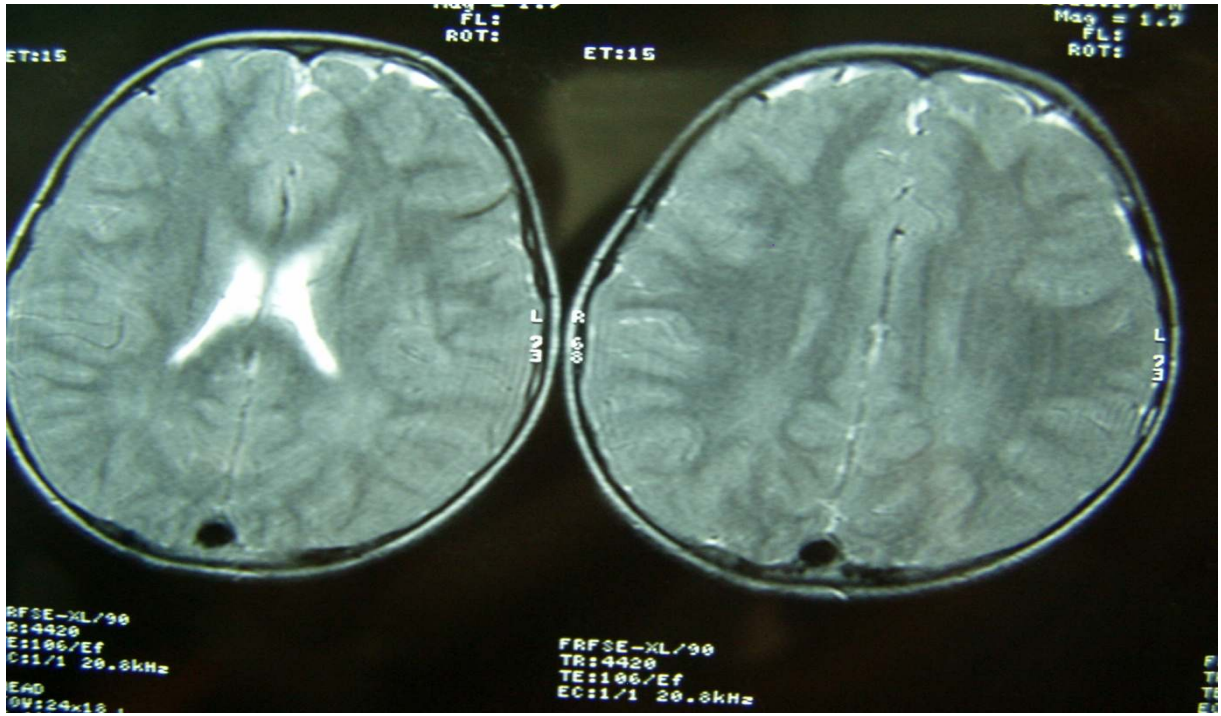
1b



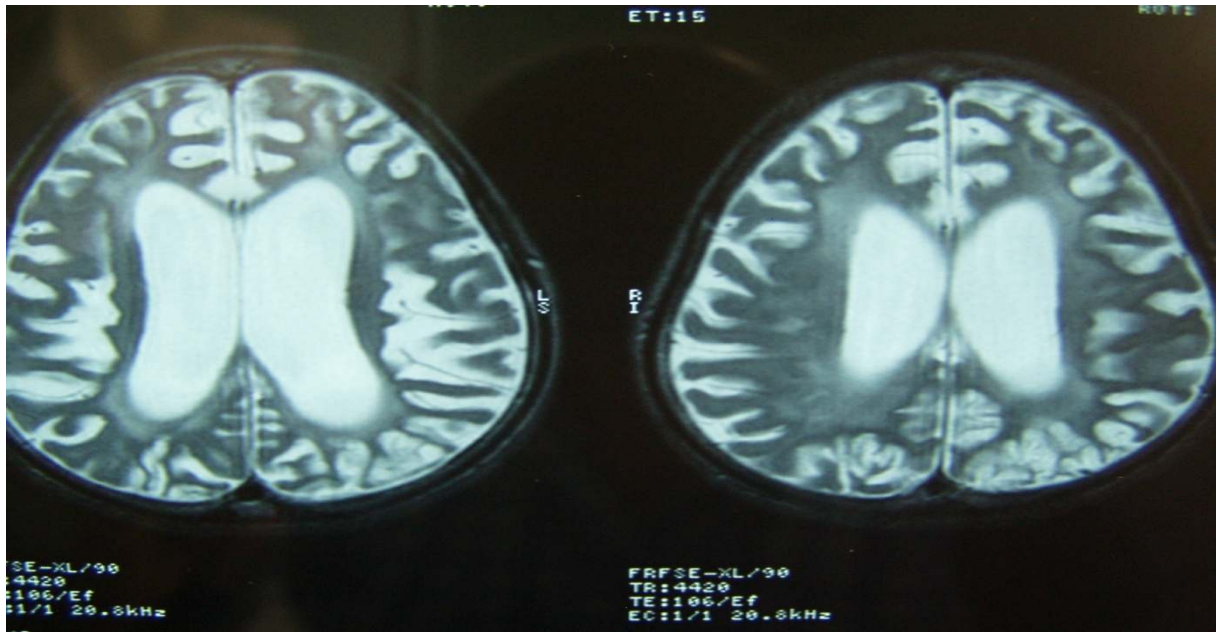
Resim 1a-1b: Klinik evre I MRG



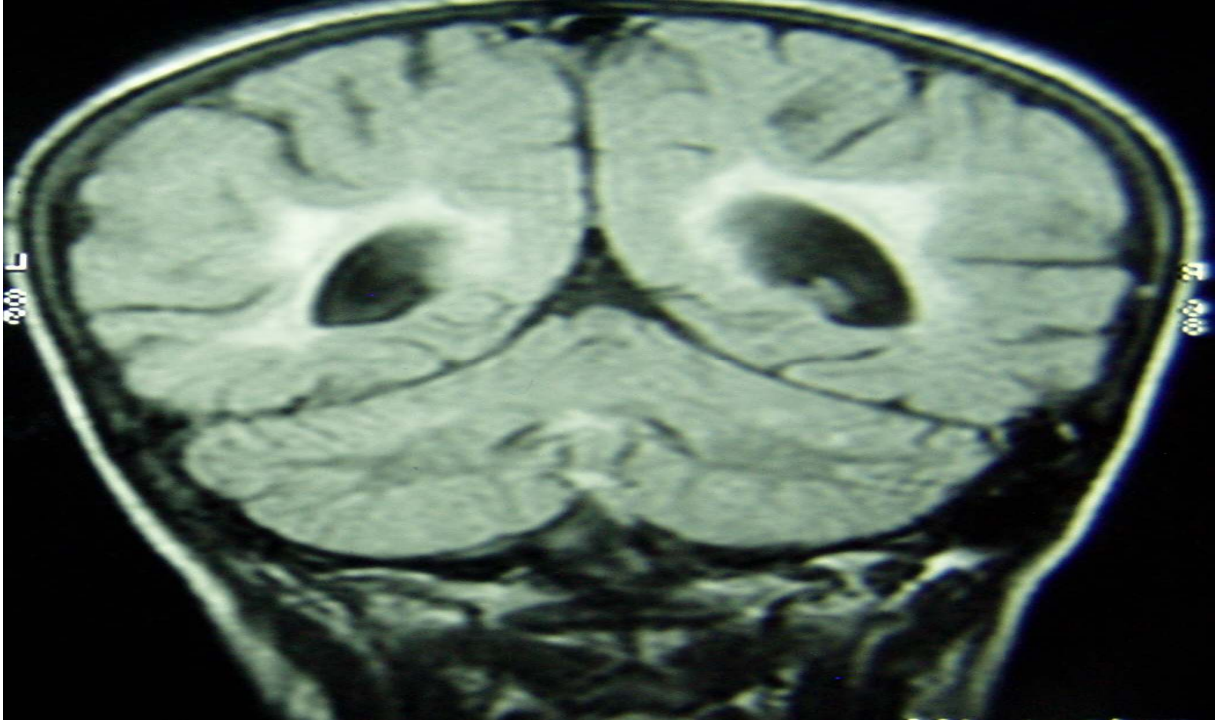
Resim 2a: Klinik evre II MRG



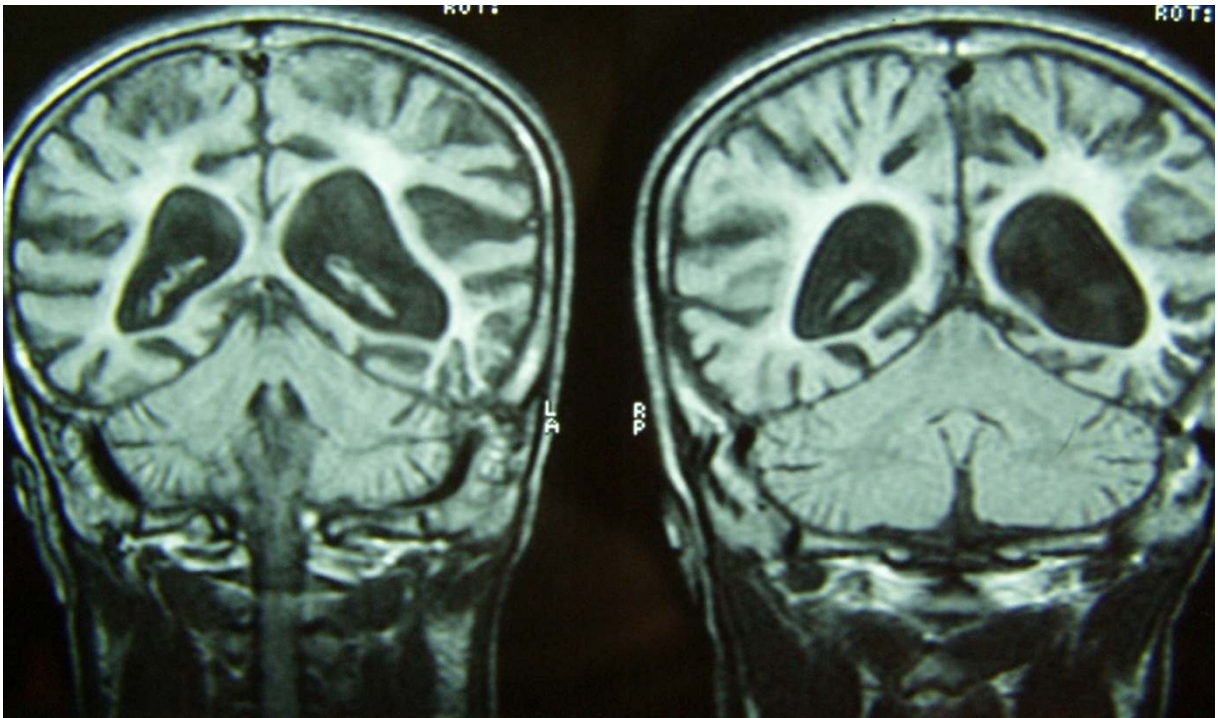
Resim 2b: Klinik evre II MRG



Resim 3a: Klinik Evre III MRG



Resim 3b: Klinik Evre III MRG



Resim 4: Klinik evre IV MRG

5. TARTIŞMA

SSPE hastalığı patogenezi yeterince aydınlatılmamış ve kızamık enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Hastalar genellikle mental kötüleşme ve miyoklonik ataklar ile beraber aylar veya birkaç yıl içerisinde yüksek beyin fonksiyonlarını yitirerek koma tablosuna girer (1,24,29).

Son yıllarda beyin hasarına bağlı artış gösteren nörobiyokimyasal ve immünolojik markırlarla ilgili çalışmalar ilgi uyandırmaktadır (7). Bazı proteinler nöronal hasarın ve glial zedelenme/aktivasyonun periferik biyokimyasal markırı olarak düşünülmüştür, periferik değerlendirme santral sinir sistemi hastalıkların tanısı ve takibini bir adım öteye götürecektir bir basamak oluşturacaktır (217,218). Bu sebepten ötürü, periferik biyokimyasal markırların nörolojik değerlendirmede tamamlayıcı bir araç olarak çok faydalı olacak olmaları dikkat çekmektedir. S100B beyin hasarlarında en çok incelenen beyin kaynaklı periferik biyokimyasal markırdır (218–220). Her ne kadar beyin patolojilerinin çoğunda BOS ve/veya kanda miktarı artsa da bu protein astrosit hasarının/reaksiyonunun ve nöronal hasarın markırı olarak görülmektedir (221,222). Nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda, sekrete edilen S100B'lere veya hasarlanmış astrositlerden salınan S100B'lere bağlı olarak seviyesi artar (7,8).

Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE'nin erkeklerde 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (21,35). Erkek/Kız oranı Brismar ve ark. (22) çalışmasında 4,2:1, Öztürk ve ark. (29) çalışmasında 2:1, Anlar ve ark. (87) çalışmasında 4,2:1 bulunmuştur. Garg bu oranı 3:1 olarak bildirmiştir (1). Çalışmamızda Erkek/Kız oranı 1,5:1 bulunmuştur. Primer kızamık enfeksiyonu cinsiyet farkı göstermemesine rağmen SSPE'nin erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni belli değildir. Dyken bu farkın hormonal faktörlere bağlı olabileceğini bildirmiştir (212).

SSPE'nin ırksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği bazı araştırmalara konu olmuştur. Amerika'da yapılan bir çalışmada SSPE'nin ırksal dağılımının farklı olduğu ve İspanyol'ların zenci ve beyaz Amerika'lılara göre SSPE'ye daha yatkın olduğu gösterilmiştir (62). Yalaz ve ark. (213) SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da vakalar sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden veya il merkezinin kenar semtlerinden gelmişlerdi. Vakaların 14 (%35)'ü şehir, 26 (%65)'i kırsal yerleşimli olup sadece 16 (%40) vaka aşılanmış, 24

