

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTTE
OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER LÖKOSİT
DNA HASARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Fatih SARAÇOĞLU

DANIŞMAN
Prof. Dr. Akın İŞCAN

ŞANLIURFA
2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime ve tez hazırlamama sonsuz katkıda bulunan değerli hocam Prof. Dr. Akın İŞCAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok şey kazandığım değerli hocalarım; eski A.D Başkanım Prof. Dr. A. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. Mansur TATLI, Doç. Dr. Dost ZEYREK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamda emeği bulunan Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT, Öğretim Görevlisi Hakim ÇELİK, Biy. Abdullah TAŞKIN ve Biyokimya A.D. personeline gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarım ve tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Coşkun MİNNET, Dr. Lokman TOKAY, Dr. Sümeyya ERCAN, Dr. Abdurrahim ÇEKİN, Dr. Salih DURAK, Dr. Murad CENGİZ, Dr. İrfan ALTINTAS, Dr. Mustafa AKÇALI, Dr. Musa CURA, Dr. Mustafa VARMA, Dr. Faruk YILDIRIM, Dr. Şadiye AKBIYIK, Dr. Maruf ÇELİK ve Çocuk Kliniği'nin diğer asistanlarına, hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili eşim Gülben'e, canım kızım İpek'e, desteklerini ve dualarını esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Fatih SARAÇOĞLU

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
SİMGE VE KISALTMALAR	V-VI
ÖZET	VII-VIII
ABSTRACT	VIII-IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2. 1. Subakut Sklerozan Panensefalit	1
2. 1. 1. Tanım	1-2
2. 1. 2. Epidemiyoloji	2-3
2. 1. 3. Patogenez	3-6
2. 1. 4 Patoloji	7-8
2. 1. 5. Klinik Bulgular	8-10
2. 1. 6. Tanı	10
2. 1. 6. 1. Beyin Omurilik Sıvısı	13
2. 1. 6. 2. EEG	14-16
2. 1. 6. 3. Görüntüleme Yöntemleri	16
2. 1. 6. 3. 1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)	16
2. 1. 6. 3. 2. Manyetik Rezonans (MR)	16-18
2. 1. 6. 4. Beyin Biyopsisi	19
2. 1. 7. Erişkin Dönemde SSPE	19
2. 1. 8. Gebelikte SSPE	19-20
2. 1. 9. Tedavi	20-23
2. 1. 10 Prognoz	23
2. 2. Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite	24
2. 2. 1. Serbest Oksijen Radikalleri	24
2. 2. 1. 1 Süperoksit Radikali	25
2. 2. 1. 2 Hidrojen Peroksit	25

2. 2. 1. 3 Hidroksil Radikali	25-26
2. 2. 1. 4 Singlet Oksijen	26
2. 2. 2 Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri	26
2. 2. 2. 1. Membranların Lipid Peroksidasyonu	27
2. 2. 2. 2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu	28
2. 2. 2. 3. Karbonhidratlara Etkileri	28
2. 2. 2. 4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları	28-29
2. 2. 3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları	30
2. 2. 3. 1. Antioksidan Sistemler	30
2. 2. 3. 1. 1. Enzimatik Antioksidanlar	31-32
2. 2. 3. 1. 2 Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri	33-34
2. 2. 4. Total Antioksidan Kapasite	34-35
2. 2. 5 SSPE ve Oksidatif Stres	35
2. 2. 6. SSPE ve DNA Hasarı	35
3. MATERYAL VE METOD	35
3. 1. Gascon Evrelemesi	36-37
3. 2. Nörolojik Dizabilite İndeksi	37-39
3. 3. Örneklerin hazırlanması ve ölçümler	39
3. 4. Mononükleer Lökositlerin Seperasyonu	39
3. 5. Comet Assay (alkali mononükleer hücre elektroforezi) Yöntemi ile	39-42
DNA Hasar Tayini (mDNA hasarı)	
3. 6. Total Antioksidan Kapasite (TAK)	42
3. 7. Total Oksidant Seviye (TOS)	43
3. 8. Oksidatif Stres indeksi (OSİ)	43
3. 9. Yapılan istatistiksel Analizler	43
4. BULGULAR	43-50
5. TARTIŞMA	51-58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59-75

TABLolar LİSTESİ	Sayfa No
Tablo 1. Jabbour ve ark.'nın SSPE klinik evrelemesi	11
Tablo 2. Risk ve Haddad'ın SSPE tanı kriterleri	11-12
Tablo 3. SSPE ile ayırıcı tanıda bulunması gereken nörodejeneratif miyoklonik durumlar	12-13
Tablo 4. Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri	36
Tablo 5. SSPE ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve BMI değerleri dağılımı	44
Tablo 6. SSPE hastalarının klinik özellikleri	44
Tablo 7. SSPE hastalarının ve kontrol grubunun DNA hasarı ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 8. SSPE hastalarının DNA hasarı, oksidan-antioksidan sistem ve NDI skorlarına ait korelasyon değerleri	48

ŞEKİLLER LİSTESİ	Sayfa No
Şekil 1. Kızamık virüsünün yapısı	4
Şekil 2A. İntranöronal viral inklüzyon	7
Şekil 2B. Oligodendroglia hücresinde intranükleer viral inklüzyon	7
Şekil 3. SSPE'de görülen tipik EEG kayıt örneği	14
Şekil 4. DNA'daki farklı derecedeki hasarların elektroforez migrasyonu sonucu fleuresan mikroskop altındaki görüntüleri	42
Şekil 5. SSPE hastalarının ve kontrol grubunun DNA hasarı düzeyleri	46
Şekil 6. SSPE hastalarının ve kontrol grubunun TOS düzeyleri	46
Şekil 7. SSPE hastalarının ve kontrol grubunun TAK düzeyleri	47
Şekil 8. SSPE hastalarının ve kontrol grubunun OSİ düzeyleri	47
Şekil 9. SSPE vakalarının NDI skoru ile DNA hasarı arasındaki korelasyon grafiği	49
Şekil 10. SSPE vakalarının NDI skoru ile TOS arasındaki korelasyon grafiği	49
Şekil 11. SSPE vakalarının NDI skoru ile TAK arasındaki korelasyon grafiği	50
Şekil 12. SSPE vakalarının NDI skoru ile OSİ arasındaki korelasyon grafiği	50

SİMGE VE KISALTMALAR

- AU: Arbitrary Unit
Ark: Arkadaşları
BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
Bcl-2: B cell leukemia-2
BMI: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
CAT: Katalaz
Ca: Kalsiyum
CMV: Sitomegalovirüs
Cu: Bakır
DNA: Deoksiribonükleik asit
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EDTA: Etilen diamin tetraasetik asit
EEG: Elektroensefalografi
ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Fe: Demir
GPx: Glutasyon Peroksidaz
GSH: Glutasyon
GST: Glutasyon Transferaz
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
HIV: Human Immundeficiency Virus
H-MRS: Proton MR Spektroskopisi
HOCl: Hipoklorid
HO₂: Perhidroksil radikali
HSV: Herpes Simplex Virüs
HTLV-1: Human T Lenfosit Virüs-1
IFA: İmmün Floresan Antikor
IFN: İnterferon
IG: İmmünglobulin
IL: İnterlökin
iNOS: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz

ISP: İsoiprinosin
IVIG: İntrevenöz İmmünglobulin
LMP: Low melting point
MDA: Malonil dialdehit.
MR: Manyetik Rezonans
mRNA :Messenger ribonükleik asit
MSS: Merkezi Sinir Sistemi
NAA: N Asetil Aspartat
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NDI :Nörolojik Dizabilite İndeksi
NK: Natürel Killer Cell (Doğal Öldürücü Hücre)
NOS: Nitrik Oksit Sentetaz
NO: Nitrik oksit
O₂⁻: Süperoksit radikali
OH: Hidroksil radikali
OSİ: Oksidatif Stres İndeksi
PCR: Polimerase Change Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
PPD: Pürifiye protein derivesi
RCOO: Organik Peroksit
RNA: Ribonükleik asit.
RO: Alfoksil
ROO: Peroksil
ROS: Reaktif Oxygen Species
SD: Standart Deviasyon
SOD: Süperoksit dismutaz
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SSPE: Subakut Sklerozan Panensefalit
TAK :Total Antioksidan Kapasite
Th: T helper
TOS : Total Oksidan Seviye
UNICEF: The United Nations Children's Fund (UNICEF)
Vit: Vitamin

ÖZET

SSPE'Lİ ÇOCUKLARDA OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM VE LENFOSİT DNA HASARI

SSPE; sıklıkla çocuk ve genç erişkinleri etkileyen defektif kızamık virüsünün persistan enfeksiyonun sebep olduğu kronik progresif bir ensefalopati durumudur. Oksidatif stres; kardiyovasküler hastalıkla, kanser ve enfeksiyöz hastalıklarda olduğu gibi SSPE gibi nörolojik hastalıklarda da son dönemde araştırılmaktadır. Oksidatif stres, pro-oksidanların yapımı ve nötralizasyonu arasındaki dengesizlik sonucu oluşur. Pro-oksidan / antioksidan dengede bozulma hücrel yapılarında oksidatif strese ve DNA hasarına neden olabilir.

Bu çalışmada SSPE'li çocuklarda oksidan / antioksidan sistem ve DNA hasarı oluşumunu değerlendirmek amaçlandı. Aynı zamanda saptanan değişikliklerin klinik evre ile ilişkisi araştırıldı. Yaş ortalaması $10,27 \pm 1,4$ arasında değişen 35 SSPE'li vaka hasta grubumuzu oluşturdu. Yakın yaş ve cinsiyette 34 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. DNA hasarı Comet assay yöntemi ile, total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAK) ise Erel yöntemi ile çalışıldı.

Hasta grubumuzda , DNA hasarı $15,3 \pm 9,9$ AU, TOS düzeyi $32,7 \pm 16,8$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $0,86 \pm 0,13$ ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$), oksidatif stress indeksi (OSİ) düzeyi $4,0 \pm 2,5$ AU olarak saptandı. Kontrol grubunda, DNA hasarı $1,8 \pm 1,7$ AU, TOS düzeyi $12,9 \pm 3,5$ ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L), TAK düzeyi $1,00 \pm 0,11$ ($\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$), OSİ düzeyi $1,3 \pm 0,38$ olarak saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SSPE'li hastalarda DNA hasarının artmış olduğu saptandı ($P < 0,001$). Oksidan-antioksidan sistem değerlendirildiğinde hasta grubunda TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı, TAK düzeyinin ise azaldığı saptandı (sırasıyla $P < 0,001$; $P < 0,001$; $P < 0,001$). SSPE hastalarında klinik evre ile sırasıyla DNA hasarı, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon; TAK ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. Yine DNA hasarı ile TAK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon, DNA hasarı ile TOS ve OSİ arasında pozitif korelasyon saptandı.

Sonuç olarak; SSPE hastalarında oksidatif stress ve DNA hasarının beraber artmış olduğu izlendi. Doğal veya sentetik antioksidanların kullanımını SSPE hastalarında oksidatif stress ve DNA hasarının azaltılması konusunda yardımcı olabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: SSPE, Oksidan-Antioksidan Sistem, DNA Hasarı.

ABSTRACT
OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM AND LYMPHOCYTE DNA DAMAGE
IN CHILDREN WITH SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS

SSPE is a chronic, progressive encephalitis that affects primarily children and young adults, caused by a persistent infection of defective measles virus. Oxidative stress is recently being investigated in children with SSPE as well as in cardiovascular diseases, cancer and infectious diseases. Oxidative stress develops as a result of imbalance between formation and neutralisation of pro-oxidants. Pro-oxidants / antioxidant equilibrium disorders may cause oxidative stress and DNA damage in cellular structures.

The aim of this study was to detect and correlate clinical stage with the oxidant / antioxidant status and DNA damage in children with subacute sclerosing panencephalitis. The patient group was constituted from 35 patients with SSPE whose mean age was $10,27 \pm 1,4$ years. 34 sex and age-close healthy children, served as control group. The damage of mononuclear DNA were assessed with comet assay method and total oxidant status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) measurement by using Erel's methods.

In the SSPE patients, mean DNA damage level was $15,3 \pm 9,9$ AU, TOS level was $32,7 \pm 16,8$ ($\mu\text{mol Eqv./L}$), TAC level was $0,86 \pm 0,13$ ($\text{mmol Trolox Eqv./L}$), oxidative stress index (OSI) level was $4,0 \pm 2,5$ AU detected. In control group, DNA damage level was $1,8 \pm 1,7$ AU, TOS level was $12,9 \pm 3,5$ ($\mu\text{mol Eqv./L}$), TAC level was $1,00 \pm 0,11$, OSI level was $1,3 \pm 0,38$ detected. When compared to control group, DNA damage was detected to be increased in SSPE patients ($P < 0,001$). When oxidant-antioxidant system were evaluated, while TOS, OSI level were significantly increased, TAC levels were decreased in SSPE patients compared to control group ($P < 0,001$; $P < 0,001$; $P < 0,001$ respectively). There was a significant positive correlation between clinical stage and DNA damage, TOS and OSI levels; however a negative correlation was observed between clinical stage and TAC levels in SSPE patients. There was a statistically significant positive correlation between DNA damage and TAC levels; however a negative correlation was observed between DNA damage and TOS, OSI levels.

In conclusion; there were increased oxidative stress and DNA damage present in patients with SSPE. The use of natural or synthetic antioxidants can be very helpful in the

clinical practice and in decrease of the antioxidant stress and DNA damage of patients with SSPE.

Key words: Subacute Sclerosing Panencephalitis, Oxidant-Antioxidant System, DNA Damage.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), çocukluk çağında görülen santral sinir sisteminin defektif kızamık virüsü ile oluşan nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalıdır. Kızamık enfeksiyonundan yıllar sonra ortaya çıkan hastalığın patogenezi henüz tam net değildir. Bazen atipik bulgularla başlayabilen hastalık daha sıklıkla davranış değişiklikleri, miyoklonus, mental kötüleşme, ekstrapiramidal disfonksiyon, görme bozukluğu ile seyreder. SSPE tanısı klinik bulgular, beyin omurilik sıvısı (BOS)'ta artmış kızamık antikoları ve karakteristik elektroensefalografi (EEG) bulguları ile konulur. Hastalığın kesin tedavisi olmamakla beraber günümüzde bir antiviral ve immünmodülatör olan isoprinosin kullanılmaktadır. İnterferon beta, interferon alfa, ribavirin, karbamazepin, intravenöz immünglobulin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Hastalık genelde birkaç yıl içinde ölümle sonuçlanır (1-5).

Bu çalışmanın amacı, SSPE tanısı alan vakalarda oksidan-antioksidan sistemin ve mononükleer lökosit DNA hasarının etkisini ve bunun klinik skorlara göre ilişkisini yorumlayarak hastalık hakkında yeni bilgilere ulaşmaktır.

Literatürde nörodejeneratif hastalık ile oksidatif stres ilişkisi gösterilmiş olmasına rağmen DNA hasarı ile ilişki henüz gösterilememiştir (8-10). Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olacaktır. Bu çalışma ile SSPE'li hastalarda oksidatif stres ve mononükleer lökosit DNA hasarını ve bunların klinik evre ile ilişkisini göstermeyi, elde edilen bulguları yorumlayarak hastalık hakkında yeni bilgilere ulaşmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Subakut Sklerozan Panensefalit

2.1.1. Tanım

SSPE defektif kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici ve fatal seyirli bir yavaş virüs hastalığıdır. Hastalarda sıklıkla miyoklonik nöbetler ve kişilik değişiklikler ile başlayarak ortalama 1-3 yılda ölüme yol açan klinik bir tablo görülür. SSPE ile kızamık görülme sıklığı paralellik gösterir (52,121,163).