(%60) vaka ise aşılanmamıştı. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, bu kesimlerde yaşayan çocuklarda kızamığa karşı bağışıklama oranının düşük olup kızamık enfeksiyonu geçirme oranının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

SSPE başlangıç yaşı açısından olgular değerlendirildiğinde ABD’de ulusal SSPE kayıtlarında hastaların %85’inden fazlasında SSPE başlangıç yaşının 5–15 yaş arası olduğu bildirilmiştir (85). Öztürk ve ark. (146) SSPE başlangıç yaşını ortalama $13,1 \pm 4,18$ yıl, kızlarda 13 yıl, erkeklerde 13,2 yıl bulmuşlardır. Anlar ve ark. (22) 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. Bojinova ve ark. (35) 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. Yentür ve ark. (57) SSPE başlangıç yaşını ortalama $7,5 \pm 5,6$ yıl, Taşdemir ve ark. (59) $6,0 \pm 2,1$ yıl, Aydın ve ark. (81) $6,3 \pm 2,4$ yıl, Ergüven ve ark. (142) $6,3 \pm 2,5$ yıl olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise SSPE başlangıç yaşı tüm hasta grubunda ortalama tanı yaşı $8,2 \pm 2,3$ (yaş sınırları 4–13 yaş) yıl, kızların ortalama tanı yaşı $9,0 \pm 2,5$ (yaş sınırları 5–13 yaş) yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı $7,0 \pm 2,0$ (yaş sınırları 4–13 yaş) yıl olarak bulundu. Bu veriler muhtemelen tanı, tetkik imkanlarının yaygınlaşması, ebeveynlerin hastalık hakkında bilgilendirilmeleri, hastalığı şüphelendiren şikayetlerin varlığında sağlık kuruluşlarına başvurmada daha duyarlı olmaya paralel olarak SSPE tanı yaşının küçüldüğünü göstermektedir.

SSPE hastalarının özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü olduğu bildirilmektedir (28,38). Miller ve ark. (38) 290 hastanın yarısının 2 yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE gelişme riskinin beş yaş ve üzerinde kızamık geçirenlere göre 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (35,38). Anlar ve ark. (22) 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. Yılmaz ve ark. (25) kızamık enfeksiyonu geçirme yaşını $27,88 \pm 24,82$ ay, Taşdemir ve ark. (59) ortalama $26,4 \pm 21,3$ ay, Ergüven ve ark. (142) $1,3 \pm 0,9$ yıl olarak tespit etmişlerdir. Çalışmamızda, ortalama kızamık geçirme yaşı $19,0 \pm 15,4$ ay olarak bulundu. Kırk vakanın 7’sinde kızamık anamnezi hakkında bilgi edinilemedi.