İlk olarak Dawson (5) 1933 yılında ilerleyici mental durum ve istemsiz hareketleri olan, beyin biyopsisinde gri cevherde nöronal inklüzyon cisimcikleri bulunan bir vakayı "Subakut İnküzyon Cisimciği Ensefaliti" olarak tanımlamıştır. 1939 yılında ise Pette ve Doring (6) benzer kliniklere sahip vakalarda patolojik olarak beyaz ve gri cevher lezyonlarını tespit etmiş ve bu vakaları "Nodüler Panensefalit" diye tanımlamışlardır. 1945 yılında ise beyaz cevherde daha hakim olan bu vakaları Van Bogaert (12) "Subakut Sklerozan Lokoensefalit" şeklinde tanımlamıştır. İlk kez 1960 yılında Greenfield (22) tarafından kızamık virüsünün beyaz ve gri cevherde yaptığı persistan enfeksiyonunu tanımlamak için SSPE terimi kullanılmıştır. 1965 yılında Boutteille ve ark. (11) tarafından elektron mikroskobu ile beyindeki inklüzyon cisimciklerinin kızamık virüsüne ait olduğu gösterilmiştir. 1969 yılında Horta-Barbosa ve ark. (13) bir hastanın beyninden virüsü izole etmişlerdir.

SSPE'de kızamık virüsünün patogenezdaki rolü tam olarak bilinmemektedir (36,117). Yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının beyin dokusunda defektif kızamık virüsü izole edilmiştir (164). Kızamık virüsünün yapısal proteinlerini kodlayan viral genlerdeki değişikliğin persistan merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (164,165).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünyada her yıl yaklaşık 30.000.000 yeni vaka ve 800.000 ölüme yol açan kızamık enfeksiyonu halen önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (40). SSPE, 2005 yılı kayıtlarına göre Kanada'da 0,06/1.000.000, Hindistan'da 21/1.000.000, Papua Yeni Gine'de

yaptıkları çalışmada 9-11. aylarda aşılanmış 31 çocukta aşı sonrası seropozitiflik %61,3 olarak saptanmıştır. Aşı başarısızlığının sebepleri kızamık virüsünün genetik değişikliği veya hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de olabilir. Canlı aşının kızamık enfeksiyonu yaptığına dair kanıt bulunmamaktadır (22). Aşılama kızamık enfeksiyonundan ve SSPE'den korunmada en önemli araçtır (32).

2.1.3. Patogenez

Kızamık virüsü Paramiksovirus ailesinin Morbilivirüs alt grubuna ait 100-250 nm çapında düşük ısıya dayanıklı zarflı bir RNA virüsüdür (23). Dış zarı lipid ve protein içerdiği için kimyasal maddeler ve ultraviyole ile kısa sürede etkinliğini kaybeder (24,25). Kızamık virüsünün yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kızamık virüsünün yapısı (31).

SSPE hastalığının patogenezini henüz net değildir (36,117). SSPE'ye bağlı MSS enfeksiyonu gelişiminde mutant kızamık virüsünün rol aldığı gösterilmiştir. Matriks proteinindeki glikoprotein ve hemagglutinin değişiklikleri sonucu oluşan mutant virüs beyin dokusunda enfeksiyona yol açar (40,200). Ayrıca hastalarda kızamık virüsü ile karşılaşmadan önce antikor ile karşılaşmış olmanın rolü olduğu da belirtilmektedir. 2 yaşın altında kızamık enfeksiyonu geçirenler (henüz anneden gelen antikorların var olduğu dönem), erken

aşılana ve enfeksiyon sırasında immünoglobulin yapılan çocuklarda SSPE daha sık görülür (200).

Mutant virus MSS'de öncelikle nöronları infekte eder. Hastalığın yayılımı transnöronal ve aksonal yolla olur. Bu hastalarda demiyelinizasyonla beraber aksonal enfeksiyonun eşlik ettiği oligodendrosit enfeksiyonu gözlenir (48).

Etkilenen kortekste enfekte nöronların fagositozuna bağlı olarak nöron kaybı gerçekleşir. Hastalığın klinik seyrine paralel olarak beyin dokusunda atrofi ve etkilenen beyaz cevher alanlarında gliozis oluşur. Gri cevherin tutuluşuna beyaz cevher tutulumu eşlik eder ve oligodendroglialarda sekonder demiyelinizasyon oluşur. Etkilenen beyin dokusunda perivasküler lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu orta yoğunlukta olarak gözlenir. Gri ve beyaz cevherde belirgin mikrogial hücre artışı mevcut olup süreç ilerledikçe reaktif astrogliaz giderek artar. Özetle, nöronal ve glial viral hücre inklüzyonları, subakut inflamatuvar değişiklikler, subakut demiyelinizasyon ve gliozis, hastalığın karakteristik histopatolojik bulgularıdır. Aydın ve ark. (124) 2009 yılında 17 SSPE hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada frontotemporal bölgedeki kortikal gri cevher hacminde belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir fakat gri cevher tutulumu ile semptomların süresi ve NDI skorları arasında bir korelasyon bulmamışlardır.

SSPE hastalarında immün yanıtın yetersiz olduğunu gösteren birçok yayın vardır (35,37-39). Hastaların BOS'unda interferon seviyesinin düşük, IL-10 ve IL-12 seviyesinin yüksek saptanması SSPE'de Th 1 yanıtının yetersiz olduğunu gösterir (38). SSPE hastalarında PPD ve kızamık aşısına karşı IL-12 salgılanmasının yetersiz olması bu hastalarda defektif Th 1 yanıt olduğunu gösterir (38). Direskeneli ve ark. (39)'nın yaptığı bir çalışmada SSPE'li hastaların BOS ve serumunda aynı anda artan IL-12 düzeylerinin azalmış Th 1 tipindeki immün yanıtına yol açtığını düşündürmektedir. Aynı çalışmada SSPE hastalarında artmış olan IL-10 düzeyinin Th 2 hücre aktivasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (37-39). Ichiyama ve ark. (35)'nin 23 SSPE hastasının serum ve BOS'unda artmış IL-6 ve IL-10 düzeyini saptaması ve bunları hastalardaki ateş ve miyoklonilerle ilişkilendirdiği görülmüştür.

Bazı çocukların kızamık enfeksiyonu geçirdikten sonra SSPE olması ve diğerlerinin olmaması SSPE'nin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (36). Taşdemir ve ark. (36)'nin yaptığı bir çalışmada SSPE hastalarında saptanan DD genotipinin ve D allelinin kontrol grubunda saptanmadığı görülmüştür. Güngör ve ark. (117) ise yaptıkları bir çalışmada erken başlangıçlı ve hızlı gidişe sahip SSPE hastalarında, enfeksiyöz ve nörolojik

bir hastalık olan Borna Hastalığı virüsüne karşı yüksek titrede antikor olduğunu saptamışlardır. Bu bulgunun hastalığın klinik gidişine ve doku hasarına yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Jin ve ark. (40)'nın yaptığı bir çalışmada ise 11 vakalık bir seride virüslerin M genlerinde hipermutasyona eğilim ve bu olguların beşinde erken sonlanma kodonunun varlığı saptanmıştır. Persistan kızamık virüs çalışmalarında H ve N genlerinin yüksek oranda korunduğu tespit edilmiştir. Kızamık virüsü ile infekte olan hastalarda 1960 ve 1970 yılları arasında D 1 genotipi, 1980'li yıllarda D 7 genotipi, 1990'li yıllarda D 6 genotipi saptanmıştır. Bu tarihsel veriler, aşı türlerinin SSPE ile ilişkili olduğu görüşünü desteklememekle birlikte kızamık epidemiyolojisi, SSPE patogenezi ve evrimi ile ilgili ilerki çalışmalar için değerli bilgiler vermektedir. Papua Yeni Gine'de yapılan bir genetik çalışmada kızamık virüs stoplazmik deoksiribonükleik asit (cDNA)'nın bir diğeriyle çok ilişkili olduğunu ve bunda D 3 genotipinin etkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada "Polimerase Change Reaction" (PCR) ile kızamık virüs genomu pozitif tespit edilen iki SSPE hastasının iki kez aşılandığı ve yine de kızamık geçirdiği tespit edilmiştir. Bu da aşının SSPE ile ilişkisinin olmadığını göstermektedir (40).

Kızamık virüsü en az 6 temel proteini (P,L,N,M,H,F) kodlar. Akut kızamık enfeksiyonunda N ve H genlerinde, SSPE ile ilgili durumlarda ise sıklıkla M, N ve H genlerinde mutasyon olur. Bunlardan özellikle M proteininde oluşan mutasyonların virüsün hücre içinde uzun bir süre sessiz kalmasına yol açtığı ve bilinmeyen bir sebeple de yıllar sonra reaktif olarak SSPE patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda SSPE gelişiminde bu mutasyonun yanı sıra konağa özgül reseptör değişikliklerinin, genetik faktörlerin ve beslenme durumunun da etkili olduğu öne sürülmüştür. Bu proteinlerden Tip II transmembran H proteini kızamık virüsünün CD 46 yüzey proteinine bağlanmasını sağlar ve bunun yanında füzyon için kofaktör olarak rol oynar (23-25).

Anlar ve ark. (139) yaptıkları bir çalışmada SSPE hastalarında kızamık virüsü dışında Herpes simpleks virüs (HSV), Sitomegalovirüs (CMV), "Human T lymphocyte virus 1" (HTLV1) gibi diğer viral ajanları da tespit etmişlerdir. Birden fazla virüste PCR pozitifliğini kontrol grubuna göre yüksek bulmuş ve PCR pozitifliğinin beş yaşından büyük hastalarda daha yüksek oranda olduğunu tespit etmişlerdir.

Shimizu ve ark. (133) yaptıkları bir çalışmada SSPE hastalarının BOS sıvısında yüksek oranda Anti-CD 9 düzeyi saptamışlardır. Anti-CD 9 antikor seviyesinin beyin atrofisinde çok yükseldiği ve bunun nöronal bozukluğa yol açan inflamasyon nedeniyle olduğu düşünülmektedir. BOS'ta anti-CD 9 antikor seviyesinin yükselmesinin beyin hasarından ziyade beyin atrofisi ile beraber olduğu düşünülmüştür.

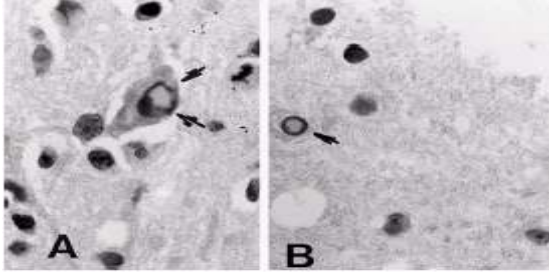
Ichiyama ve ark. (113) yaptıkları bir çalışmada beyindeki inflamasyonu ve hasarı gösteren metaloproteinaz-9 düzeyini SSPE vakalarının BOS'unda normalden yüksek bulmuşlardır.

MSS'de apoptozisin viral enfeksiyon yoluyla veya sitokin aracılı yanıt ile beyinde nöronal hücre ölümüne yol açarak SSPE patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (41,181). Kızamık virüsü dendritik hücrelerde ve T-lenfositlerde apoptozis yol açar. SSPE hastalarındaki apoptozis akut kızamık enfeksiyonundaki apoptozis veya diğer persistan viral enfeksiyonlardaki apoptozis ile aynı olup olmadığı bilinmemektedir (23,41,43). Anlar ve ark. (41) 19 SSPE hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada beyin biyopsilerinde apoptozis doku hasarına yol açan DNA fragmanlarını ve bcl-2'yi göstermişlerdir. Çoğu viral ajanlar bcl-2 üzerinden konak hücre ölümüne yol açarlar. Reaktif astrositlerde DNA fragmanları bulunmasına rağmen güçlü bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır (41-43). Nöron kaybı, glial değişiklikler ve inflamatuvar reaksiyonlar SSPE'de etkin rol oynar. SSPE'nin yavaş progresyonunda bu apoptotik nöronlar etkilidir. Oligodendrogial DNA fragmanları yönünden zengindir fakat demiyelinizasyon ile korelasyon göstermez. Bu gösteriyor ki demiyelinizasyon SSPE'deki diğer mekanizmalarla veya oligodendroglia kaybıyla görülebilir (41).

2.1.4. Patoloji

SSPE hastalarının beyin biyopsileri incelendiğinde nöronlarda yaygın dejenerasyon ve kortikal yapılarda bozulma dikkati çeker. Beynin en çok etkilenen bölgesi parieto-okspital bölge olup sonra serebral hemisferlerin anterior bölgesi, subkortikal yapılar, beyin sapı ve spinal kord tutulumu da görülür (203). SSPE hastalarının erken evrelerinde yapılan beyin biyopsilerinde ise beyaz cevher, meninksler ile kortikal ve subkortikal beyin parankiminde inflamasyon görülür. Bu bölgelerdeki hasar sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler ödem, lenfositik ve plazma hücre infiltrasyonu ve

demyelinizasyon şeklindedir (48). Nöron ve glial hücrelerin hem nükleus hemde stoplazmasında inklüzyon cisimcikleri görülür. Hastalığın erken evrelerinde nöron ve oligodendroglialarda eozinofilik hücreler olan Cowdry A inklüzyon cisimcikleri, beyin sapında ise Cowdry B cisimcikleri görülür. Hastalığın geç evrelerinde ise tipik inflamasyon alanlarını ve inklüzyon cisimcikleri görülmeyebilir (48).



Şekil 2. A) İntranöronal viral inklüzyon (okla işaretli) (H+E x 1000);

B) Oligodendroglia hücresinde intranükleer viral inklüzyon okla işaretli) (H+E x 1000) (112).

Akut kızamık ensefalitinde T lenfositlerin, yavaş seyirli vakalarda ise B lenfositlerin baskın olduğu görülmüştür (139). Anlar ve ark. (46) bir çalışmalarında akut cevapta hızlı progresyon gösteren vakalarda CD4+ varlığını bildirmişlerdir. Hoffman ve ark. (143) çalışmalarında 6 SSPE hastasında CD4+ baskınlığını ve Nagano ve ark. (45) ise 3 SSPE hastasında CD4+ veya CD4+ ve CD8+ hücrelerin baskın olduğunu bildirmişlerdir.

SSPE hastalarında inflamasyon derecesi ile kızamık antijeninin hücresel dağılımı arasında bir korelasyon yoktur. Bazı çalışmalarda astrosit ve mikroglialarda, bazı çalışmalarda ise nöron ve oligodendroglialarda antijen pozitifliği saptanmıştır. Kronik SSPE vakalarında viral RNA ve antijen her zaman birlikte bulunmadığından dolayı biyopsi örneklerinde viral genom ya da antijenin yokluğu SSPE tanısını dışlamaz (47,48).

2.1.5. Klinik Bulgular

SSPE sıklıkla çocukluk yaş grubu hastalığı olarak bilinir. Başlangıç semptomları genelde siliktir ve sadece entellektüel kötüleşme ve davranış değişikliklerini içerir. Bu değişiklikler bazen ebeveyn veya öğretmen tarafından tespit edilebilir (52).

İnkübasyon periyodu kızamık tablosu ile hastalık süreci arasında ortalama 6-9 yıllık latent bir süreyi kapsar (138,144). Kızamık infeksiyonunu bir yaşından önce geçiren

çocuklarda hastalık daha erken görülebilmekte ve latent dönem daha kısa olabilmektedir. Bunun sebebi MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi olabilir (120). Türkiye SSPE Kayıt Merkezi'nin 1975-1999 yılları arasındaki verilerine göre kızamık yaşının 29 aydan 20 aya ve SSPE yaşının da 13 yıldan 7,6 yıla düştüğü bildirilmiştir (140). SSPE'nin bütün evrelerinde en sık görülen klinik bulgu miyoklonilerdir. Miyoklonik hareketler baştan başlayıp, gövde ve sonra ekstremitelere yayılır. Miyoklonik hareketler bilinç durumundan bağımsızdır. Uyarı ile artabilir veya uyku sırasında kaybolabilir. Musküler kontraksiyonları 1-2 sn süren gevşeme fazı izler. Miyokloniler düşme, periyodik baş düşmeleri ve yürümede zorluk şeklinde görülebilir. Hastalığın başlarında belirgin olmayan miyokloniler, hasta ayakta durduğunda veya kollarını öne uzattığında ortaya çıkabilir. Miyoklonilere sıklıkla göz kırpması ve yüz kaslarında kasılma eşlik eder. Hastalığın ileri dönemlerinde piramidal ve ekstrapiramidal bulgular, jeneralize veya fokal nöbetler, ataksi, distoni, diskinezi gibi hareketler görülebilir (52).