Kızamık geçirdiği öğrenilen 33 hastanın 12 (%36,3)'si 12 aydan önce, 20 (%60,6)'si 18 aydan önce kızamık geçirmişti. Kızamık geçirme yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde Yılmaz ve ark. (25) 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Bojinova ve ark. (29) Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada 40 hastadan 38'inin aşı olmadığını ve erken dönemde (ortalama 16 aylık iken) kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Miller ve ark. (38) İngiltere'de yaptıkları çalışmada 290 hastadan 235 (%81)'inin kızamık geçirdiğini, kızamık aşısının ise sadece 20 vakada yapılmış olduğunu ve bu 20 vakadan 5'inin aşı öncesi ve diğer 5'inin aşı sonrasında kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Kocabaş ve ark. (212) 13 SSPE'li hastanın tamamının 9 aylık iken aşılandığını ve bunlardan 9'unun kızamık enfeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir. Bizim 40 SSPE vakamızın 24 (%60)'üne kızamık aşısı yapılmamıştı. Hastaların 16 (%40)'sında çocuk 9–12 aylık iken aşı yapıldığı, aşı rapelinin yapılmadığı aileler tarafından belirtildi. Aşılanmış çocuklarda SSPE hastalığının görülmesi bu olguların ya aşılanmadan önce subklinik bir kızamık enfeksiyonu geçirmiş olabileceğini ya da herhangi bir nedenle aşı etkinliğinin yetersiz olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Zayıflatılmış aşı virüsünün sporadik SSPE'ye neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (57,60). Bazı olgularda aşı yapılmadan önce veya aşının yapıldığı dönemde aşya karşı antikor gelişmeden kızamık enfeksiyonun geçirilmesi söz konusu olabilir. SSPE vakalarının bazılarında kızamık aşısı yapılmasına rağmen kızamık enfeksiyonu görüldüğü bildirilmektedir (25,142,146). Bu durum bizim çalışmamızda da görülmektedir. Sorunun bir nedeni 9-12 aylık iken yapılan aşının 15 aylık iken rapelinin yapılmamış olması olabilir.

SSPE, kızamık sonrası 6–8 yıllık bir latent dönemi izleyerek ortaya çıkmaktadır (21,35). Değişik çalışmalarda latent süre 4,9 – 9,9 yıl olarak bildirilmiştir. Öztürk ve ark. (146) latent süreyi 9 yıl bulmuşlardır. Anlar ve ark. (22) 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. Taşdemir ve ark. (59) bu süreyi $4,2 \pm 1,8$ yıl olarak bildirmişlerdir. Takasu ve ark. (215) ise ortalama $5,9 \pm 2,1$ yıl bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda latent süre $6,4 \pm 2,4$ (2,7–11,5) yıl olarak belirlendi. Erkek ve kızlar arasında latent süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Latent dönemdeki bu değişim kızamık virüsü ve kızamık enfeksiyon yaşındaki değişim ile ilgili olabilir (30). Kızamık enfeksiyonunu bir yaşından

önce geçiren çocuklarda SSPE riski daha yüksek ve latent dönem daha kısa olmaktadır. Bu durum konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir.

SSPE'de ilk bulgular miyoklonik/atonik nöbet, mental kötüleşme, davranış değişikliği veya görme bozukluğu biçiminde olabilir. Bojinova ve ark. 40 SSPE vakasında ilk bulgu olarak %35'inde mental kötüleşme, %29'unda ekstapiramidal diskinezi, %15'inde epileptik nöbet, %10'unda hemiparezi ve %10'unda görme bozukluğu bildirilmiştir (35). Nunes ve ark. (141) 48 SSPE vakasının 22'sinde ilk semptom myoklonus veya tonik-klonik nöbet ve 7'sinde davranış bozukluğu olarak bildirmişlerdir. Subakut sklerozan panensefalit vakalarında ilk bulgunun psödötümör serebri olabileceği kliniğimizde yapılan bir çalışmada da rapor edilmiştir (216). Çalışmamızda ilk bulgular 40 vakanın 16 (%40)'sında atonik-miyoklonik nöbet, 14 (%35)'ünde atonik-miyoklonik nöbetle birlikte mental ve davranış değişikliği, 2 (%5)'sinde mental ve davranış değişikliği, 1 (%2,5)'inde kusma, baş ağrısı, ataksi (KİBAS ve papil ödem), 5 (%12,5)'inde jeneralize tonik klonik nöbet, 2 (%5)'sinde görme, konuşma bozukluğu şikayeti ile başvurdu. Bu bulgular bize eğitim düzeyinin düşük olduğu bölgelerde davranış değişikliği ve mental kötüleşmenin aileler tarafından yakınma olarak yeterince belirtilmediğini düşündürdü.

SSPE'li hastalarda beyin görüntüleme ayırıcı tanı için gereklidir. Hastalığın erken döneminde, BBT genellikle normal bulunur. Hastalığın başlangıcından yıllar sonra bile BBT normal olabilir. Öztürk ve ark. (146) tanı anında BBT'lerin %50'sinin, Anlar ve ark. (100) ise %70'inin normal olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde BBT'de ventriküller ve sulkuslar genişler, kortikal ve subkortikal çok sayıda hipodens lezyonlar görülür (112). Halbuki beyin MRG beyaz cevher değişikliklerini göstermek bakımından BBT'den üstündür (1,236). Ohya ve ark. (62) erken dönemde kortikal tutulumunu daha sonra subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir. Tuncay ve ark. (111) erken dönemde gri madde ve subkortikal beyaz cevherin tutulduğunu, erken dönemde ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerinde asimetrik intensite değişiklikleri, daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi bildirmişlerdir. Hergüner ve ark. (114) 16 hastalık serilerinde tanı anı MRG'de 8 vakada normal MRG, 5 vakada patolojik bulgular saptandığını, en sık MRG bulgusu retrotrigonal beyaz cevherde simetrik hiperintens değişiklikler olduğunu, bazal ganglion, beyin sapı, serebellum tutulumu saptanmadığı ve klinik evreyle MRG bulguları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Brismar ve ark. (65). hastalığın nörogörüntüleme bulgularını evrelere

ayırımı serebral atrofi ve beyaz cevherde intensite değişikliklerinin hastalık ilerledikçe belirgin hale geldiğini ancak klinik evreyle MRG bulguları arasında anlamlı korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda en sık görülen MRG bulgusu kortiko-subkortikal tutulum, kortikosubkortikal atrofi ve periventriküler beyaz cevherde sinyal intensite değişiklikleriydi. Korpus kallosum, beyin sapı, bazal ganglion ve serebellum tutulumu daha seyrek görülen tutulumlardı. Vakalarımızın çoğunluğunu evre-III ve IV grubu oluşturup, bu evrelerde MRG'de beyin tutulumunun evre-I ve II'deki vakalara göre daha yaygın olduğu dikkat çekmektedir. Takip sırasında evre-II A'da olan 3 vakanın MRG'lerinin normal olduğu gözlemlendi. İki vakada klinik evrede kısmi remisyon olmasına rağmen MRG bulguları kalıcı olarak devam etmekteydi. Önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda SSPE'nin klinik evresiyle beyin MRG bulgularının varlığı arasında zayıf bir korelasyon mevcuttu (1,62,65,111–114). Klinik evre ile beyin MRG bulgularının zayıf korelasyonunun nedeni, MRG'nin doku suyu ve onun fiziksel durumundaki değişiklikleri tespit etmesi nedeniyle olabilir, halbuki klinik bulgular aksonal ve nöronal fonksiyonların hasarı ile meydana gelmektedir (237).

SSPE, santral sinir sisteminin kızamık virusu ile oluşan nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalıdır. Günümüzde SSPE tanısı alan hastaların izleminde, beyin hasarının değerlendirilmesinde görüntüleme yöntemleri dışında herhangi bir periferik biyokimyasal marker kullanılmamaktadır. Ayrıca BOS örneği alımının zorluğu ve invazif girişim olması, hastalığın tanısında bakılan BOS kızamık antikorlarının hastaların izleminde, klinik değerlendirmede kullanılmasını sınırlamaktadır.