Saf oftalmolojik bulgular yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında çocuklardan daha sık görülür (29). Park ve ark. (49) korioretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünen birçok filemantöz, mikrotübüler intranükleer viral inklüzyon cisimciği tanımlanmıştır. Serdaroğlu ve ark. (50) ilk bulgusu maküler retinit olan SSPE tanılı 17 ve 14 yaşında iki erkek hastayı bildirmişlerdir. Görme ile ilgili bulgular genelde nörolojik bulgularla aynı zamanda, bazen de nörolojik bulgulardan yıllar önce ortaya çıkabilir. SSPE'nin klinik evreleri ile oftalmolojik bulgular arasındaki ilişki bilinmemektedir (204).

SSPE yetişkinlerde ilerleyici ve ölümcül seyretmesine rağmen spontan remisyon oranı da çocuklardakinden daha yüksek bulunmuştur (74). Literatürde yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında parsiyel spontan remisyon oranının %27 olduğu bildirilmektedir (30).

Hastalığın ileri evrelerinde tetraparezi gelişip spastisite artarken, miyokloniler azalarak kaybolabilir (86). Hastalarda otonomik disfonksiyon da gelişebilir. Bu muhtemelen MSS tutulumuna bağlıdır. İleri aşamalarda barsak ve mesane disfonksiyonu, aşırı terleme gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir (145).

İlerleyici duyuşsal bozukluk gelişen hastalarda komaya gidiş ve bitkisel hayat kaçınılmazdır. Deserebre ve dekortike rijidite oluşur ve nefes alıp verme düzensizleşir. Bu aşamada hastalar sıklıkla hiperpreksi, kardiovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluk nedeniyle kaybedilir (52).

SSPE gebelikte görülebilir ve hızla ilerleyebilir. Hastaların klinik tablosu eklampsiye benzer. Bu hastalarda miyoklonus belirgin olmayabilir. Gebelikte kortikal körlük SSPE'nin en sık görülen bulgusudur (34).

Gebelik esnasında geçirilen kızamık infeksiyonları prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek ve kalp-göz malformasyonlarına yol açabilir (42). Konjenital kızamık infeksiyonuna bağlı SSPE nadir de olsa görülebilir (137). Dasopoulou ve ark. (32) annesi gebelik sırasında kızamık geçiren ve 14 aylık iken SSPE tanısı alan bir vakayı bildirmişlerdir. Cruzado ve ark. (42) annesi doğum sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE'li bir kız çocuğunu bildirmişlerdir. Bu hastada kızamık infeksiyonunun klinik belirtileri görülmemesine rağmen hastanın doğumdan birkaç gün önce maternal viremi fazında infekte olduğu düşünülmüştür. Bu hastada yayılımın hematojen yolla olduğu, hastanın nöronal ve immün sisteminin immatür olmasının yayılımı kolaylaştırdığı düşünülmüştür (42). Neonatal dönemde kızamık infeksiyonu nadir görülür. Sawaishi ve ark. (134) 17 günlük iken kızamık infeksiyonu geçiren ve 3,5 yaşında SSPE olan bir hastayı bildirmişlerdir. Yukarıda bahsedilen 3 vakada MSS'de virüsün yayılmasının nedenleri maternal antikor yokluğu, immatür immün sistem ve kızamık immünooglobulinin zamanında verilmeyişi olabilir (32,42). Postnatal birkaç haftalık hayvanlara kızamık virüsünü de kapsayan birkaç virüs aşılama çalışması yapılmıştır. Bu hayvan deneylerinde nörotropik virüsün virülansı sadece spesifik immün cevabın matürasyonuna bağlı değildir. Bu çalışmalar neonatal kızamık infeksiyonlu SSPE hastalarının değişik patofizyolojik sebebi olan spesifik bir grup olarak diğer geç kızamık virüs infeksiyonlu SSPE hastalarından ayrı sınıflandırılabilceğini göstermektedir (42,134).

Ailesel SSPE nadir görülür. Tuxhorn (57) ailesel SSPE vakası olarak iki kardeşi bildirmiştir. Birincisi 2 yıl önce kızamık geçiren 7 yaşında erkek hasta ve ikincisi kardeşinden 1 yıl sonra tanı alan 5 yaşında erkek hasta idi. SSPE gelişmiş ülkelerde standart kızamık aşılamalarından sonra az görüldüğü için bu vakalardan ilkinde başlangıçta tanı konulamamış ve gözden kaçmıştır. Bu çalışma bazı ailelerde kızamık virüsünün persistansını sağlayan spesifik virüs bağlanma reseptörü alt tipi olabileceğine dikkati çekmektedir (57).

SSPE'li hastalar ortalama 18 ay olmak üzere çoğu genellikle 1-3 yıl arasında yaşam süresi gösterir (135,137,138). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir ve akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar da vardır (42,51,122). Imai ve ark. (60) 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 (60). Akut fulminan SSPE'de hastalık tanıdan sonra 3 ay içinde ölüme yol açar hatta literatürde 4 hafta içinde kaybedilen olgular bile mevcuttur (61). Risk ve Haddad (61) hastaların yaklaşık %10'unun böyle bir seyir gösterdiğini belirtmiştir. Hızlı gidişli SSPE'de hastalığın farklı evreleri tanınmayabilir (61,122). Akut fulminan seyire yol açan mekanizmalar halen net değildir. Ancak hastalığın hızlı seyirinden sorumlu mekanizmalar erken yaşta kızamık geçirme, beraberindeki diğer virüslerle olan infeksiyonlar, viral virülans ve bozulmuş konak immünitesi olarak düşünülmektedir (2,52,74,122).

2.1.6. Tanı

Erken aşamalarda hastalarda sadece hafif davranış değişiklikleri görüldüğünde tanı gecikebilir ve hatta bazı hastalara gereksiz tetkik ve tedaviler uygulanabilir. Miyoklonilerin varlığı uyarıcı olmalıdır (165).

Son yıllarda atipik bulgularla seyreden SSPE vakaları daha sık bildirilmektedir. Bu durumda da tanı gözden kaçabilir (4,120). Yapıcı (53), Balint Sendromu ile uyumlu klinik bulguları olan 15 yaşında bir SSPE hastasını bildirmiştir. Hastanın myoklonustan 7 ay önce görme ile ilgili şikayetleri başlamış olup MR'ında bilateral asimetric parieto-okspital lezyonlar tespit edilmiştir (53). Balint Sendromu vizüel agnozi, okülomotor apraksia ve optik ataksi ile karakterize olup bilateral oksipital veya oksipito-parietal lezyonlu hastalarda nadir olarak görülmektedir.

SSPE'nin klinik evrelemesi Jabbour ve ark. (43) (Tablo 1) ile Risk ve Haddad (61) (Tablo 2) tarafından yapılmıştır. Hastalar Jabbour ve ark.'nın sınıflandırmasına göre dört, Risk ve Haddad'ın sınıflandırmasına göre ise beş evreye ayrılmıştır (43,61). Risk ve Haddad'ın sınıflandırmasında her evre için olağan bir süre mevcut olup evre I birkaç hafta, evre II 1 ay-1 yıl, evre III 3-18 ay ve evre IV ise 1-6 yıl olarak bildirilmektedir (138).

Tablo 1. Jabbour ve ark.'nın SSPE Klinik Evrelemesi (43)

Evre I: Serebral bulgular (mental, davranışsal), iritabilite, letarji, unutkanlık, konuşmada gerileme, heceleri karıştırma

Evre II: Konvülziyon, motor bulgular; (başın, ekstremitelerin ve gövdenin myoklonik hareketleri, gövde ve ekstremitelerin koordinasyon bozuklukları, diskinezi, koreoatetoid postürler, tremorlar)

Evre III: Koma, opistotonus, uyarılara cevapsızlık, ekstansör hipertonus, deserebre rijidite, düzensiz solunum

Evre IV: Serebral korteks fonksiyon kaybı, miyoklonus, anlamsız gülme ve ağlamalar, anlamsız göz hareketleri, alt ve üst ekstremitelerin fleksiyonu, hipotoni, başın bir tarafa düşmesi, ekstremitelerde gürültüyle ortaya çıkan miyoklonus

Tablo 2. Risk ve Haddad'ın SSPE Klinik Evrelemesi (61)

Stage 0: Belirgin olmayan psiko-entellektüel değişiklikler

Stage I: Psiko-entellektüel değişikliklerde progresyon ve/veya nonspesifik nörolojik semptomların oluşması

Stage II: Tekrarlayan miyoklonusların stereotipik atakları

II (A): düşme atakları olmaksızın

II (B): düşme atakları ile birlikte

II (C): yatağa bağımlı durumda

Stage III: Vejetatif durum

III (A): amaçsız ama spontan hareketler

III (B): ağrılı uyarana karşı motor cevap vermesi

III (C): derin koma ve ölüm

Stage IV: iyileşme

IV (A): farklı şekillerde

IV (B). Önemli

Stage V: Relaps

SSPE belirgin klinik bulgusu miyoklonus ve/veya ilerleyici nörolojik bozukluk olan başka nörodejeneratif hastalıklar ile karışabilir (52). SSPE'li hastalarda bazen lateralize nörolojik bulgular, parsiyel nöbetler veya papilla ödemi görülebilir. Bu bulgular yanlışlıkla intrakraniyal lezyonu düşündürülebilir (52). SSPE ile ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nörodejeneratif miyoklonik durumlar Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. SSPE ile ayırıcı tanıda bulunması gereken nörodejeneratif miyoklonik durumlar (52)

A. İlerleyici miyoklonik epilepsiler ile giden hastalıklar

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

B. İlerleyici miyoklonik ensefalopatiler ile giden klinik durumlar

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

C. İlerleyici miyoklonik ataksilerle seyreden durumlar

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

2.1.6.1. BOS

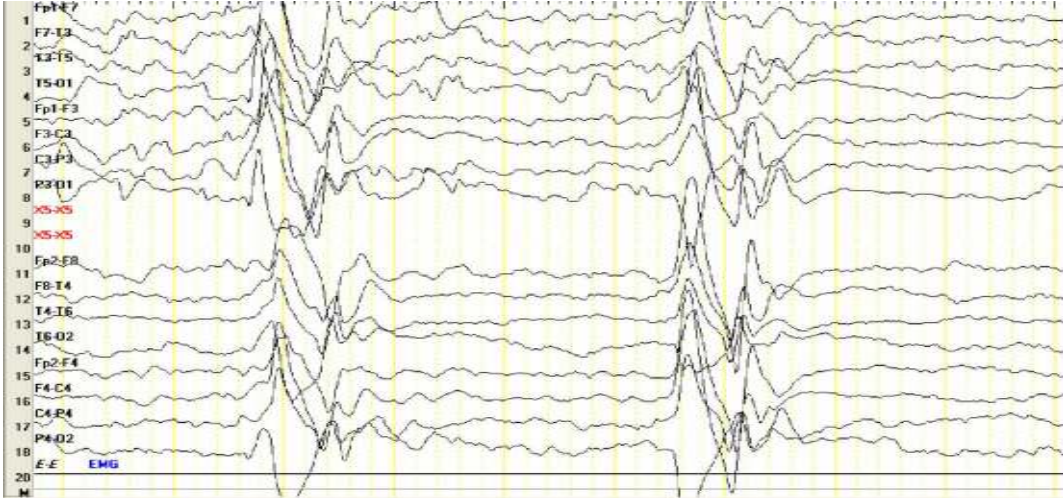
BOS incelemesinde normal veya hafif artmış protein konsantrasyonu ile artmış gammaglobulin seviyesi gözlenir. Normalde BOS Ig G konsantrasyonu 5-10 ugr/dl arasında iken SSPE'de intratekal Ig G sentezinin çok artmış olmasına bağlı olarak 54 ugr/dl'ye kadar yükselebilir (54,56). BOS incelemesi agar jel elektroforezi ya da izoelektrik fokus yoluyla yapılırsa genelde immünoglobulinlerin oligoklonal bandı gözlenir. Oligoklonal bant gammaglobulin artışını gösterdiği gibi MSS'de plazma hücrelerine farklılaşmış B hücresi klonlarının varlığını da gösterir (146). Lokal olarak sentez edilmiş BOS gammaglobulin seviyesi ya bir infeksiyonu ya da MSS'de başka bir inflamatuvar süreci gösterir.

SSPE hastalarında BOS'ta kızamık virüsüne karşı doğrudan oluşan IgG antikorlarının tespiti kesin tanı koydurucudur (147). Yükselen antikor titrelerinin serumda 1/256 ya da daha yüksek, BOS'ta ise 1/4 ve daha yüksek olması kızamık infeksiyonuna karşı intratekal antikor sentezlendiğinin bir göstergesidir. Antikor sentez indeksinin $\{(BOS \text{ kızamık IgG} / BOS \text{ total IgG}) / (Serum \text{ kızamık IgG} / Serum \text{ total IgG})\}$ 10'dan büyük olması SSPE için tanı koydurucudur(148). Kızamık IgG BOS / Kızamık IgG serum oranı normalde 1/200-1/500 iken bu oran SSPE'de 1/4-1/128 arasındadır. Serum BOS oranları diğer viral antikorlar ve albümin için normaldir, bu da kızamık antikorları miktarındaki artışın MSS'deki sentezden kaynaklandığını ve kan-beyin bariyerinin normal olduğunu gösterir (139). Bu ölçüm için kullanılan serolojik metodlar immün floresan antikor (IFA) metodu, kompleman fiksasyonu, hemaglutinasyon inhibisyonu, virüs nötralizasyonu ve "Enzyme Linked Immunosorbent Assay" (ELISA)'dir. Kızamık virüsüne spesifik IgM ve IgG'yi tespit etmede ELISA yüksek sentiviteye sahiptir (55).

SSPE'nin kesin tanısı BOS'taki kızamık virüsü genomunun tespiti ile mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı reverse transkripsiyonu PCR ile tespit edilebilir (52).

2.1.6.2. EEG

Hastalığın başlangıcında EEG normal veya hafif yavaşlama gösterebilir (52,59). 1949 yılında Radermecker EEG'deki karakteristik periyodik kompleksleri tanımlamıştır fakat ayrıntılı tanımlama 1971 yılında Gaches tarafından yapılmıştır (63). Tipik EEG bulguları sıklıkla kendini miyoklonik fazda gösterir ve hemen hemen tanısaldır. EEG'de bilateral, simetrik, senkronize, yüksek voltajlı (200-500mV), polifazik, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik komplekslerin görülmesi tipiktir (Şekil 3). Bu periyodik kompleksler 3-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve miyoklonik atımlarla aralarında birebir ilişki vardır (28,52,149).



Şekil 3. SSPE'de görülen tipik EEG kayıt örneği

Periyodik komplekslerin kaynağı halen bilinmemektedir. Anormal nöron eksitabilitesi, beyin sapı yapılarının "pacemaker" olarak davranmış olabileceği, talamusa komşu serebrumun subkortikal kısmından kaynaklanmış olabileceği gibi hipotezler öne sürülmektedir (150). Hastalığın ileri evrelerinde periyodik kompleksler arasındaki süre gittikçe kısalır (52).