S100B esas olarak astrositlerce üretilen, nöronlar ve glia üzerinde parakrin ve otokrin etki gösteren Ca bağlayıcı peptittir. Sekrete edilmiş glial S100B ler konsantrasyonlarına bağlı olarak uyarıcı ya da toksik etki gösterirler. Nanomolar konsantrasyonlarda S100B nöronun fazla gelişimini uyarır. Aksine, extraselüler S100B'nin mikromolar seviyelerinde ise, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu uyarır ve apoptozu indükler. Beyin travması ve iskemi, muhtemel astrosit hasarına bağlı olarak artmış S100B konsantrasyonu ile ilişkilidir. Nörodejeneratif, inflamatuvar ve psikiyatrik hastalıklarda, sekrete edilen S100B'lere veya hasarlanmış astrositlerden salınan S100B'lere bağlı olarak seviyesi artar. S100B proteini, beyin hasarında beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçerek seviyesi artmaktadır. S100B proteinin seviyesi BOS ve plazmada ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir

göstergedir. Bununla birlikte plazmadaki değerleri özellikle malign melanom ve kardiyak cerrahiye maruz kalan pediatrik hastaların takibinde de önemli bir belirteçtir (6–8).

S100B patolojisi hakkında en yoğun olarak çalışılan nörodejeneratif hastalık AH'dir (7). Postmortem çalışmalarda AH'li hastalardan alınan beyin dokusu artmış S100B mRNA ve proteini düzeyi içermektedir (183). Green ve ark. (223) AH'li hastaların BOS'unda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında S100B konsantrasyonunda artış saptamışlardı. Mecocci ve ark. (224) yaptıkları çalışmada AH. ve kontrol grubu arasında serum S100B düzeyleri arasında bir fark bulmamışlardı. Chaves ve ark. (225) AH hastalarında serum S100B ve NSE düzeylerini inceledikleri çalışmada serum S100B düzeylerini AH hasta grubunda daha düşük, serum NSE düzeyleri ise hasta ve kontrol grubunda aynı bulmuşlar. AH hastalarında, S100B seviyeleri CDR skoru ile doğru orantılı ve MMSE skorları ile negatif orantılı tespit edilmiştir. S100B düzeyleri MRG'de tespit edilen morfolojik değişikliklerle korelasyon göstermeyip düşük NSE düzeyleri ise yüksek atrofi derecesi ve beyindeki makroskobik değişikliklerle orantılı bulunmuştur (225).

Creutzfeld-Jakob Hastalığında Otto ve ark. (226) artmış S100B düzeyi bildirdiler. Yüksek serum konsantrasyonu daha kısa süre hayatta kalmayla ilişkili bulunmuştur. Otto ve ark. (227) Amyotrophic Lateral Sclerosis'li hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdığında serum S100B konsantrasyonları arasında herhangi bir fark bulmamışlardır. Ancak hastalık ilerledikçe S100B düzeyleri azalmıştır. AH ve CJH gibi nörodejeneratif hastalıklarda hasardan sonraki astrositik aktivite, hasarın derecesiyle uyumlu olan, artmış serum S100B yapımından sorumlu tutulmuştur (223,226).

S100B düzeyinin beyin ve/veya kan-beyin bariyerinin patolojilerini yansıttığı ve genel olarak hasarın şiddetiyle korele olduğu ve hasar hakkında bir kestirimde bulunmamızı sağlayacak değerde olabileceği düşünülmektedir (7). Travmatik kafa hasarlarında ortalama S100B kan düzeylerinin şiddetli hasarlara oranla minör hasarlarda daha düşük olduğu gösterilmiştir (228). Benzer bir şekilde Rocha ve ark. (229) yakın zamanda şiddetli travmatik beyin hasarından sonraki ölümcül sonuçlara yol açan durumlarda ortalama S100B düzeylerinin (2.10 µg/L), hayatta kalan hastalardan daha yüksek (0.85 µg/L) olduğunu göstermişlerdir. BOS'ta nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (193). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında

da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatiye henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (168,194,195).

Yakın zamanda yapılan psikiyatrik araştırmalardan elde edilen bilgiler doğrultusunda nörodejenerasyonun major psikiyatrik bozuklukların gelişiminde patojenik faktör olabileceği belirtilmiştir. Bu bağlamda bazı gruplar psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda S100B çalışmalarını başlatmıştır (230). Wiesmann ve ark. (230) akut psikotik şizofrenik hastalarda serum S100B konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdi. Bu bulgu Lara ve ark. (231) tarafından ilaç tedavisi almamış akut hastalarda hastalık süreciyle ters ilişkili olarak tekrar bulunmuştur. Rothermundt ve ark. (232) akut, ilaç tedavisi almamış evrede ve nöroleptik tedaviden 6 hafta sonra şizofrenik hastaları incelemiştir. Bir kez daha hastalığın akut evresinde artmış serum S100B düzeyi gösterilmiştir. Tersine, Gattaz ve ark. (233) kronik şizofreni hastalarında azalmış S100B düzeylerini bildirmişlerdir. Artmış S100B düzeyleri ya dejeneratif mekanizmanın ya da daha büyük olasılıkla bilinmeyen dejeneratif sürece cevaben gelişen rejeneratif aktivitenin bir göstergesi olarak düşünülmektedir (7).

Michelakakis ve ark. (234) lizozomal depo hastalığı olan Gaucher hastalığı ve peroksizomal hastalık olan X-linked adrenoleukodystrophy tanısı almış hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada serum S100B düzeylerinde, sağlıklı kontrol grubundakilerle herhangi bir fark bulmamışlardı. MRG bulguları düşük serum S100B ile ilişkili olmayıp, bu hastalıklarda serum S100B'nin beyin hasarının değerlendirilmesinde periferik bir markır olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir.

Yüksel ve ark. (235) yeni tanılı SSPE hastalarının BOS'unda S100B ve Tau protein düzeyleri açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptamamışlardı. Geçirilmiş kızamık hikayesi, kızamık aşılama durumu, kızamık ve SSPE başlangıcı arasındaki latent dönem, semptomların süresi, NDI, hastalığın ilerleyişi ve evresi, BOS ve serum kızamık IgG titreleri, beyin MRG'de lezyonların dağılımı ile S100B düzeyleri arasında ilişki olmadığını tespit etmişlerdi.

Çalışmamızda SSPE tanısı alan hastaların takibinde, klinik durumun ve beyin hasarının değerlendirilmesinde periferik bir markır olarak S100B proteininin değerinin olup olmadığını tespit etmek için hasta ve kontrol gruplarının serumunda S100B protein düzeylerini ölçtük. Hasta ve kontrol gruplarında serum S100B düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. S100B düzeyi ile tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı, NDİ, kızamık ile SSPE arasında geçen süre ve serum kızamık IgG düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. BOS kızamık IgG arasında anlamlı korelasyon vardı. Yüksel ve ark. (235) yaptıkları çalışmada ise BOS kızamık IgG titresini ile S100B düzeyi arasında korelasyon bulunmamış olup bizim çalışmamızdaki korelasyonun nedeni bilinmemektedir. Hastaların serumda S100B düzeyi incelenmesi sırasında çekilen kranial MRG bulgularıyla S100B düzeyi arasında ilişki saptanmadı. MRG bulgularında atrofi gelişen ve gelişmeyen hastaların serum S100B düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Michelakakis ve ark. (234) Gaucher hastalığı ve X-linked adrenoleukodystrophy tanısı almış hastaların serum S100B düzeylerinde, sağlıklı kontrol grubuna göre herhangi bir fark bulmamışlardı. MRG bulguları düşük serum S100B ile ilişkili olmayıp, çalışmamızdaki sonuçları desteklemekteydi. Chaves ve ark. (225) AH hastalarında yaptıkları çalışmada, serum S100B düzeylerini AH hasta grubunda daha düşük, serum NSE düzeyi hasta ve kontrol grubunda aynı bulmuşlar. AH hastalarında düşük serum NSE düzeyleri ise yüksek atrofi derecesi ile orantılı bulunmuş, serum S100B düzeyleri ise kendi çalışmamızda olduğu gibi MRG'de tespit edilen morfolojik değişikliklerle korelasyon göstermemiştir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar SSPE'de serum S100B düzeylerinin klinik durum ve beyin hasarının değerlendirilmesinde bir periferik marker olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir. Ancak, S100B'nin lokal artması ve fazla sekrete edilmesi, bu bozukluklardaki patogenetik sürece katılabileceği ihtimalini dışlamamıza neden olmaz. Yakın dönemde SSPE'de beyin çeşitli bölgelerinde apoptozis bildirilmiştir (61). Anlar ve ark. (60) 19 SSPE hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada beyin biyopsilerinde apoptoz yoluyla doku hasarına yol açan DNA fragmanları saptanmıştır. Son yapılan çalışmalarda reaktif oksijen ürünlerinin artışına yol açan oksidatif hasarın nörodejeneratif hastalık ve SSPE patogenezinde rol oynadığı belirtilmektedir (210,211). Bu bağlamda SSPE'nin patogenezinde suçlanan inflamatuvar reaksiyonlar, S100B'nin biyolojik fonksiyonlarıyla (7,178,187–189) ilişkili olup, bize S100B proteininin hastalığın inflamatuvar süreçte gelişen nöronal hasarda rolünün olabileceğini düşündürmektedir.