Miyoklonik spazmların eşlik etmediği durumlarda 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 (52,63). Aydın ve ark. (62) EEG'de non-konvülfik status epileptikus olan, diazepamı yanıt vermeyen ve fenitoin verilmesinden sonra EEG'de tipik periyodik komplekslerin görüldüğü bir vakayı bildirmişlerdir. Diazepamı yanıt vermeyişinin nedeni hastada sekonder jeneralize non-konvülfik status epileptikusun varlığı olabilir. Sekonder non-konvülfik status epileptikusun ayırıcı tanısında kızamığın endemik olduğu yerlerde SSPE mutlaka akılda tutulmalıdır.

Yaqub (64) periyodik kompleksleri 3 tipe ayırmıştır. Tip I, periyodik dev delta dalgaları ile karakterizedir. Tip II kompleks patterni, hızlı aktivite olarak hızlı diken dalgaların araya girdiği periyodik dev delta dalgalarıyla karakterizedir. Periyodik komplekslerin bu patterninde EEG zemini genelde yavaştır. Tip III periyodik kompleks patterni ise dev delta dalgalarının araya girdiği uzun diken dalga deşarjlarıyla karakterizedir.

Yaşar erken tanıda atoni veya miyoklonus gibi zamanla ilişkili EEG periyodik komplekslerin tanımlanmasında video-split EEG monitorizasyonunun daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip III periyodik kompleksin kötü prognozla ve tip II periyodik kompleksin iyi prognozla ilişkili olduğunu bildirmiştir.

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

- Diken dalga ve yavaş diken dalgaları (149)
- Frontal ritmik delta aktivitesi, frontal bölgede fokal diken ve yavaş diken dalgaları (155)
- Periyodik generalize hızlı burst dalgalar (155)
- Pre-semptomatik dönemde multifokal paroksizmal yüksek amplitüdü yavaş dalgalar (151)
- Uykuda kayıt sırasında geçici anormal alfa dalgaları (152)
- Periyodik kompleksleri takiben yüksek amplitüdü generalize ritmik keskin dalgalar (153)
- Periyodik kompleksler öncesinde bisenkronize oksipital diken dalgalar (154)
- Her 2 sn'de bir 4 veya 5 keskin dalga içeren periyodik kompleksler, 1-4 sn supresyonun takip ettiği 4-7 sn'de bir keskin ve yavaş dalga içeren uzamış deşarjlar (150). 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 (150).

2.1.6.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri tanı için gerekli olmayıp ayırıcı tanı ve hastalığın gidişi hakkında bilgi verir. Manyetik rezonans (MR) günümüzde en duyarlı görüntüleme yöntemidir. SSPE lezyonlarının en sık görüldüğü alanlar periventriküler ve subkortikal beyaz cevherdir. Bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallozumda ise daha az tutulum gözlenir (66,68,156).

2.1.6.3.1. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Hastalığın erken dönemlerinde BBT normaldir (66). Hastalık ilerledikçe ventriküller ve sulkuslar genişler, kortikal ve subkortikal lokalizasyonda çoklu sayıda hipodens lezyonlar görülebilir (157). Hastalığın ileri dönemlerinde jeneralize veya sınırlı serebral atrofi ve ventriküllerde dilatasyon gözlenebilir. Hastalığın başlangıcından beş yıl gibi bir süre geçmiş

olmasına rağmen BBT normal olabilir. Öztürk ve ark. BBT'lerin %50'sinin, Anlar ve ark. ise %70'inin normal olduğunu bildirmişlerdir (1,65) .

2.1.6.3.2. Manyetik Rezonans (MR)

MR, SSPE hastalarında beyaz cevherdeki anormallikleri saptamada daha duyarlıdır. T2 ağırlıklı kesitlerde oksipital subkortikal beyaz cevherde daha sık görülen yüksek sinyal yoğunluklu alanlar erken değişiklikler olarak gözlenir (52). Brismar ve ark. (66) 52 SSPE hastasında MR'da görülen en erken değişikliğin T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluklu beyaz cevher alanları olduğunu göstermişlerdir.

Anlar ve ark. (68) 26 vakalık serilerinde MR'da beynin tüm bölgelerinin etkilendiğini, parietal lobların daha sık tutulduğunu, en sık periventriküler ve subkortikal beyaz cevher tutulumunun olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada hastalığın ilk 4 ayında olan 3 hastada MR'ın normal olduğu ve başlangıç süresi 3 ile 6 yıl olan iki hastanın MR'ında atrofi bulunmadığı tespit edilmiştir.

SSPE hastalığının ciddiyetini ve gidişini izlemede Proton MR Spektroskopi (H-MRS) faydalı olabilir (124). H-MRS'de N-asetil aspartat (NAA) nöroaksonal yoğunluğun işaretleyicisi olarak kabul edilir. Aydın ve ark. (124)'nın yaptığı çalışmada klinik durumda bozulmaya eşlik eden NAA'da azalma nöron kaybını ve nöronal fonksiyonlarda bozulmayı gösteriyor olabilir. H-MRS'de klinik durum ile NAA düzeyinin paralel olması, H-MRS'nin SSPE hastalarının takibinde yararlı olacağını gösterebilir.

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 (76) . Erken evrelerde SSPE'li hastaların konvansiyonel MR bulguları normal olabilir. Kantitatif Diffüzyon Tensor MR incelemesi erken evrelerde bile beyaz cevherdeki değişiklikleri saptayabilir ve hastanın tedavisini planlamada yararlı olabilir (77).

2.1.6.4. Beyin Biyopsisi

Beyin biyopsisi SSPE tanısı için nadiren gereklidir. Beyin biopsisi SSPE'nin tipik histopatolojik bulgularını daha erken dönemde gösterir. Beyin parankiminde kortikal ve subkortikal beyaz cevher ile gri cevherde inflamasyon, astrogliozis, nöronal kayıp, dendritlerde dejenerasyon, perivasküler ödem, Alzheimer hastalığındaki gibi "nörofibriller yumaklar", lenfositik ve plazma hücrelerinde infiltrasyon ve demyelinizasyon gösterilmiştir (28,52). İmmunfloresan teknikle frozen kesitlerin incelenmesi kızamık virüs antijenlerinin varlığını gösterebilir. "Reverse transkripsiyon" PCR yöntemi ile SSPE'li hastaların "frozen" ve hatta parafin işlenmiş beyin dokusu örneklerinde bile kızamık virüs RNA'sının farklı bölgeleri saptanabilir. Nükleik asit hibridizasyon teknikleri de kızamık virüsü genomunun gösterilmesinde kullanılmaktadır (52).

2.1.7. Erişkin Dönemde SSPE

Çocukluk ve adolesan dönem hastalığı olan SSPE hayatın ileri dönemlerinde ortaya çıktığında kolayca tanınmayabilir (2,30). Yetişkin dönemde SSPE hastalarının ortalama tanı yaşı 25,4 (20-35) yıldır (30). Erişkinlerde görme ile ilgili bulgular, özellikle kortikal körlük klinik olarak başvurunun en sık başvuru şeklidir. Pati ve ark. (29) 16 yaşında ilk bulgusu unilateral koryoretinit 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 (30). Gökçil ve ark. (2) yetişkin dönemde ortaya çıkan SSPE vakalarında oral isoprinosin ve interferon alfa kombinasyonunun tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.8. Gebelikte SSPE

SSPE gebelikte görülebilir ve hızla ilerleyebilir. Gebelikte kortikal körlük SSPE'nin en sık görülen bulgusudur. Gebelikte görülen SSPE'de miyoklonus belirgin olmayabilir. Hastaların klinik tablosu eklampsiye benzer. Göreceli geç görülme yaşı ve beklenmedik hızlı nörolojik bozulma kısmen gebeliğin immünolojik ve hormonal değişikliklerine bağlıdır (34). Thiel ve ark. (44) 28. gestasyon haftasında sezaryanla sağlıklı bebek doğuran 20 yaşındaki

SSPE'li bir kadın hastayı bildirmişlerdir . İnfantın serum analizlerinde yavaş yavaş azalan IgG kızamık virüs antikor titresi tespit edilmiş olup çocuğun serumunda altıncı aydan sonra maternal kızamık antikorları saptanmamıştır (44). Gebelik sırasındaki kızamık infeksiyonları belirgin maternal ve fetal morbidite, fetal kayıp, prematürite, düşük doğum ağırlıklı bebek ve kalp, göz malformasyonlarına yol açabilir. Konjenital kızamık infeksiyonuna bağlı SSPE nadir de olsa görülebilir . Dasopoulou ve ark. (32) annesi gebelik sırasında kızamık geçiren ve 14 aylık iken SSPE tanısı alan bir vakayı bildirmişlerdir. Cruzado ve ark. (42) annesi doğum sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE'li bir kız çocuğunu bildirmişlerdir.

2.1.9. Tedavi

Günümüzde SSPE'nin kesin tedavisi yoktur. Kontrolsüz çalışmalardan elde edilen sonuçlar uzun süreli tedavi yapıldığında belli antiviral ilaçlar ve immünomodulator ajanların hastanın yaşam süresini ve kalitesini arttırdığını göstermiştir. SSPE değişken bir doğal seyre sahip olup hastaların bazen uzun süreli spontan remisyona girmeleri tedavinin başarısını tartışılır hale getirmiştir (24,52).

Günümüzde mevcut en etkili tedavi şekli kombine intraventriküler IFN-alfa (IFN- α) ve oral isoprinosin (ISP)'nin kombine kullanımınıdır. Bu kombine tedavi ile %44-59 oranında geçici remisyon sağlanabildiği bildirilmiştir (1,2,141,142).

İsoprinosin (ISP): ISP bir immünmodulator olup kızamık virüsüne karşı immün sistemi stimüle eden bir antiviral ajandır. ISP, CD4+ lenfositlerin sayısı ile "natural killer" (NK) hücrelerin fonksiyonlarını arttırarak interferonların fonksiyonlarını potansiyalize eder, IL-I ve IL-II üretimini arttırır (46,52,75). 100 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve ciddi yan etkisi yoktur. Hiperürisemi ve renal taşlara neden olabildiğinden aralıklı olarak serum ürik asit düzeylerine bakılmalıdır. ISP'nin en sık görülen yan etkileri hafif ve orta derecede gastrointestinal semptom olup ilacın dozu azaltıldığında birkaç gün içinde bu yan etkiler kaybolur (7). Anlar ve ark. (75) yaptıkları bir çalışmada 9 SSPE'li çocuk ve adolesanda ISP'yi aralıklı şekilde kullanmışlardır. Takiplerinde nörolojik bozukluk indeksinin çalışma süresi boyunca sabit kaldığını, lenfosit mitojenik yanıtın azaldığını ve sitotoksitede artma olduğunu saptamışlardır. Tedavi sonrasında sıklıkla rekürrens görülmektedir. Bu nedenle ISP ile remisyon görülmesine rağmen tedaviye yaşam boyu devam edilmelidir.

İnterferon-alfa (IFN-a): SSPE'li hastalarda BOS IFN düzeyinin düşüklüğü IFN tedavisinin temelini oluşturur (158). İntravenöz ve intratekal yollarla uygulanan IFN-alfa viral replikasyonu baskılayarak immün sistemi aktive eder. Bu tedavi rejiminde doğal IFN-alfa altı hafta süreyle 100.000 Ü/m² başlanıp, haftada beş gün 1 milyon Ü/m² olacak şekilde kademeli olarak arttırılarak 2-6 ay arayla altı kür uygulanır (52). Günümüzde SSPE'de oral ISP ve intraventriküler IFN-alfa kombinasyonu en etkili tedavi gibi görünmekle beraber ulaşılan en iyi yanıt geçici remisyonlar şeklindedir (1,52,141,158).

IFN-alfa tedavisi sonucu oluşabilecek yan etkiler ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjittir. Bazen karaciğer enzimleri yükseldiğinde geçici olarak tedaviyi kesmek gerekebilir. Buna rağmen intraventriküler IFN-alfa ve oral ISP ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Ancak uzamış tedavilerde kimyasal menenjit, interferon-alfa'nın indüklediği ensefalopati, üst ve alt motor nöron toksisitesi gelişme riski mevcuttur (52) .

Ribavirin: Ribavirin sentetik guanozin analogudur. Hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur (118). Ribavirin 10 mg/kg/dozdan başlanıp 20-30 mg/kg/doza çıkılabilir. Günde 2-3 kez intravenöz 30 dakika infüzyonla verilir. Ribavirin intraventriküler olarak genellikle daha güvenlidir ve iyi tolere edilir. BOS ribavirin konsantrasyonu yüksek düzeyde tutulursa intraventriküler ribavirin verilmesi SSPE'de daha etkili olabilir (3,118).

Ribavirin'in yan etkileri orta derecede anemi, baş ağrısı, diş etinde ve dudaklarda şişlik olmasıdır. Bu yan etkiler orta derecede ve geçicidir (118,119).

Diğer ilaçlar: Amantadin virüsün replikasyonu önleyerek etki gösteren bir antiviral ajandır. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan-beyin bariyerini çok rahat geçer. Fakat SSPE'li hastalarda tedaviye cevap iyi değildir (52).

Bir H₂ reseptör antagonisti olan simetidin T-lenfositler üzerindeki histamin stimülasyonunu inhibe ederek immün fonksiyonları arttırır. SSPE'de inflamatuvar reaksiyonun bir parçası olarak BOS histamin düzeyi de artabilir ve bu da patogeneizde rol oynayabilir. Bu yüzden SSPE'de simetidin tercih edilebilir. Anlar ve ark. (81) 7 hastayı içeren bir çalışmada simetidin ve plasebo verilen grup arasında anlamlı fark tespit etmemişlerdir.

İsoprinosine ek olarak interferon-beta, intravenöz immünoglobulin (IVIG), plazmaferez ve kortikosteroidlerin de kullanıldığı ve değişken cevapların alındığı bildirilmiştir (81,82).

Semptomatik Tedavi: SSPE'nin temel tedavisi halen destekleyici tedavidir. SSPE'nin tedavisinde hasta bakımı çok önemlidir. Havayolu korunması, beslenme, kontraktür ve dekübit ülserlerinin önlenmesi ve sekonder infeksiyonların tedavisidir. Antikonvülzantlardan karbamazepin, sodyum valproat ve klonazepam miyoklonus kontrolü için yararlıdır (52). Miyoklonusları kontrol etmede en etkili ilaç karbamazepin'dir (59). Dirençli miyoklonuslarda alternatif olarak topiramet kullanılabilir (83). Eğer hastanın bakımını etkileyen belirgin spastisite tespit edilmişse baklofen veya diğer antispastisite ilaçları kullanılmalıdır (52).

2.1.10. Prognoz

SSPE genellikle 1-3 yıl içinde ölüme sonuçlanan ilerleyici bir hastalıktır. Kronik, çok hızlı ve haftalar içinde ölüme götüren fulminan ve çok yavaş ilerleyerek remisyon ve relapslarla giden formlar bildirilmiştir. Santhoskumar ve Radhakrishnan (85) yaptıkları bir çalışmada 17 yaşında SSPE tanısı alan ve 17 ay içinde ilerleyici nörolojik bozulma oluşmuş bir kadın hastanın tamamen remisyonla girdiğini ve spontan düzelen bu kadın hastanın 7 yıl sonra tekrar yatağa bağımlı hale geldiğini bildirmişlerdir. Grunewald ve ark. (84) 35 yaşındaki başka bir kadın hastanın 25 yıl kadar remisyonla kaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca Callebaut ve ark. (86) 1997 yılında üç tane atipik gidişli ve uzun sağ kalım süresi olan vakalardan ilkinin 9 yıl, ikincisinin 25 yıl ve üçüncü vakanın ise 13 yıl takip edildiğini bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (74) çalışmalarında dört yaş ve altında görülen SSPE vakalarında tedavinin yetersizliği, hızlı ve ilerleyici klinik gidiş yüzünden prognozun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir.

Spontan remisyon hastalığın herhangi bir aşamasında olabilir. Santhoskumar ve Radhakrishnan (85) spontan remisyon ve uzamış sağ kalımlarında bazı faktörlerin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu faktörler SSPE başlangıç yaşının 12 yaşından küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde normalleşmeye eğilim olması ve BOS'ta kızamık antikör titresinde ilerleyici artış olmasıdır. Ayrıca SSPE'de ekstrapiramidal sendromun bulunması iyi prognozla ilişkili olduğu da bildirilmektedir (52). Hastalığın prognozunun değişken olmasının nedenini, %5'ten az spontan remisyon ve başlangıçtan sonraki 6 yıldan fazla yaşayan hasta oranının %7'den az olması ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (160). SSPE'de geçici spontan düzelmenin mekanizması halen bilinmemektedir (52). Bununla birlikte bu gözlemlerle ilgili daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.2.Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede belirli enerji düzeylerinde, birbirine zıt momentli çiftler halinde bulunurlar (87). Serbest radikaller; radikal olmayan bir atom veya molekülden bir elektron çıkması veya ilavesi sonucu elektron çiftinin dengesinin bozulmasıyla oluşan, dış yörüngesinde eşleşmemiş elektron taşıyan, organik ve inorganik moleküller ile reaksiyona girebilme yeteneğine sahip, yüksek oranda reaktif kısa ömürlü bileşiklerdir (93). Normal metabolizma sırasında ya da patolojik intra ve ekstraselüler olaylarla ortaya çıkan serbest radikallerin etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu radikaller ortamdan uzaklaştırılmadığı takdirde, enzim ve proteinleri inaktive ederek veya serbest radikalın kendisi primer olarak hücre hasarına veya ölümüne neden olabilir (93). Sonuçta serbest radikaller erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi birçok hastalığın etyopatogenezinde suçlanmaktadır (88,161,162).

2.2.1 Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen birçok metabolik aktivite için gereklidir. Aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle hayati öneme sahip oksijen, yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde gerçekleşen enzim inhibisyonları ve oluşan oksijen radikalleri ile toksik etki yapabilmektedir (87-90). Oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisidir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir (88-91).

Vücutta üretilen radikaller her zaman zararlı olarak görülmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlara çevrilmesi zorunludur.

En önemli serbest oksijen radikalleri O_2^- (süperoksit) radikali, H_2O_2 (hidrojen peroksit), OH^- (hidroksil radikali) ve singlet oksijendir. Bunların dışında $HOCl$ (hipoklorid), ROO (peroksil radikali), $RCOO$ (organik peroksit radikali), H_2O_2 (perhidroksil radikali), RO (alfoksil radikali) gibi reaktif oksijen türevleri sayılabilir.

2.2.1.1 Süperoksit Radikali

Moleküler oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi ile kararsız bir yapı olan O_2^- radikali oluşur. H_2O_2 kaynağı olup canlılarda oluştuğu ilk gösterilen serbest radikal türevidir. Hücre dışı ortamda endotel hücreler, lenfositler, trombositler, fibroblastlar ve diğer hücreler tarafından normal hücrel reaksiyonlar sonrası ortaya çıkan zayıf bir oksidan olan O_2^- 'nin kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir (87). Ancak süperoksit radikalleri oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkileri ile oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilerek, fagozom içine ve buldukları ortama verilebilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatabilmektedir (88,89,91,92).

2.2.1.2 Hidrojen Peroksit

O_2^- 'ye bir elektron eklenirse veya oksijenin direkt olarak indirgenmesiyle hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur. Dismutasyon spontan olarak veya süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla olabilir. Metal iyonlarının varlığında hidrosil radikallerinin oluşumuna neden olmasından dolayı radikal olmamakla birlikte reaktif oksijen kategorisine sokulur (93-94).

Zar fosfolipitleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksit radikalini oluşturabilmektedir. Hidrojen peroksit membranlardan kolaylıkla geçip hücreler üzerinde bazı fizyolojik rollere sahip olabilir. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturabilmektedir. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipit peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (89,91,93).

2.2.1.3 Hidrosil Radikali

En tehlikeli reaktif oksijen radikalidir. Normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilmektedir (89,91,95).

Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır. H_2O_2 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazıları ile etkileşebilmektedir (93). Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, "lipit peroksidasyonu" olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (89,91).

2.2.1.4 Singlet Oksijen

Oksijenin uyarılmış şekline "singlet oksijen" denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipit peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (91).

2.2.2 Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri

Serbest radikaller hücresel lipit, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, SOD enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülmektedir. Cu^{+2}/Fe^{+2} ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (87).

2.2.2.1. Membranların Lipid Peroksidasyonu

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedir. Hücre zarlarında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler (93).

Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz A2'yi stimüle ederek araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksil radikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksil radikali, elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterebilir. Membran fosfolipitlerinin peroksidasyonu, permeabilitede ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Permeabilite özelliklerinin değişmesi anormal Ca^{+2} girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir.

Peroksil radikali, poliansatüre yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehitler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedirler. Bu aldehitler arasında en iyi bilinenleri malonildialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenal'dir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile korelasyon göstermektedir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir (91,99).

2.2.2.2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfühidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedir (96,97).

2.2.2.3. Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir (91). İnflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2^- buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunmasının oksidatif hasar yoluyla katarakt oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (91,98).

2.2.2.4. Oksidatif Stres ve DNA Lezyonları

Proteinler, lipitler ve karbonhidratlar gibi DNA da kimyasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir. İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı öne sürülmüştür (88). DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle sağlıklı bireylerde de çok düşük düzeylerde hasar saptanabilmektedir. Antioksidan enzim düzeylerindeki azalma, DNA onarım mekanizmalarında defekt olması oksidatif DNA hasarının artmasına yol açmaktadır. DNA'da tek ve çift dal kırıkları, kontrolsüz baz dizilimi, baz modifikasyonları, DNA-protein arasında çapraz bağlanma oksidatif hasarla olabilir (88,100,101).

Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açabilirler. DNA'da oksidatif hasar oluşturan radikaller OH^- ve O_2^- radikalleridir. OH^- radikali, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken, O_2^- dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (88,102).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içeren ve çeşitli kationları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe ve Cu iyonları; negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı

oldukları gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan proteinlerden serbestleşerek te DNA'ya bağlanabilmektedir. Metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H₂O₂'nin hedefi haline getirmektedir. Doğrudan DNA'da hasar yapmayan H₂O₂ membranı kolayca geçerek, nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) reaktivitesi çok yüksek olan OH⁻'lerini oluşturarak DNA'da hasara neden olur. Dolayısıyla OH⁻'inin hücre içinde diffüz olarak nükleusa, DNA'ya geçme olasılıkları az olduğu halde reaksiyonlarla hasara neden olabilmektedir. Oluşan OH⁻ radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Yine OH⁻ temizleyicilerinin oluşturduğu radikallerde DNA'ya hasar verebilmektedir. Doku kültür ortamının Fe⁺² ve Cu⁺² iyon konsantrasyonunun artırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H₂O₂'ye maruz bırakılan hücrelerde Cu² ve/veya Fe² şelatörlerinin kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir (103).

Yine oksidatif stres hücrede, sitozolik Ca⁺² iyon konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olarak nükleustaki Ca bağımlı endonükleazları aktive etmekte ve DNA'nın fragmantasyonuna neden olmaktadır. (Nükleaz Aktivasyonu Hipotezi). Ca şelatörlerinin kullanımı ile DNA hasarının engellenebildiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (104).

DNA'da oksidatif hasar ile başlangıçta dal kırıkları oluşur. Tek dal kırıklarında, karşı daldaki bilgi doğru okunarak 'hasarlı dal onarıcı enzimlerle' onarılabilir. Bu yüzden çift dal kırıkları daha önemlidir (101).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilir. Ancak DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (88,104).

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğu için oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-hidroksideoksiguanozin'dir. 8-hidroksideoksiguanozin, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (88,100,101,104).

2.2.3. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları

2.2.3.1 Antioksidan Sistemler

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizmaları bulunmaktadır (105,106). Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere “antioksidan” maddeler denilmektedir.

Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek yada reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedirler. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (91,95,105).

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir.

Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenzin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (88,91,105,107).

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak ta sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal formasyonunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GPx, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedirler. Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirubin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadırlar. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe

ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar.

2.2.3.1.1. Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz (SOD)

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen peroksite çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma" olarak adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel kompartmanlardaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müköler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (91).

Katalaz (CAT)

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksiti su ve oksijene ayırtmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz hücreyi kendi respiratuar patlamasına karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (88,105).

Glutatyon Peroksidaz (GPx)

GPx, pek çok hücrede sitozollerde bulunan bir enzimdir. Sitozol ve mitokondrilerde SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırmaktadır. Ancak kapasitesi sınırlıdır. Düşük hidrojen peroksit konsantrasyonunda çalışmaktadır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır. Hidrojen peroksit ve organik peroksitlerin indirgenmesiyle oksitlenen glutatyon, glutatyon redüktaz enzimi ve başlıca

pentoz fosfat yolundan sağlanan NADPH yardımıyla indirgenerek reaksiyonların devamını sağlar (91). Glutasyon peroksidaz fagositik hücrelerde önemli fonksiyonlara sahiptir. Diğer antioksidanlarla birlikte GPx, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu, fagositik hücrelerin zarar görmesini engeller. Eritrositlerde de GPx oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GPx aktivitesindeki azalma, hidrojen peroksidin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (91). Yapılan çalışmalarda kord kanı glutasyon peroksidaz ve total antioksidan düşüklüğü olan bebeklerde DNA hasarının yüksek olduğu gösterilmiş ve doğumda oksijen radikallerinin oluşumunun arttığı ifade edilmiştir (91,99).

Glutasyon-S-Transferazlar (GST)

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı glutasyon-S-transferazlar “Selenyum” bağımsız aktivite göstermektedirler. Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (91,96).

Glutasyon Redüktaz (GR)

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutatyona dönüştüren enzim glutasyon redüktazdır (91).

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz süperoksit radikalini suya çevirerek etki göstermektedir.

2.2.3.1.2. Nonenzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

Glutasyon (GSH)

Önemli bir intraselüler antioksidandır ve ekstraselüler mesafede çok düşük konsantrasyonlarda bulunur. GSH'ya antioksidan özelliğini sisteinin tiyol grubu kazandırır. Glutasyon, OH^- , O_2^- , gibi reaktif oksijen türevlerinin temizleyicisidir. Serbest radikal ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. N-asetil sistein hücre membranını geçip hücre içinde sisteine dönüşerek GSH üretimini artırır.

Vitamin C (Askorbik Asit)

Çok güçlü bir indirgeyici ajan olan C vitamini süperoksit ve hidoksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları temizler, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. C vitamininin antioksidan etkisinin yanında pro-oksidan etkisi de söz konusudur (96,108).

Vitamin E (Tokoferol)

Alfa tokoferol yağda çözünen lipit zincirini kıran bir antioksidandır. Mitokondri ve endoplazmik retikulum gibi membrandan zengin hücre kısımlarında vitamin E konsantrasyonu artmıştır. Çok güçlü bir antioksidan olan alfa tokoferol hücre membran fosfolipitlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal ataklarına karşı korur, oluşan radikalleri temizler, lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Askorbik asit E vitaminin etkisini artırır. E vitamini ve GPx serbest radikal etkisine karşı birbirlerini tamamlayıcı etki gösterirler. E vitamini, sentezlerini engeller iken GPx, oluşmuş peroksitleri ortadan kaldırır (107).

Vitamin A (Beta Karoten)

A vitaminin metabolik bir ön maddesi olan ve yağda çözünen bir antioksidan olan beta karoten son derece güçlü singlet oksijen temizleyicisidir. Serbest radikaller biyolojik hedeflerle interaksiyona girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda

zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu engeller (96,108).

Seruloplazmin

Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı, bakır içeren ve taşıyan akut faz proteini seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın ferooksidaz aktivitesi göstererek demiri okside eder. Böylece Fenton reaksiyonunu ve serbest radikal oluşumunu inhibe eder (87).

2.2.4. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya ekzojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (88).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlarda bulunmaktadır. Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavinoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asit seviyelerinin fazla olmasıdır (88,109).

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Örneğin yenidoğanda postnatal dönemde fizyolojik şartlarda plazmada ürik asit, C vitamini, ve sülfühidril grupları azalırken, bilirubin ve E vitamini düzeyleri artmaktadır. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir.

Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (88,109).

2.2.5 SSPE ve Oksidatif Stres

Nöronlar yaşamak için oksidatif metabolizmaya gereksinim duyarlar. Ancak, bu sürecin bir sonucu olarak H_2O_2 ve oksiradikaller gibi reaktif bileşikler üretilir. Bu türevler DNA hasarı, membran lipidlerinin peroksidasyonu ve nöronal ölüme yol açabilmektedir. Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyin biyopsilerinde ROS'un artmış olduğu gösterilmiştir (172). Bu hastalarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri ise azalmıştır. Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin dışında diğer bazı hücresel mekanizmaların ve genetik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (10). Beyin, yüksek metabolik hızı ve azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi ile ROS'un olumsuz etkilerine diğer organlardan daha fazla maruz kalır.

2.2.6. SSPE ve DNA Hasarı

Lizis ve apoptozisle olan nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir (23,41,181). Oligodendroglialarda fazla miktarda bulunan DNA fragmanları demiyelinizan bir hastalık olan SSPE'de görülen oligodendroglia kaybı ile hasara uğrar. Ayrıca reaktif oksijen ürünlerinin artmasına yol açan oksidatif hasarın viral ensefalit, nörodejeneratif hastalık ve SSPE patogenezinde rol oynadığına dair yayınlar vardır (9,10). Bu çalışma ile DNA hasarının belirlenmesi ve DNA tamir mekanizmalarına etkili ilaçların hastalara verilmesi hipotezi kanıtlanmaya çalışılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 2004-2008 yılları arasında Dyken kriterlerine (Tablo 4) göre SSPE tanısı alan hastalar alındı. Düzenli takipte olmayan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. SSPE tanısı, tipik klinik ve EEG bulguları ile birlikte BOS'ta artmış kızamık antikorlarının varlığına dayanılarak konuldu (148). SSPE tanısı için aşağıda tanımlanan 5 kriterden 3'ünün sağlanması yeterlidir.

Tablo 4. Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri (148)

- 1.Klinik: İlerleyici, subakut mental kötüleşme ile myoklonus benzeri tipik bulguları
- 2.EEG; Periyodik, stereotip, yüksek voltajlı deşarjlar
- 3.BOS; Oligoklonal pattern 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 (vücut kitle indeksi), kızamık yaşı, aşı öyküsü, EEG ve MR bulguları, klinik evre ve nörolojik dizabilite indeksi gibi veriler saptandı. Hastalığın evrelendirmesi için Gascon tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (26). Hastalardan total antioksidan kapasite, total oksidan seviye ve mononükleer lökosit DNA hasarı çalışılmak üzere heparinli tüplere 5 cc kan alındı. Yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna uyan 34 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 yola 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 oluşması. 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.’nın(33) geliştirdiği nörolojik dizabilite indeksi kullanıldı.

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□
2Çok uyumsuz, letarjik	3	Düzenli, saatte birden çok	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
c-İçe Kapanma		c-Sıklığı	
Kapanma Yok	0	Nöbet yok	0
Çekingen	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
İşitme 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-Tonus		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. Örneklerin Hazırlanması ve Ölçümler

Hasta ve kontrol grubundan heparinli biyokimya tüplerine kanlar alındı. Tüplerden alınan 1 ml kan mononükleer lökositlerin seperasyonu için kullanıldı. Kalan kanlar 3000 rpm de beş dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı. Ayrılan plazmalar TAK ve TOS çalışılmak üzere -80 °C’de saklandı.