SSPE hastalarında serum S100B düzeylerinin araştırıldığı bu çalışmamızda hasta grubunda hasta sayısının kısıtlı olması, çalışmaya dahil edilen hastaların genelde SSPE'nin ileri evredeki hastalar olması, 1. ve 2. evrede olan hasta sayısının az olması, S100B ile birlikte nöronal hasarın markırı olarak görülen NSE (238) gibi proteinlerin

alışılmamış olması, S100B düzeylerinin tanı sırasında BOS ve serum örneklerinde eşzamanlı olarak bakılmamış olması, hastalarda takip esnasında elde ettiğimiz sonuçlarla mukayese edilememesi çalışmamızın eksiklikleri olarak söylenebilir.

Çalışmamızda serum S100B düzeyinin, hastaların tanı aldığı dönemde değil kronik döneme girmiş, ileri evre hasta grubunda çalışılmış olması nöronal hasarın akut döneminde ykseklıği saptanmış olan bu proteinin ykselmemesinin nedeni olabilir.

Sonuç olarak, her ne kadar serum S100B düzeyinde hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmasa da, yapılacak başka çalışmalarla, tanı anı serum ve BOS'ta S100B düzeyinin eşzamanlı olarak bakılması, nöronal hasarın markırı olarak düşünülen proteinlerle birlikte incelenmesi durumunda erken dönem SSPE'deki nöronal hasarı değerlendirmede yol gösterici olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol*. 2008; 14: 1439–52.
2. Gökçil Z, Odabası Z, Demirkaya S, Eroglu E, Vural O. α -Interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1999; 162: 62–4.
3. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon- α and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*. 2001; 24: 54–9.
4. Dimova P, Bojinova Y. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset; Clinical, computed tomographic and magnetic resonance imaging correlations. *J Child Neurol*. 2000; 15: 258–60.
5. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular α -interferon. *Neurology*. 1997; 48: 526–8.
6. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 540–51.
7. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in Brain Damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech*. 2003; 60: 614–32.
8. Heinzmann WC, Fritz G, Schafer BW, Schöter WB. S100 Proteins: Structure, Functions and Pathology. *Front Biosci*. 2002; 7: 1356–68.
9. Dawson JR. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Am J Pathol*. 1933; 9: 7–15.
10. Pette H, Döring G. Über einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk* 1939; 149: 7–44.
11. Van Bogaert L. Une leucoencephalite sclerosante subaigüe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1945; 8: 101–20.
12. Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. *Brain*. 1950; 73: 141–66.
13. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz IJ, Millar JH. Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet*. 1967; 1: 542–4.
14. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, Zeman W. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature*. 1969; 221: 974.
15. World Health Organization, Expanded Programme on Immunization. Safety of high titer measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 1992; 67: 357–61.

16. Katz SL. A vaccine-preventable infectious disease kills half a million children annually. *J Infect Dis.* 2005; 192: 1679–80.
17. Saha V, John TJ, Mukundan P, Gnanamuthu C, Prabhakar S, Arjundas G, Sayeed ZA, Kumaresan G, Srinivas K. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. *Epidemiol Infect.* 1990; 104: 151–6.
18. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, Maeba S, Furukawa S. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine.* 2006; 33: 17–20.
19. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis: Early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci.* 1996; 139: 227–34.
20. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, Gerryo SE, Mousa ME. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology.* 1988; 7: 159–64.
21. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chan KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: Prevalence in South China. *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 46–51.
22. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection.* 2001; 29: 192–5.
23. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirbilek V, Yentur SP, Ozel S, Yapici Z, Tumerdem Y, Gökyigit A. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev.* 2006; 28: 183–9.
24. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996; 3: 260–9.
25. Yilmaz D, Aydin OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: Is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006; 28: 649–52.
26. WHO, UNICEF. Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan, 2001–2005. Geneva: WHO, 2001 (WHO/V&B/1.13).
27. World Health Organization. Strategies for reducing global measles mortality. *Weekly Epidemiol Rec.* 2000; 75: 409–16.
28. 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; 101:128–30.
29. 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: 1686–93.
30. 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: 202–13.

31. 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: 373–6.
32. Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection*. 1996; 24: 156–8.
33. Modlin JR, Halsey NA, Eddins DL, Conrad JL, Jabbour JT, Chien L, Robinson H. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr*. 1979; 94: 231–6.
34. 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: 267–72.
35. 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.
36. 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: 287–90.
37. 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: 239–50.
38. 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.
39. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Scand*. 1998; 98: 49–54.
40. 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: 415–24.
41. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res*. 2005; 111: 132–47.
42. 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: 105–11.
43. 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: 188–95.
44. 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: 289–97.

45. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol.* 2006; 6: 269–76.
46. Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. In: Duckett S.(Ed) *Pediatric Neuropathology.* Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403–22.
47. Lawrence DMP, Patterson CE, Gales TL, D'Orazio JL, Vaughn MM, Rall GF. Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol.* 2000; 74: 1908–18.
- 48) 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: 471–80.
49. Hirano A. Subacute sclerosing panencephalitis virus dominantly interferes with replication of wild-type measles virus in a mixed infection: implication for viral persistence. *J Virol.* 1992; 66: 1891–8.
50. Carter MJ, Willcocks MM, ter Meulen V. Defective translation of measles virus matrix protein in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Nature.* 1983; 305: 153–5.
51. 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.
52. Schmid A, Spielhofer P, Cattaneo R, Bacsko K, ter Meulen V, Billeter MA. Subacute sclerosing panencephalitis is typically characterized by alterations in the fusion protein cytoplasmic domain of the persisting measles virus. *Virology* 1992; 188: 910–5.
53. Cathomen J, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelop protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol.* 1998; 72: 1224–34.
54. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1448.
55. Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature.* 1979; 279: 529–30.
56. Yentür SP, Saruhan G, Direskeneli ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatri.* 2006; 1: 21–5.
57. Yentür SP, Gürses C, Demirbilek V, Yılmaz G, Onal AE, Yapıcı Z, Yalçinkaya C, Cokar O, Gökyiğit A, Saruhan-Direskeneli G. Alterations in cellmediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol.* 2005; 170: 179–85.
58. Saruhan-Direskeneli G, Gurses C, Demirbilek V, Yentur SP, Yılmaz G, Onal E, Yapıcı Z, Yalçinkaya C, Cokar O, Akman-Demir G, Gökyiğit A. Elevated interleukin–12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine.* 2005; 32: 104–10.
59. Tasdemir N, Ece A, Tekes S, Dikici S, Günes A, Balık H. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics).* 2006; 141: 445–8.