3. 4. Mononükleer Lökositlerin Seperasyonu

Bir ml histopaque -1077 üzerine bir ml taze heparinize kan yavaşça konulup 2100 rpm ve 25 °C’de 30 dakika santrifüj edildi. Orta tabakada biriken mononükleer lökositler pipet yardımıyla alınıp bir ml tuzlu fosfat tamponu ile karıştırıldıktan sonra 1600 rpm ve 25 °C’de 10 dakika santrifüj edildi. Üstteki süpernatant atılıp pellet tuzlu fosfat tamponu ile 10^6 mononükleer lökosit/ μ l olacak şekilde dilüe edildi.

3. 5. Comet Assay (alkali mononükleer hücre elektroforezi) Yöntemi ile DNA Hasar Tayini (DNA hasarı)

Yöntemin Prensibi

Comet assay yöntemi alkali pH da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüke sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Tek hücreler veya çekirdekçikler agarozta yerleştirilir ve lizisten sonra zarar görmemiş DNA'lar taşınma sırasında comet (kuyruk) oluşturmazlar. Oysa DNA fragmente olmuşsa fragmentler (nükleik asitler) farklı moleküler ağırlıklarına ve farklı elektrik yüklerine sahip olacaklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek kuyruk şeklinde bir görüntü oluştururlar (187-191)

Yönteminin Uygulanışı

- Slaytların Hazırlanması

%1,0 'lik NMP agaroz jel hazırlanarak 80µl jel kenarları buzlanmış lam üzerine damlatıldı ve üzeri lamel ile kapatılarak buzdolabında (2-4 °C) 5 dakika bekletildikten sonra lamelleri kaldırıldı. Hazırlanan lamlar nemli kutularda bekletildi. PBS (Fosfat buffered saline) ile mm³'te 10⁴ hücre olacak şekilde dilüe edilmiş mononükleer hücrelerden 10 µl alınarak 80 µl %0,5'lik low melting point (LMP) agaroz jel (37 °C) ile karıştırılarak birinci tabaka üzerine tabakalandırıldı ve tekrar lamel ile kapatılarak buzdolabında donması için 5 dakika bekletildi. Üçüncü aşamada da aynı konsantrasyonda LMP agaroz jel hazırlanarak ikinci tabakanın üzerine ince bir tabaka halinde tabakalandırılarak slaytların hazırlanması tamamlandı (187-191).

- Lizis Aşaması

Agaroz jel kuruduktan sonra slaytlar yaklaşık bir saat süre ile yüksek konsantrasyonda tuz ve deterjan içeren soğuk lizis solüsyonunda bekletilerek hücre ve çekirdek zarı lizise uğratıldı. Lizis solüsyonunun içeriği 100 mM EDTA, 2,5 M Sodyum klorid, 10 mM trizma base ve %1 oranında triton X-100'den oluşmaktadır ve PH'sı 10'a ayarlanmıştır (187-191).

- Elektroforez Tamponu

Elektroforezde yürütmeden önce DNA zincirlerinin ayrılması için slaytlar alkali elektroforez tamponunda (1mM EDTA ve 300 mM sodyum hidroksit (pH <13)) 20–30 dakika inkübasyona bırakıldı (187-191).

- Elektroforezde Yürütme

Alkali elektroforez tamponunda inkübasyon tamamlandıktan sonra DNA'lar bu tampon çözeltisi içerisinde 300 mA, 14 volt'luk elektriksel alanda ve 5–25 °C'de 30 dakika yürütüldü (187-191).

- Nötralizasyon

Elektroforezde yürütme işlemi tamamlandıktan sonra alkali tampon çözeltisini ortamdan uzaklaştırmak için slaytlar 3 dk süre ile 3 kez nötralizasyon tamponu ile (0.4 M Tris-HCL, pH 7.5) yıkandı (187-191).

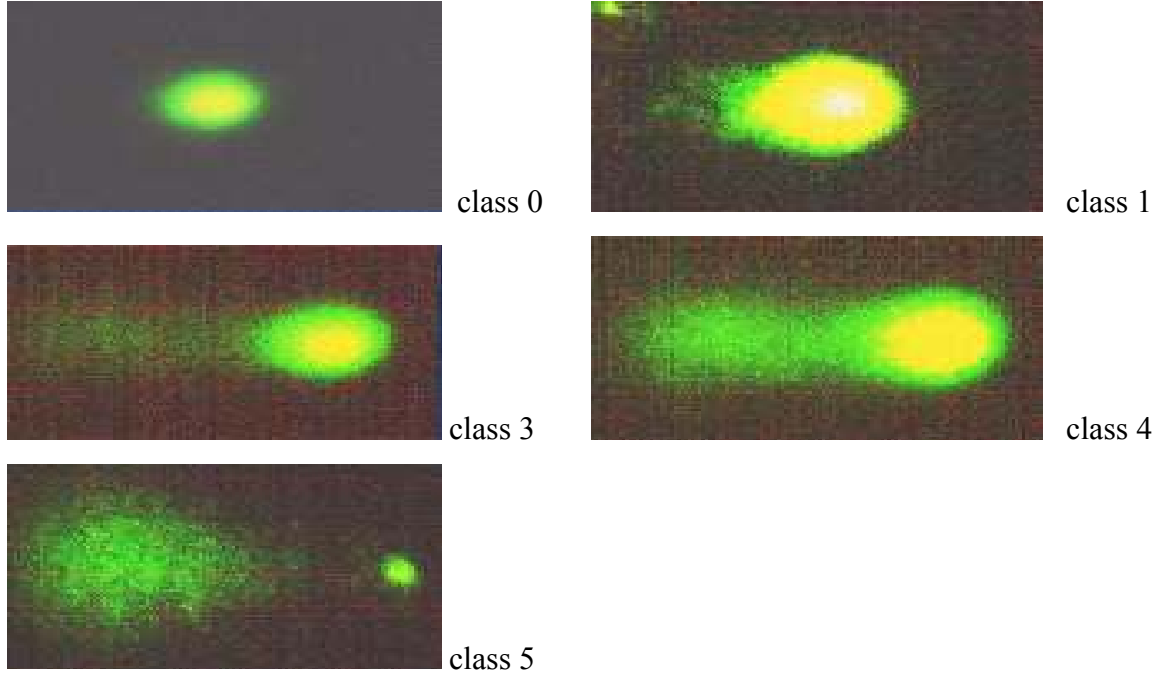
-Boyama

Nötralizasyon tamamlandıktan sonra boyama yapılarak cometler sayıldı ve jel oda sıcaklığında kurutularak slaytlar nemli ortamda en fazla bir hafta olacak şekilde depolandı. Boyama işlemi için floresan boya olan etidyum bromit boyası (5 µg/ml) kullanıldı. Her bir slayt için 80 µL boya slayt üzerine damlatıldıktan sonra lamel ile üzeri kapatılarak 20 büyütme floresan mikroskop ile (Eksitasyon DB: 546 nm, Emisyon DB: 580 nm) 50 adet DNA görüntüsü değerlendirildi.

-Analiz

Bu yöntemde DNA migrasyonunu vizüel olarak değerlendirildi. Oluşan hasarın derecesine göre DNA'lar beş kategoriye ayrıldı. Şekil 4'te de görüldüğü gibi, hiç hasar bulunmayan DNA'lar 0, maksimum hasar olan DNA'lar 4. kategoride değerlendirildi.

Değerlendirilen 50 hücreye ait DNA'lardaki hasar dereceleri tespit edilip çıkan sonuç 2 ile çarpıldı ve değerlendirme 100 üzerinden yapılmış ve sonuçta 100 hücredeki DNA hasarı sayılmış oldu. Dolayısıyla bu değerlendirmede en yüksek değer 400 olabilecektir. (hücrelerin tamamı 4. kategoride hasarlanmış olsa $X 100 = 400$). Migrasyonun uzunluğu fragmentlerin miktarına, DNA zincir kırılmalarına ve alkali-labil bölgelerin seviyelerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (187-191).



Şekil 4 - DNA'daki farklı derecedeki hasarların elektroforez migrasyonu sonucu flouresan mikroskop altındaki görüntüleri

3. 6. Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur (110).

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45µmol $(NH_4)_2 Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip Fe^{+2} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH^- radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-

dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (110). **Birim;** $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$

3. 7. Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir (111).

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 μM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip : Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xyleneol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (111). **Birim;** $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv. / L}$

3. 8. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidatif Stres (TOS) / Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (110,111,192). **Birim;** AU

3. 9. Yapılan İstatistiksel Analizler

SPSS 11.5 kullanılarak İstatistiksel analizler yapıldı. İstatistiksel analiz olarak Student's T testi, Man-Whitney-U testi, Chi-square, Pearson's korelasyon testleri kullanıldı. P < 0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Yirmibeşi erkek, 10'u kız toplam 35 hasta çalışmaya alındı. Erkek/kız oranı 2.5/1 olarak bulundu. Yirmiiki erkek, 12'si kız toplam 34 hasta kontrol grubunu oluşturdu. E/K oranı 1,83/1 olarak bulundu. SSPE ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla P=0,092, P=0,367). SSPE ve kontrol grubunda BMI değerleri sırasıyla 15,62±1,7 ve 15,8±1,7 idi (P=0,609). SSPE ve kontrol grubuna ait demografik veriler Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. SSPE ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve BMI değerleri dağılımı

	SSPE Vakaları (n:35)	Kontrol (n:34)	İstatistiksel Analiz
Yaş (Yıl)*	10,8±1,4 ^a	9,3±2,6 ^a	P=0,092
Cinsiyet (E/K)**	25/10	22/12	P=0,367
BMI (kg/m ²)***	15,62±1,7 ^a	15,8±1,7 ^a	P=0,609

^a Ortalama±SS olarak verilmiştir.*Mann-Whitney U, **Chi-square testi, ***Student testi kullanıldı.

Tablo 6. Otuzbeş SSPE vakasının klinik özellikleri

Özellik	Ortalama±SS	(alt sınır-üst sınır)
NDI skor (puan)	51,4±17,6	(12-83)
Kızamık yaşı (ay)	18,4±7,7	(12-48)
Tanı yaşı (yıl)	7,1±1,9	(4-14)
Latent süre (yıl)	5,53±1,88	(2,5-12,5)

Hastaların ortalama tanı yaşı $7,1\pm 1,9$ (yaş sınırları 4-14) yıl olarak bulundu. Hastaların ortalama kızamık geçirme yaşı $18,4\pm 7,7$ ay idi. Otuzbeş vakanın 14 (%40)'ü 12 aydan önce, 32 (%91)'si 24 aydan önce kızamık geçirmişti. Kızamık ile SSPE hastalığı arasında geçen ortalama süre $5,53\pm 1,88$ (2,5-12,5) yıl olarak belirlendi. Latent süre ile SSPE tanı yaşı arasında anlamlı korelasyon yoktu ($P>0,05$). Otuzbeş vakanın 6 (%17)'sine kızamık aşısı hiç yapılmamıştı. Kızamık yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P>0,05$).

Tanı sırasında 35 vakanın 30 (%85,7)'unda SSPE'ye özgü olan tekrarlayan, jeneralize, yüksek amplitudlu, intravenöz diazepam ile baskılanmayan, keskin yavaş dalga aktivitesine sahip periyodik kompleksler görüldü. İki (%5,7) vakada burst-supresyon, 3 (%8,5) vakada fokal anormallik saptandı. Otuzbeş vakanın 31 (%88)'de zemin disritmisi izlendi.

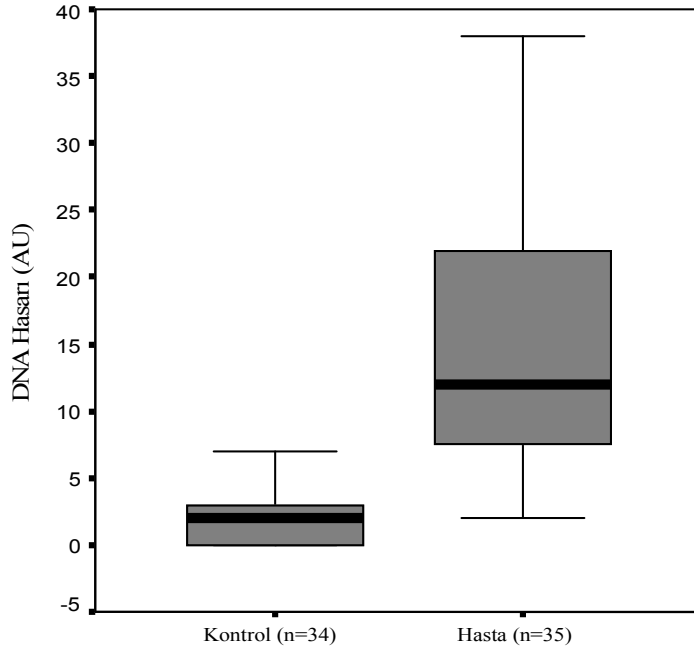
Vakaların tanı sırasında MR bulguları incelendiğinde 13 (%37) vakada kortikal subkortikal tutulum, 8 (%22,8) vakada kortikal subkortikal atrofi, 3 (%8,5) vakada periventriküler tutulum görüldü. 11 (%31,4) vakada ise beyin MRG normal bulundu.

SSPE hastalarında ve kontrol grubunda periferik kan lökositlerinin comet assay tekniği kullanılarak elektroforez migrasyon görüntüleri değerlendirildiğinde hasta grubunda DNA hasarının belirgin artmış olduğu saptandı (Tablo 7, Şekil 2). Her iki grupta oksidan-antioksidan sistem değerlendirildiğinde ise TOS ve OSİ düzeylerinin hasta grubunda arttığı, TAK düzeyinin ise azaldığı gözlenmiştir (Tablo 7, Şekil 3-5).

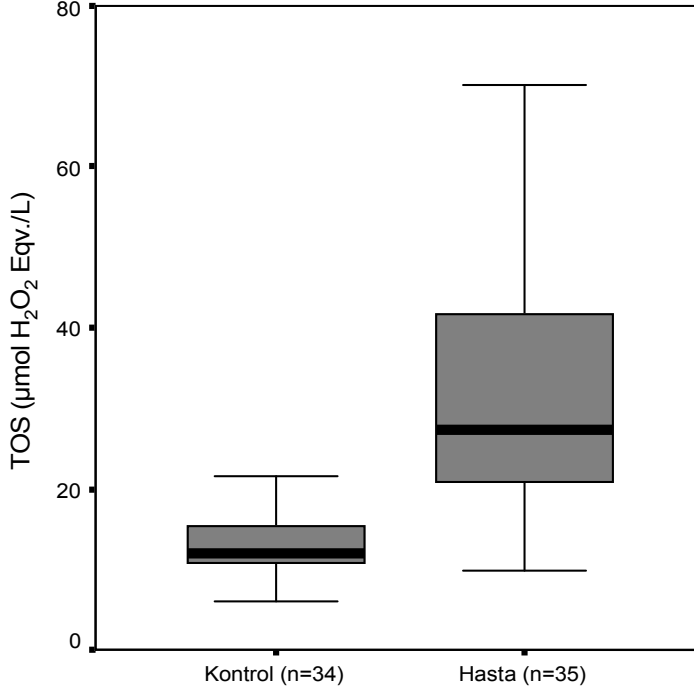
Tablo 7. SSPE hastaları ve kontrol grubunun DNA hasarı ve oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırılması

	SSPE vakaları(n=35)*	Kontrol (n:34) *	İstatistiksel Analiz
DNA hasarı (Arbitrary Unit)	$15,3\pm 9,9$	$1,8\pm 1,7$	$P<0,001$
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L)	$32,7\pm 16,8$	$12,9\pm 3,5$	$P<0,001$
TAK (mmol Trolox Eqv./L)	$0,86\pm 0,13$	$1,00\pm 0,11$	$P<0,001$
OSİ (Arbitrary Unit)	$4,0\pm 2,5$	$1,3\pm 0,38$	$P<0,001$

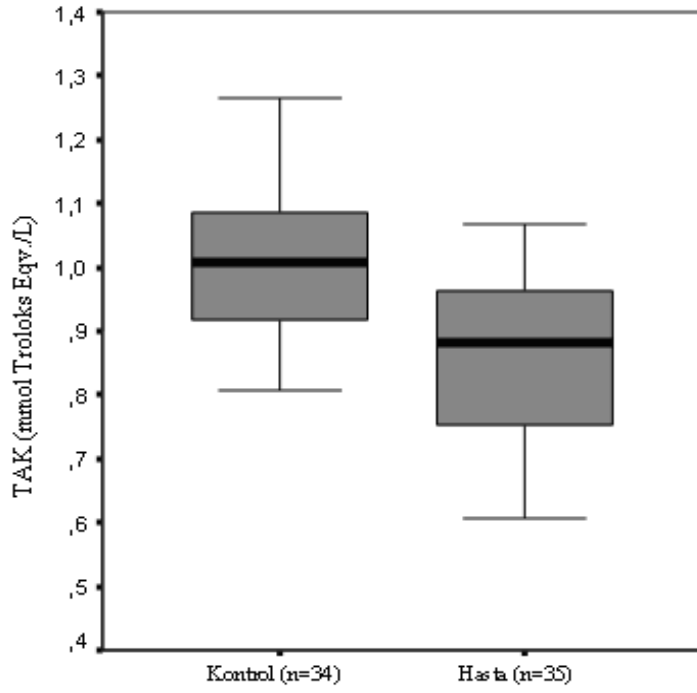
* Değerler ortalama \pm SS olarak verilmiştir.



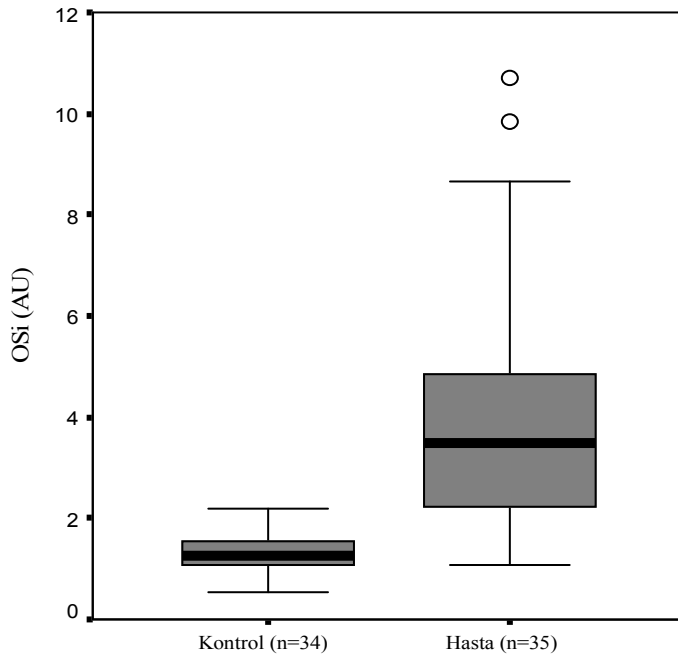
Şekil 5. SSPE vakalarının ve kontrol grubunun DNA hasarı düzeyleri



Şekil 6. SSPE vakalarının ve kontrol grubunun TOS düzeyleri



Şekil 7. SSPE vakalarının ve kontrol grubunun TAK düzeyleri



Şekil 8. SSPE vakalarının ve kontrol grubunun OSI düzeyleri

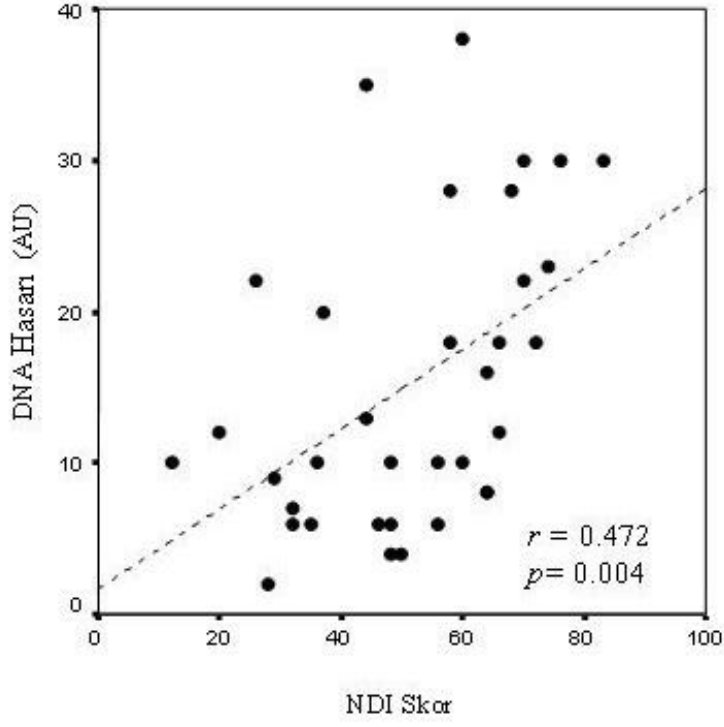
SSPE vakalarında NDI skoru, DNA hasarı, TAK, TOS, OSİ arasındaki korelasyon varlığı araştırıldı. Elde edilen sonuçlar Tablo 8'de, grafiksel görünümler Şekil 9-12'de görülmektedir.

Tablo 8. SSPE vakalarının DNA hasarı, oksidan-antioksidan sistem ve NDI skorlarına ait korelasyon değerleri

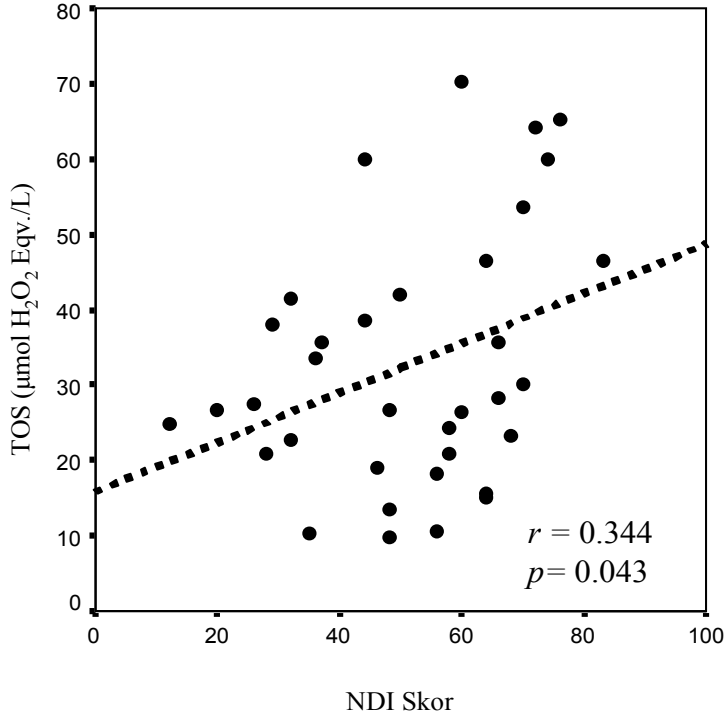
		DNA Hasarı	TAK	TOS	OSİ
NDI Skor	<i>R</i>	0,472	-0,410	0,344	0,407
	<i>P</i>	0,004	0,014	0,043	0,015
DNA Hasarı	<i>R</i>	---	-0,421	0,494	0,550
	<i>P</i>	---	0,012	0,003	0,001
TAK	<i>R</i>	---	---	-0,390	-0,610
	<i>P</i>	---	---	0,020	0,001
TOS	<i>R</i>	---	---	---	0,955
	<i>P</i>	---	---	---	0,001

NDI: Nörolojik Dizabilite İndeksi, TOS: Total Oksidan Seviye, TAK: Total Antioksidan Kapasite, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

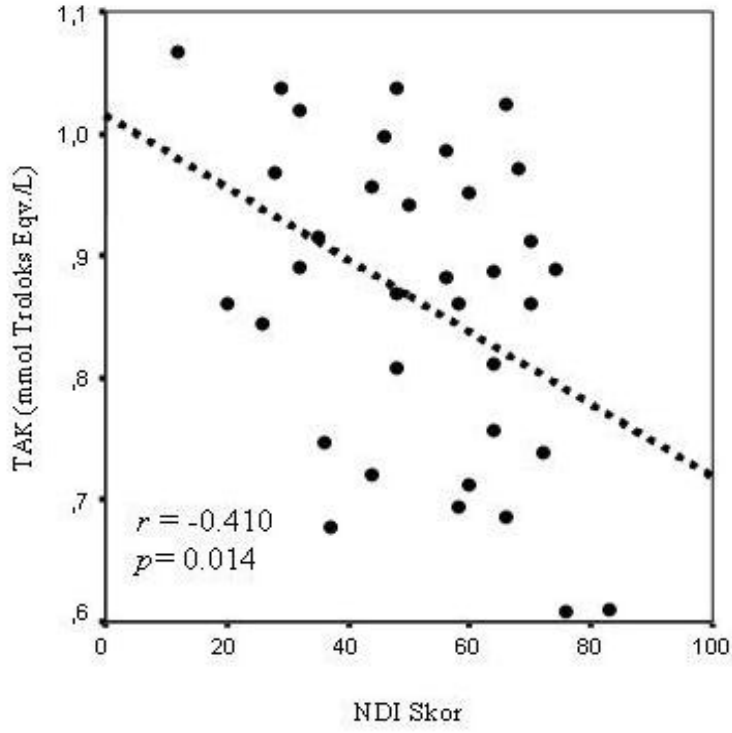
SSPE hastalarında NDI skoru ile DNA hasarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,472$, $P=0,004$) (Tablo 8, Şekil 6). Yine SSPE hastalarında NDI skoru ile TOS ve OSi arasında pozitif korelasyon ($r=0,344$, $P=0,043$; $r=0,407$, $P=0,015$), TAK ile negatif korelasyon saptandı ($r=-0,410$, $P=0,014$) (Tablo 8, Şekil 7-9).



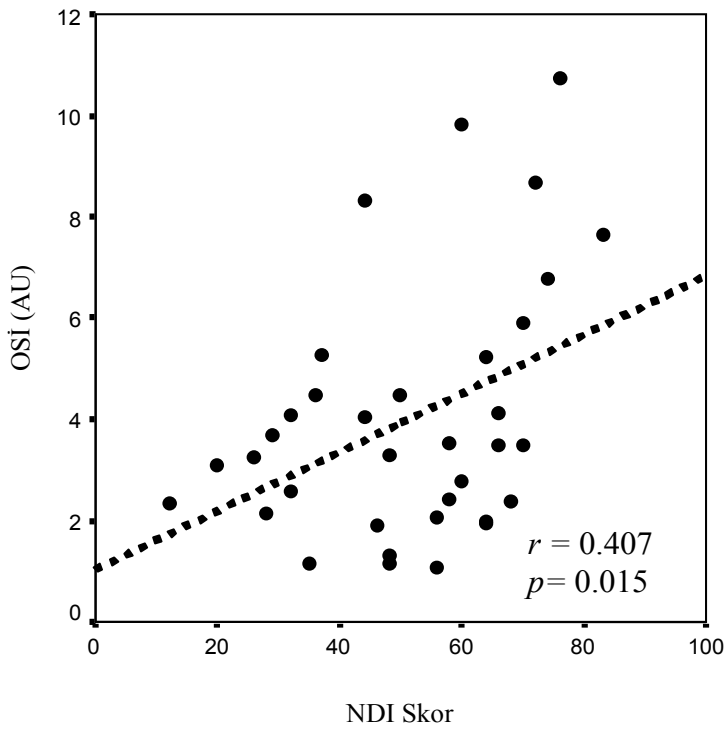
Şekil 9. SSPE vakalarının NDI skoru ile DNA hasarı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 10. SSPE vakalarının NDI skoru ile TOS arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 11. SSPE vakalarının NDI skoru ile TAK arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 12. SSPE vakalarının NDI skoru ile OSI arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

SSPE defektif kızamık virüsünün neden olduğu kızamığın geç ve fatal bir komplikasyonu olup genellikle kişilik değişiklikleri ve miyoklonik ataklar ile başlayan bazen aylar içinde hastayı komaya götürebilen bir yavaş virüs hastalığıdır. SSPE ile kızamık görülme sıklığı paralellik gösterir (52,121,163).

Predispozan faktörler arasında kızamık enfeksiyonunun erken yaşta geçirilmesi, kırsal bölgede yaşamak, etnisite ve erkek cinsiyet sayılabilir. SSPE'nin insidansında etnik farklılık ve vakaların coğrafik dağılım göstermesinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bir çalışmada, Papua Yeni Gine'de dağlık kesimlerde yüksek oranda görülen SSPE'de genetik faktörlerin katkıda bulunabileceğine dikkat çekilmiştir (80). Kalabalık ortamlarda yetişen çocuklarda ve ailenin ikinci, üçüncü ve sonraki çocuklarında görülmesi sıktır .

SSPE'nin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Erkek/kız oranı Brismar ve ark. (66)'nin çalışmasında 4/2, Öztürk ve ark. (65)'nin çalışmasında 2/1 , Anlar ve ark. (120)'nin çalışmasında 4/2 bulunmuştur. Garg (52) bu oranı 3/1 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda erkek/kız oranının 2,5 olup Öztürk ve ark'nin oranına yakın bulunmuştur.

Yalaz ve ark. (18) SSPE'nin ortalama başlangıç yaşını 12,5 olarak bildirmiştir. Öztürk ve ark. (65)'nin çalışmasında SSPE'li hastaların ortalama tanı yaşı 13,1 olarak bulunmuştur. SSPE'nin primer kızamık enfeksiyonunu izleyen ortalama 6-8 yıllık bir latent süreden sonra başladığı, inkübasyon süresinin genellikle bir dekadı aşmadığı bildirilmiştir. Son birkaç dekatta SSPE başlangıç yaşının erken yaşlara doğru kaydığı bildirilmiştir (120,127). Lucas ve ark. (123)'nin çalışmasında SSPE'nin başlama yaşı ortalama 4,9 yıl olarak bulunmuştur. Anlar ve ark. (120)'nin 1975-1999 yılları arasında Türkiye'de yaptığı bir çalışmada hastalığın başlangıç yaş ortalaması 7,6 yıl, latent period ise 5,9 yıl olarak bulunmuştur (120). Yentür ve ark. (38) SSPE başlangıç yaşını ortalama 7,5±5,6 yıl, Aydın ve ark. (145) 6,32±2,42 yıl, Taşdemir ve ark. (36) 6,0±2,1 yıl olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama tanı yaşı 7,1±1,9 (yaş sınırları 5-14) yıl, kızamık ile SSPE hastalığı arasında geçen latent süre ise 5,53±1,88 (3,5-12,5) yıl olarak bulunmuştur.