60. Anlar B, Soylemezoglu F, Elibol B, Dalkara T, Aysun S, Kose G, Belen D, Yalaz K. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics*. 1999; 30: 239–42.
61. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby SL. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23: 218–24.
62. Ohya T, Martinez A, Jabbour J, Lemni H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974; 24: 411–7.
63. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25–1986. A 24 year-old woman with a three-month history of progressive mental deterioration. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1689–700.
64. Hashimoto T, Ohara S, Yanagisawa N, Ikeda S. Twenty-year follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Eur Neurol*. 2005; 54: 60–2.
65. Brismar J, Gascon GG, von Steyern KV, Bohlega S. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MR. *AJNR Am Neuroradiol*. 1996; 17: 761–72.
66. 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: 133–5.
67. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, Kogure K. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1991; 41: 1639–42.
68. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull*. 1997; 44: 213–20.
69. Katayama Y, Kohso K, Nishimura A, Tatsuno Y, Homma M, Hotta H. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J Clin Microbiol*. 1998; 36: 299–301.
70. Anlar B, Guven A, Kose G, Okur H, Kose O, Aydin OF, Kabakus N, Altunbasak S, Herguner O, Sonmez M, Serdaroglu A. Lymphocyte subsets, TNF alpha and interleukin-4 levels in treated and untreated subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neuroimmunol*. 2005; 163: 195–198.
71. 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.
72. Hoffman FM, Hinton DR, Baemayr J, Weil M, Merrill JE. Lymphokines and immunoregulatory molecules in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 58: 331–42.
73. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, Kogure K. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1991; 41: 1639–42.

74. Dubois B, Lemmens R, Laffut W, Van Ranst M. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology*. 2005; 65: 1145–6.
75. Green SH, Wirtschaffer J. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol* 1973; 57: 780–7.
76. Caruso JM, Robbins-Tien D, Brown W. Atypical chorioretinitis as the very first presentation of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1997; 48(suppl): A286–A7 (abstract).
77. Park DW, Boldt HC, Messicotte SJ, Akang EE, Roos KL, Bodnar A, Pless J, Ghetti B, Pascuzzi RM. Subacute sclerosing panencephalitis manifesting as viral retinitis: clinical and histopathologic findings. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123: 533–42.
78. Serdaroglu A, Gücüyener K, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subası M, Or M, Ozkan B. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: The importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005; 13: 405–10.
79. 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.
80. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg*. 1997; 97: 39–44.
81. Aydın OF, Karakurt C, Senocak F, Senbil N, Sungur M, Gürer YK. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol*. 2005; 32: 184–9.
82. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*. 1979; 56: 610–4.
83. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol*. 2004; 31: 291–4.
84. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain Dev*. 2006; 28: 447–52.
85. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol*. 1989; 5: 339–41.
86. 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: 438–41.
87. 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: 63–5.
88. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literatur review. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997; 36: 149–54.

89. 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: 494–9.
90. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: Case reports and review of the literature. *Mov Disord*. 1997; 12: 342–53.
91. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin*. 1985; 3: 179–95.
92. Mehta PD, Kane A, Thormer M. Quantification of measles virus specific immunoglobulins in serum, CSF and brain extract from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Immunol*. 1977; 118: 2254–61.
93. Tourtellote WW, Ma BI, Brandes DB, Walsh MJ, Potvin AR. Quantification of de novo central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann Neurol*. 1981; 9: 551–6.
94. Reiber H, Lange P. Quantification of virus specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991; 37: 1153–60.
95. Mehta PD, Thormar H, Kulczykcki J, Wisniewski HM. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 724: 378–84.
96. Salmi AA, Norrby E, Panelius M. Identification of different measles virus specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Infection and Immunity*. 1972; 6: 248–54.
97. 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.
98. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr*. 1993; 60: 37–41.
99. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs*. 1997; 2: 111–20.
100. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr*. 1988; 30: 85–92.
101. Kubota T, Okumura A, Takenaka J, Ishiguro Y, Takahashi H, Ueda N, Negoro T, Watanabe K. A case of subacute sclerosing panencephalitis preceded by epileptic seizures: Evolutional EEG changes. *Brain Dev*. 2003; 25: 279–82.
102. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1981; 31: 763–7.
103. Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114: 737–9.

104. Blume WT, Kibara M. Atlas of pediatric electroencephalography. (2nd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven. 1999: 370.
105. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. Clin Neurophysiol. 2005; 116: 1762–7.
106. Malherbe V, Navelet Y, Tardieu M. Atypical electroencephalographic activity in terminal phase subacute sclerosing panencephalitis. Neurophysiol Clin. 1991; 21: 183–8.
107. Aydın OF, Senbil N, Gürer YK. Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephalitis. J Child Neurol. 2006; 21: 256–60.
108. Martinovic Z. Periodic generalized burst of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1986; 63: 236–8.
109. 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: 445–50.
110. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. Clin Electroencephalography. 1995; 26: 193–9.
111. Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, Eraksoy M, Barlas M, Tolun R, Gürsoy G. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. Neuroradiology. 1996; 38: 636–40.
112. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosingpanencephalitis. Neurology. 1996; 47: 1278–83.
113. Kulczycki J, Kryst-Widzowska T, Sobczyk W, Milewska D, Bocynska A. MR and CT images in subacute sclerosing panencephalitis. Neurol Neurochir Pol. 1994; 28: 79–90.
114. 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.
115. Aydın K, Tatlı B, Ozkan M, Ciftci K, Unal Z, Sani S, Ozmen M, Caliskan M, Aydınli N, Guven S. Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by H-MRS. Neurology. 2006; 67: 911–3.
116. Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, Bayu G, Rathore D, Rathore RK, Narayana PA. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27: 1712–6.
117. Pati R, Verma A, Kumar P, Parhi LD, Joshi D, Misra S. Unilateral chorioretinitis: An initialmanifestation of subacute sclerosing panencephalitis. J Assoc Physicians India. 2005; 53: 912–3.
118. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of literature. Mov Disord. 1997; 12: 342–53.

119. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, Brenner T, Udem S, Rager B, Abramsky O. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol.* 1988; 45: 1324–5.
120. Thiel A, Nau R, Fischer F, Meden H, Harms K, Weissbrich B, Prange H. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology.* 1996; 46: 1604.
121. 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: 438–41.
122. Dasapoulou M, Covanis A. Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1251–3.
123. Anlar B, Yalaz K, Imir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol.* 1994; 34: 44–7.
124. Kissani N, Ouzzani R, Belaidi H, Ouahabi H, Chkili T. Epileptic seizures and epilepsy in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurophysiol Clin.* 2001; 31: 398–405.
125. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology.* 1997; 48: 526–8.
126. 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.
127. Aysun S, Sanal O, Renda Y, Berkel I, Yalaz K, Ersoy F, Ozdirim E. Cell-mediated immunity in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1984; 6: 391–6.
128. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1448–56.
129. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, Jallu A. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1993; 15: 346–55.
130. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology.* 1986; 36: 562–6.
131. Cianchetti C, Fratta AL, Muntoni F, Marrosu G, Marrosu MG. Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. *Ital J Neurol Sci.* 1994; 15: 153–5.
132. Hosoya M, Morri S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, Shigeta S, Suzuki H. Pharmacokinetics and effects of Ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 4631–5.

133. 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: 54–9.
134. 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.
134. 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: 277–81.
135. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 1998; 13: 557–9.
136. Robertson WC Jr, Clark DB, Karkesbery WR. Review of 32 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on natural course of disease. *Ann Neurol.* 1980; 8: 422–5.
137. 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: 578–81.
138. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 1996; 14: 72–4.
139. Wisniewski A. Recognizing subacute sclerosing panencephalitis. *Nursing.* 2005; 35: 27.
140. Duman O, Balta G, Metinsoy M, Haspolat S. Unusual manifestation of subacute sclerosing panencephalitis: case with intracranial high-pressure symptoms. *J Child Neurol.* 2004; 19: 552–5.
141. Nunes ML, da-Costa JC, Stancher VM, Diament A, Arita F, Rosemberg S, Dyken P. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Clinical Aspects and Prognosis. The Brazilian Registry. *ArgNeuropsiquiatr.* 1999; 57: 176–81.
142. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Öcal S, Keskin F. Subakut sklerozan panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2006; 20: 20–2.
143. Gökçil Z, Odabaşı Z, Aksu A, Vural O, Yardim M. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr.* 1998; 29: 43–8.
144. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci.* 1998; 154: 83–8.
145. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, Reichmann H. A 35 year-old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet.* 1998; 351:1926.
146. Öztürk A, Gürses C, Baykan B, Gökyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol.* 2002; 17: 25–9.

147. B.W. Moore, A soluble protein characteristic of the nervous system, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1965; 19: 739–44.
148. R.H. Kretsinger, D. Tolbert, S. Nakayama, W. Pearson. The EF-hand, homologs and analogs, in: *Novel Calcium Binding Proteins*. Springer-Verlag. 1991; pp: 17 –37.
149. R. Donato. S100 proteins. *Cell Calcium*. 1986; 7: 123–45.
150. S.C. Lee, I.G. Kim, L.N. Marekov, E.J. Okeefe, D. Parry, P.M. Steinert. The structure of human trichoy alin. Potential multiple roles as a functional EF-hand like calcium-binding protein, a cornified cell envelope precursor, and an intermediate filament-associated (crosslinking) protein, *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 12164–76.
151. R.B. Presland, J.A. Bassuk, J.R. Kimball, B.A. Dale, Characterization of two distinct calcium-binding sites in the amino-terminus of human profilaggrin. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104: 218–23.
152. W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W McLeod, L.J. Perrot, C.L. White III, C. Araoz. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1989; 86: 7611–5.
153. R. Donato. Functional roles of S100 proteins, calcium binding proteins of the EF-hand type. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1450: 191 – 231.
154. N. Pozdnyakov, A. Margulis, A. Sitaramayya. Identification of effector binding sites of S100B studies with guanylate cyclase and p80, a retinal phosphoprotein. *Biochemistry.* 1998; 37: 10701–8.
155. P.T. Wilder, R.R. Rustandi, A.C. Drohat, D.J. Weber. S100B inhibits the protein kinase C-dependent phosphorylation of a peptide derived from p53 in a Ca²⁺-dependent manner. *Protein Sci.* 1998; 7: 794–8.
156. K.A. Albert, W.C.-S. Wu, A.C. Nairn, P. Greengard. Inhibition by calmodulin of calcium/phospholipid-dependent protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci.* 1984; 81: 3622–5.
157. C. Scotto, J.C. Deloulme, D. Rousseau, E. Chambaz, J. Baudier. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol.* 1998; 18: 4272–81.
158. D.B. Zimmer, L.J. Van Eldik. Identification of a molecular target for the calcium-modulated protein S100: fructose-1,6-bisphosphate aldolase. *J Biol Chem.* 1986; 261: 11424–8.
159. Z. Xiong, D. O'Hanlon, L.E. Becker, J. Roder, J.F. MacDonald, A. Marks. Enhanced calcium transients in glial cells in neonatal cerebellar cultures derived from S100B null mice. *Exp Cell Res.* 2000; 257: 281–9.
160. R. Donato. Calcium-sensitivity of brain microtubule proteins in the presence of S100 proteins. *Cell Calcium* 1985; 6: 343–61.

161. G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato. Effects of S100A1 and S100B on microtubule stability. An in vitro study using triton-cytoskeletons from astrocyte and myoblast cell lines. *Neuroscience*. 2000; 99: 773–83.
162. R.R. Rustandi, D.M. Baldisseri, D.J. Weber. Structure of the negative regulatory domain of p53 bound to S100B. *Nat Struct Biol*. 2000; 7: 570–4.
163. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia*. 2001; 33: 131–42.
164. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *Biol Chem*. 1992; 267: 9689–94.
165. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Santini P, Michetti F. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk - formulae milks. *Clin Nutr*. 2004; 23: 23–6.
167. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics*. 2006; 118: e747–54.
168. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetti M, Komacka M, Lituania M, Majewska U, Serra G, Michetti F. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic - ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. *Crit Care Med*. 2004; 32: 131–6.
169. D. Kligman, D.R. Marshak. Purification and characterization of a neurite extension factor from bovine brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82: 7136–9.
170. F. Winningham-Major, J.L. Staecker, S.W. Barger, S. Coats, L.J. Van Eldik. Neurite extension and neuronal survival activities of recombinant S100 proteins that differ in the content and position of cysteine residues. *J Cell Biol*. 1989; 109: 3036–71.
171. L.J. Van Eldik, B. Christie-Pope, L.M. Bolin, E.M. Shooter, W.O. Whetsell. Jr. Neurotrophic activity of S100 in cultured dorsal root ganglia from embryonic chick and fetal rat. *Brain Res*. 1991; 542: 280–5.
172. S. Ueda, E.T.K. Leonardi, J. Bell, E.C. Azmitia. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S100 antisense gene. *Mol Brain Res*. 1995; 29: 365–8.
173. S.W. Barger, L.J. Van Eldik, M.P. Mattson. S100 protects hippocampal neurons from damage induced by glucose deprivation. *Brain Res*. 1995; 677: 167–70.
174. Y. Iwasaki, T. Shiojima, M. Kinoshita. S100 prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci*. 1997; 151: 7–12.
175. K.G. Haglid, Q. Yang, A. Hamberger, S. Bergman, A. Widerberg, N. Danielsen. S100B stimulates neurite outgrowth in the rat sciatic nerve grafted with acellular muscle transplants. *Brain Res*. 1997; 753: 196–201.

176. R. Ciccarelli, P. Di Iorio, V. Bruno, G. Battaglia, I.D'Alimonte, M. D'Onofrio, F. Nicoletti, F. Caciagli. Activation of A1 adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes. *Glia*. 1999; 27: 275–81.
177. A.R. Alexanian, J.R. Bamburg. Neuronal survival activity of S100B is enhanced by calcineurin inhibitors and requires activation of NF- κ B, *FASEB J*. 1999; 13: 1611–20.
178. H.J. Huttunen, J. Kuja-Panula, G. Sorci, A.L. Agneletti, R. Donato, H. Rauvala. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through RAGE activation. *J Biol Chem*. 2000; 275: 40096–105.
179. M. Neeper, A.M. Schmidt, J. Brett, S.D. Yan, F. Wang, Y.C. Pan, K. Elliston, D. Stern, A. Shaw. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992; 267: 14998–5004.
180. M.A. Hofmann, S. Drury, C. Fu, W. Qu, A. Taguchi, Y. Lu, C. Avila, N. Kambham, A. Bierhaus, P. Nawroth, M.F. Neurath, T. Slattery, D. Beach, J. McClary, M. Nagashima, J. Morser, D. Stern, A.M. Schmidt. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell*. 1999; 97: 889–901.
181. V. Novitskaya, M. Grigorian, M. Kriajevska, S. Tarabykina, I. Bronstein, V. Berezin, E. Bock, E. Lukanidin. Oligomeric forms of the metastasis related Mts1 (S100A4) protein, stimulate neuronal differentiation in cultures of rat hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2000; 275: 41278–86.
182. R.H. Selinfreund, S.W. Barger, W.J. Pledger, L.J. Van Eldik. Neurotrophic protein S100 stimulates glial cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991; 88: 3554–8.
183. W.S.T. Griffin, L.C. Stanley, C. Ling, L. White, W. McLeod, L.J. Perrot, C.L. White III, C. Araoz. Brain interleukin 1 and S100 immunoreactivity are elevated in Down's syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; 86: 7611–5.
184. S.W.T. Griffin, O. Yeralan, J.G. Sheng, F.A. Boop, R.E. Mrak, C.R. Rovnaghi, B.A. Burnett, A. Feokistova, L.J. Van Eldik. Overexpression of the neurotrophic cytokine S100B in human temporal lobe epilepsy. *J Neurochem*. 1995; 65: 228–33.
185. J.G. Sheng, R.E. Mrak, S.W.T. Griffin. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 microglia and S100 astrocytes with neurofibrillary tangle stage. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997; 56: 285–90.
186. L.A. Pen, C.W. Brecher, D.R. Marshak. Amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100 in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
187. Li, S.W. Barger, L. Liu, R.E. Mrak, W.S.T. Griffin. S100b induction of the proinflammatory cytokine interleukin-6 in neurons. *J Neurochem*. 2000; 74: 143–50.
188. M.A. Mariggio, S. Fulle, P. Calissano, I. Nicoletti, G. Fano. The brain protein S100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience*. 1994; 60: 29–35.

189. S. Fulle, T. Pietrangelo, M.A. Mariggio, P. Lorenzon, L. Racanicchi, J. Mozrzymas, S. Guarnieri, G. Zucconi-Grassi, G. Fano. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca²⁺-binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp Physiol.* 2000; 85: 243–53.
190. C. Adami, G. Sorci, E. Blasi, A.L. Agneletti, F. Bistoni, R. Donato. S100B expression in and effects on microglia. *Glia.* 2001; 33: 131–42.
191. R. Donato. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J BioChem Cell Biol.* 2001; 33: 637–68.
192. B.S. O'Dowd, W.Q. Zhao, K.T. Ng, S.R. Ribinson. Chicks injected with antisera to either S100a or S100b protein develop amnesia for a passive avoidance task. *Neurobiol. Learning Memory* 1997; 67: 197–206.
193. Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR, Van Eldik LJ. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56: 61-7.
194. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschetti M, Bruschetti P, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Florio P. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem.* 2006; 52: 819-26.
195. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502-6.
196. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097-104.
197. Tskitishvili E, Komoto Y, Tema-Asano K, Hayashi S, Kinugasa Y, Tsubouchi H, Song M, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2006; 12: 755-61.
198. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics.* 2006; 118: e747-54.
199. Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76-9.
200. Griffin WST, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, White III L, Araoz C. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 7611–5.
201. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Glial-neuronal interactions in Alzheimer disease: progressive association of IL-1 α ⁺ microglia and S100 β ⁺ astrocytes with neurofibrillary tangle stages. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1997; 56: 285–90.

202. Griffin WST, Sheng JG, McKenzie JE, Royston MC, Gentleman SM, Brumback RA, Cork LC, Del Bigio MR, Roberts GW, Mrak RE. Life-long overexpression of S100beta in Down's syndrome: implications for Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging*. 1998; 19: 401–5.
203. Marks A, O'Hanlon D, Lei M, Percy ME, Becker LE. Accumulation of S100B mRNA and protein in cerebellum during infancy in Down syndrome and control subjects. *Mol Brain Res*. 1996; 36: 343–8.
204. Royston MC, McKenzie JE, Gentleman SM, Sheng JG, Mann DMA, Griffin WST, Mrak RE. Overexpression of S100B in Down's syndrome: correlation with patients age and with β -amyloid deposition. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1999; 25: 387–93.
205. Pena, LA, Brecher CW, Marshak DR. Beta amyloid regulates gene expression of glial trophic substance S100B in C6 glioma and primary astrocyte cultures. *Mol Brain Res*. 1995; 34: 118–26.
206. Rothermundt M, Arolt V, Wiesmann M, Missler U, Peters M, Rudolf S, Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Disord*. 2001; 66: 89–93.
207. Grabe HJ, Ahrens N, Rose HJ, Keller C, Freyberger HJ. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology*. 2001; 44: 88–90.
208. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgrad Med J*. 2002; 78: 63–70.
209. Manchester M, Eto D S, Oldstone M B A. Characterization of the inflammatory response during acute measles encephalitis in NSE-CD46 transgenic mice. *J Neuroimmunol*. 1999; 96: 207–17.
210. N A Simonian and J T Coyle, Oxidative Stres in Neurodegenerative Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1996; 36: 83–106.
211. Michael T. Lin, M. Flint Beal. Mitochondrial dysfunction and oxidative stres in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006; 443: 787–95.
212. Kocabas Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut sklerozan panensefalitli olguların degerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2004; 11: 7–10.
213. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, Aysun S, Topcu M, Ozdirim E. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Turkey: Epidemiological Features. *J Trop Pediatr*. 1988; 34: 301–5.
214. Simsek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis associated with congenital measles infection. *Turk J Pediatr*. 2005; 47: 58–62.
215. Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Kamase K, Namae H, Saito Y, Kokubun Y, Nishimura T, Kawanishi R, Mizutani T, Markus TJ, Kono J, Asuo PG, Alpers MP. A continuing high incidence of SSPE in the eastern highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect*. 2003; 131: 887–98.
216. Ayçiçek A, İşçan A, Çece H. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*. 2009; 40: 371–6.

217. Oses JP, Leke R, Portela LV, Lara DR, Schmidt AP, Casali EA, Wofchuk S, Souza DO, Sarkis JJ. Biochemical brain markers and purinergic parameters in rat CSF after seizure induced by pentylenetetrazol. *Brain Res Bull.* 2004; 64: 237–242.
218. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of glial fibrillary acidic protein is related to the neurovascular status in acute ischemic stroke. *Eur J Neurol.* 2006; 13: 1118–23.
219. Schaf DV, Tort AB, Fricke D, Schestatsky P, Portela LV, Souza DO, Rieder CR. S100B and NSE serum levels in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005; 11: 39–43.
220. Herrmann M, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C. Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke.* 2000; 31: 645–50.
221. Herrmann M, Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci.* 2003; 21: 177–90.
222. Rothermundt M, Ohrmann P, Abel S, Siegmund A, Pedersen A, Ponath G, Suslow T, Peters M, Kaestner F, Heindel W, Arolt V, Pfleiderer B. Glial cell activation in a subgroup of patients with schizophrenia indicated by increased S100B serum concentrations and elevated myo-inositol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007; 31: 361–4.
223. Green AJE, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor M.N. Increased S100B in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett.* 1997; 235: 5–8.
224. Mecocci P, Parnetti L, Romano G, Scarelli A, Chionne F, Cecchetti R, Polidori MC, Palumbo B, Cherubini A, Senin U. Serum anti-GFAP and anti-S100 autoantibodies in brain aging, Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neuroimmunol.* 1995; 57: 165–70.
225. Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall'Igna O, Mazzini GS, Souza DO, Portela LV. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer's disease patients. *J Neuroinflammation.* 2010; 7: 6.
226. Otto M, Wiltfang J, Schutz E, Zerr I, Otto A, Pfahlberg A, Gefeller O, Uhr M, Giese A, Weber T, Kretschmar HA, Poser S. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by measurement of S100 protein in serum: prospective case-control study. *BMJ.* 1998; 316: 577–82.
227. Otto M, Bahn E, Wiltfang J, Boekhoff I, Beuche W. Decrease of S100 beta protein in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett.* 1998; 240: 171–3.
228. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschun M, Metz C, Brawanski A. S100 serum levels after minor and major head injury. *J Trauma.* 1998; 45: 765–7.

229. Rocha AB, Schneider RF, de Freitas GR, André C, Grivicich I, Zanoni C, Fossá A, Gehrke JT, Pereira Jotz G, Kaufmann M, Simon D, Regner A. Role of serum S100B as a predictive marker of fatal outcome following isolated severe head injury or multitrauma in males. *Clin Chem Lab Med*. 2006; 44: 1234–42.
230. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U, Eckhoff D, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 45: 1508–11.
231. Lara DR, Gama CS, Belmonte-de-Abreu P, Portela LVC, Goncalves CA, Fonseca M, Hauck S, Souza DO. Increased serum S100B protein in schizophrenia: a study in medication-free patients. *J Psychiatric Res*. 2001; 35: 11–4.
232. Rothermundt M, Missler U, Arolt V, Peters M, Leadbeater J, Wiesmann M, Rudolf S, Wandinger KP, Kirchner H. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry*. 2001; 6: 445–9.
233. Gattaz WF, Lara DR, Elkis H, Portela LV, Goncalves CA, Tort AB, Henna J, Souza DO. Decreased S100-beta protein in schizophrenia: preliminary evidence. *Schizophr Res*. 2000; 43: 91–5.
234. Michelakakis H, Kariyannis C, Moraitou M, Dimitriou E, Sarafidou J, Papassotiriou I. Serum S100B levels in X-linked adrenoleukodystrophy and Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 822.
235. Yuksel D, Yilmaz D, Uyar NY, Senbil N, Gurer Y, Anlar B. Tau proteins in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*. 2010; 32: 467–71.
236. Tsuchiya K, Yamauchi T, Furui S. MR imaging vs CT in subacute sclerosing panencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1988; 9: 943–6.
237. Winer JB, Pires M, Kermodé A, Ginsberg L, Rossor M. Resolving MRI abnormalities with progression of SSPE. *Neuroradiology*. 1991; 33: 178–80.
238. Herrmann M, Ehrenreich H. Brain derived proteins as markers of acute stroke: their relation to pathophysiology, outcome prediction and neuroprotective drug monitoring. *Restor Neurol Neurosci*. 2003; 21: 177–90.