SSPE riski erken yaşta kızamık geçirenlerde daha yüksek olup, bir yaş altında kızamık geçirenlerde, 5 yaş üstü kızamık geçirenlere göre 16 kat daha yüksektir (127,128). SSPE hastalarının %50'sinde 2 yaş öncesi, % 75'inde ise 4 yaşından önce kızamık geçirme

öyküsü vardır (163). Bizim çalışmamızda ise 35 vakanın 14'ü (%40) 12 aydan önce, 32'si (%91) 24 aydan önce kızamık geçirmişti. Doğal kızamık enfeksiyonu geçirme yaşı ile ilgili yapılan bir çalışmada, kız çocuklarında yaş ortalaması $2,31 \pm 1,7$ yıl, erkeklerde ise $1,81 \pm 1,28$ yıl olarak bulunmuştur (18). Anlar ve ark. (120) 1975-1999 yılları arasında yaptığı bir çalışmada ise kızamık geçirme yaşı, 1975 - 1984 yılları arasında ortalama $25 \pm 18,5$ ay olarak, 1995-1999 arasında ise $20,7 \pm 20,1$ ay olarak bulunmuştur (120). Çalışmamızda SSPE hastalarının 35'inin 32 (%91)'si kızamık enfeksiyonu geçirmiş, 3'ünün ise kızamık geçirip geçirmediği bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda ise kızamık yaşı $18,4 \pm 7,7$ ay olarak bulunmuştur.

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde Kocabaş ve ark. (125) 13 SSPE'li hastanın tamamının 9 aylık iken aşılandığını ve bunlardan 9'unun kızamık enfeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir. Ergüven ve ark. (126) 19 hastadan 11'inin aşılandığını bildirmişlerdir. Yılmaz ve ark. (74) 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir. Bojinova ve ark. (127)'nin 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. (128)'nin İngiltere'de yaptıkları çalışmada 290 hastadan 235 (%81)'inin kızamık geçirdiğini, kızamık aşısının ise sadece 20 vakada yapılmış olduğunu ve bu 20 vakadan 5'inin aşı öncesi ve diğer 5'inin aşı sonrasında kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir. Çalışmamızda 35 vakanın 6 (%17)'sine kızamık aşısı hiç yapılmamıştı ve 32 hasta (%91) kızamık enfeksiyonu geçirmişti. 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 (38,41). İngiltere ve Bulgaristan'da yapılan çalışmalarda SSPE hastalarının çoğunun kızamık aşısı yaptırmadıkları ve doğal kızamık enfeksiyonu geçirdikleri bildirilmiştir (128,171). Bizim çalışmamızda bazı olgularda aşı yapılmadan önce ve aşının yapıldığı dönemde kızamık enfeksiyonunun geçirilmiş olması muhtemeldir. Aşı etkinliğinin öneminin vurgulanması açısından özellikle dikkat çekicidir.

SSPE'nin ırksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği bazı araştırmalara konu olmuştur. Yalaz ve ark. (18) SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da vakalar sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal

kesimden veya il merkezinin kenar semtlerinden gelmişlerdi. Bu kesimlerde kızamığa karşı bağışıklama oranı çok düşük buna karşın kızamık enfeksiyonu geçirme oranı oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.

SSPE vakalarımızda oksidan-antioksidan sistem değerlendirmesinde TOS, OSI düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı, TAK düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır (Tablo 7, Şekil 3-5).

Simonian ve ark. (172) Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda beyin biyopsilerinde ROS'un artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu hastalarda süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktiviteleri de azalmıştır. Beyin, yüksek metabolik hızı ve azalmış hücre rejenerasyon kapasitesi ile ROS'un olumsuz etkilerine diğer organlardan daha fazla maruz kalır (10). Nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif stresin dışında diğer bazı hücrel mekanizmaların ve genetik faktörlerinde etkili olduğu düşünülmektedir (185,187).

Hayashi ve ark. (129) oksidatif stresin nörolojik bozukluklarda predispozan bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Cockayne sendromu, spinal musküler atrofi, SSPE, progresif miyoklonik epilepsi ve Lafora hastalığı gibi durumlarda beyin farklı bölümlerinde oksidatif yıkım ürünleri gösterilmiştir. SSPE vakalarının erken evresinde lipit peroksidasyonuna ve glutamat transportunun bozulmasına bağlı olarak apoptozis ve oksidatif hasarın DNA hasarına yol açabileceği düşünülmüştür.

Emerit ve ark. (114) Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı ve amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon olduğunu ve aşırı ROS üretildiğini göstermişlerdir.

Dermody ve ark. (130-132) HSV-1 ve reovirüsün neden olduğu akut ensefalitlerde, HIV virüsünün neden olduğu nörodejeneratif bozuklukta ve kızamık virüsünün neden olduğu SSPE'de ortaya çıkan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Lipitten zengin sinir sisteminin lipit peroksidasyonuna duyarlı olduğu ve ortaya çıkan reaktif ürünlerle hücrelerin otokataliz yoluyla hasara uğradığı gösterilmiştir (132).

Ravindra ve ark. (185) nörodejeneratif hastalıklarla oksidatif stres arasında yakın ilişki olduğunu göstermişlerdir. Parkinson hastalarında antioksidan enzim düzeyinde belirgin azalma, lipit peroksidasyonu ve DNA oksidasyonunda belirgin artış gösterilmiştir (186).

Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda da oksidatif stres ürünlerinde artış gösterilmiştir (173).

Yukarıdaki çalışmalarda görüldüğü gibi nörodejeneratif hastalıklarda oksidatif yıkım ürünlerinin artışı ve bununla birlikte antioksidan sistemlerin zayıflaması nöron harabiyetinde önemli rol oynamaktadır (114,129-132,172,173,185). SSPE vakalarımızda TOS, OSİ düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanması bu görüşleri desteklemekte ve SSPE vakalarında oksidan seviyenin arttığına işaret etmektedir.

Vücudumuz, oksidatif hasarı önlemek amacıyla antioksidanlarla desteklenen endojen savunma mekanizmalarını ortaya koyar. Nörodejeneratif hastalıklarda antioksidan enzim sistemlerinin etkinliğinin azaldığına dair birçok yayınlar mevcuttur (172,185).

Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (88,109). Çalışmamızda oksidan/antioksidan sistem toplam olarak, Erel metodu ile değerlendirildi (110,111). SSPE vakalarında total oksidan seviyenin arttığı, oksidatif hasarı nötralize etmeye yönelik antioksidan defans mekanizmasının yani total antioksidan kapasitenin azaldığı saptandı.

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için savunma mekanizmalarından biri de antioksidan sistemlerdir. Kevin Pong ve ark. (194) nörodejeneratif hastalıklarda artmış reaktif oksijen ürünlerini baskılamak için antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalazın etkili olabileceğini göstermişlerdir. Endojen süperoksit dismutaz üretimini arttıran tedaviler son dönemde ön plana çıkmıştır fakat bu konu hakkında daha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır(194). Dun-Xian ve ark. (195) nörodejeneratif hastalıklarda kan beyin bariyerini iyi geçebilen, membran, sitoplazma ve mitokondrilerde iyi dağılım gösteren antioksidanların etkili olabileceğini, antioksidanların tek başına kullanımının yerine farklı özellikte antioksidanların kombine kullanımı ile nörodejeneratif hastalıklarda yarar sağlanabileceğini göstermişlerdir. Antiinflamatuvar etki, metal şelasyon özelliği ve metabolizma düzenleyici gibi farklı özellikleri olan yeni kuşak antioksidanların bulunması ve tedavide kullanımının daha etkin olabileceği düşünülmektedir. Antioksidan içeren diyetlerin nörodejeneratif hastalıklarda klinik gidiş üzerine etkili olduğunu bildiren yayınlar vardır (185,187). Nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan reaktif oksijen ve nitrojen ürünlerinin

diyetteki antioksidanlar ile baskılanmasının tek başına etkili bir tedavi sağlaması beklenemez ve ek tedavilere ihtiyaç vardır (193). Güngör ve ark. SSPE vakalarında serum retinol ve beta karoten düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğunu göstermişlerdir (205).

Serbest radikaller, DNA'da mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açabilirler. DNA'da oksidatif hasar oluşturan radikaller OH^- ve O_2^- radikalleridir. OH^- radikali, DNA'daki dört bazın herhangi birine saldırı yapabilirken, O_2^- dal kırığından ziyade, guanine spesifik bağlanarak hasar oluşturur (88,102).

DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içeren ve çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü H_2O_2 'nin hedefi haline getirmektedir. Doğrudan DNA'da hasar yapmayan H_2O_2 membranı kolayca geçerek, nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) reaktivitesi çok yüksek olan OH^- 'lerini oluşturarak DNA'da hasara neden olur. Oluşan OH^- , radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılmamaktadır. Yine OH^- , temizleyicilerinin oluşturduğu radikallerde DNA'ya hasar verebilmektedir. Doku kültür ortamının Fe^{+2} ve Cu^{+2} iyon konsantrasyonunun arttırılması ile oksidatif DNA baz hasarının arttığı ve H_2O_2 'ye maruz bırakılan hücrelerde Cu^{+2} ve/veya Fe^{+2} şelatörlerinin kullanımının DNA'daki oksidatif hasarı önlediği belirtilmiştir (103). Oksidatif stresin inhibisyonu hücre ölümün zincirini durdurabilir.

Oksidatif hasarı bloke eden ajanlar nörodejeneratif hastalıkların gidişini olumlu etkileyebilir. Hayvan deneylerinde minosiklin ve metal şelatörlerinin oksidatif stresi bloke ettiği gösterilmiştir (175). Arlt ve ark. (196) nörodejeneratif hastalıklarda metal şelatörlerinin lipid peroksidasyon ürünlerini azaltarak antioksidan etki oluşabileceğini göstermişlerdir. Minosiklinde daha belirgin olmak üzere ikinci jenerasyon tetrasiklinlerin global ve fokal beyin iskemisinde, Huntington hastalığında, amyotrofik lateral sklerozda, Parkinson hastalığında, multiple sklerozda, travmatik beyin hasarı ve medulla spinalis zedelenmesinde nöroprotektif etkileri olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (58). Nöroprotektif özellikte başta mikroglial aktivasyonun inhibisyonu olmak üzere anti-apoptotik ve anti-inflamatuar etkinliğin önemli rolü vardır. Bu bilgilerin daha fazla sayıda deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmesi, nöronal ölümle giden bir çok serebral hastalıkta başta minosiklin olmak üzere bu ilaçların güvenli bir şekilde kullanımına ışık tutacaktır.

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilmektedir. Ancak

DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (88,104).

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğundan oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçülen baz hasarı 8-hidroksideoksiguanozin'dir. 8-hidroksideoksiguanozin, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (88,100,101,104).

Lizis ve apopitozisle olan nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir. SSPE'de oligodendroglialarda fazla miktarda bulunan DNA fragmanlarının yıkımı beklenen bir durumdur. Demiyelinizan bir hastalık olan SSPE'de oligodendroglia hasarı sözkonusudur. Ayrıca reaktif oksijen ürünlerinin artışına yol açan oksidatif hasarın viral ensefalit, nörodejeneratif hastalık ve SSPE patogenezinde rol oynadığına dair yayınlar vardır (172,184). Michael ve ark. (184) mitokondriyal DNA mutasyonlarının ve oksidatif stresin nörodejeneratif hastalıklarda en büyük risk faktörleri olduğunu göstermişlerdir. Daha önce literatürde SSPE'de oksidatif hasarla ilgili az sayıda yayın mevcut olup DNA hasarı ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur (8-10).

SSPE'de direkt viral hasar veya sitokin aracılı yanıtla bağlı olarak beyinde nöron kaybına yol açtığı gösterilmiştir (181). Yakın dönemde SSPE'de beyin çeşitli bölgelerinde apopitozis bildirilmiştir (23). Kızamık virüsü ile enfekte ratların korteks, hipokampus ve talamusunda apopitozis gösterilmiştir (182). Anlar ve ark. (42) 19 SSPE hastası üzerinde yaptıkları bir çalışmada beyin biyopsilerinde apopitoz yoluyla doku hasarına yol açan DNA fragmanlarını ve bir integral membran proteini olan bcl-2'yi göstermişlerdir. Ayrıca SSPE'de apopitozisin nöron kaybında rol aldığını göstermişlerdir. Çoğu viral ajanlar bcl-2 üzerinden konak hücre ölümüne yol açarlar. Gelecekte sitokinler ve apopitozisin düzenleyici molekülleri SSPE tedavisi için potansiyel hedef olacaktır (41).

Nöron kaybı, glial çoğalma ve inflamatuvar reaksiyonlar SSPE'de etkin rol oynar. SSPE'nin yavaş progresyonu apopitotik nöron kaybı ile ilişkilidir. Oligodendroglialar DNA fragmanları yönünden zengin olmakla birlikte demiyelinizasyon ile nöron kaybı arasında

korelasyon saptanmamıştır (183). Bu gösteriyor ki SSPE'de demyelinizasyon dışında diğer mekanizmalar da oligodendroglia kaybına yol açmaktadır.

Bu çalışmamızda SSPE hastalarında alkali comet assay metodu ile DNA hasarı araştırılmıştır. Comet assay, hızlı, basit ve hücresele düzeyde uygulanması kolay, DNA hasarını iyi tanımlayan bir tekniktir. Hasta grubunda DNA hasarı 15.3 ± 9.9 AU, kontrol grubunda DNA hasarı $1,8 \pm 1,7$ AU olarak bulunmuştur. SSPE hastalarında NDI skoru ile DNA hasarı, TOS, OSİ arasında pozitif korelasyon, NDI skoru ile TAK arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 8, Şekil 9-12). Çalışmamızda bir nörodejeneratif hastalık olan SSPE'de DNA hasarının hastaların klinik durumları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca DNA hasarının oksidan-antioksidan sistem ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Oksidan-antioksidan sisteme olumlu yönde etki eden ajanların SSPE'de kullanılmasının bu hastalarda DNA hasarının önüne geçilebileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız sonucunda SSPE hastalarında total oksidan seviyenin arttığı, total antioksidan kapasitenin azaldığı ve dolayısıyla oksidatif stres indeksinin ve oksidatif baskının belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır.

Çalışmamız sonucunda SSPE hastalarında DNA hasarında artış saptanmıştır. SSPE hastalarında DNA hasarı ile total oksidan seviye, oksidatif stres indeksi arasında pozitif korelasyon; DNA hasarı ile total antioksidan kapasite arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Hastaların klinik durumlarını gösteren NDI skorları ile DNA hasarı, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi arasında pozitif korelasyon; total antioksidan kapasite ve NDI skoru arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır.

SSPE hastalarında serbest radikal üretiminin azaltılması ve DNA hasarının yavaşlatılması SSPE hastalarındaki klinik ilerlemenin yavaşlamasına katkıda bulunabilir. Bu amaçla SSPE hastalarında antioksidan kapasiteyi arttırmak için doğal veya sentetik antioksidanların kullanımı önerilebilir.

Elde ettiğimiz sonuçların SSPE hastalarında oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilgili yeni çalışmalara ışık tutacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Anlar B, Yalaz K, Öktem F, et al. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular α -interferon. *Neurology* 1997; 48:526-528.
2. Gökçil Z, Odabaşı Z, Demirkaya Ş, et al. α -Interferon and isoprinosine in adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 1999; 162: 62-64.
3. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, et al. . Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 2001;24; 54-59.
4. Dimova P, Bojinova Y. Subacute sclerosing panencephalitis with atypical onset; Clinical, computed tomographic and magnetic resonance imaging correlations *J Child Neurol* 2000; 15; 258-260.
5. Dawson JR Jr. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Am J Pathol* 1933;9:7-15.
6. Pette H, Doring G. Uber einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. *Deutsche Zeitschrift fur Nervenheilk* 1939;149:7-44.
7. Anlar B, Yalaz K, Imir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol.* 1994; 34: 44-47.
8. Nunomura A, Honda K, Takeda A, Hirai K, Zhu X, Smith MA, Perry G. Oxidative damage to RNA in neurodegenerative diseases. *J Biomed Biotechnol.* 2006(3): 82323 .
9. Valyi-Nagy T, Dermody TS. Role of oxidative damage in the pathogenesis of viral infections of the nervous system, Department of Pathology, College of Medicine, University of Illinois at Chicago, USA. *Histol Histopathol.* 2005 Jul;20(3):957-67.
10. Hayashi M, Arai N, Satoh J, Suzuki H, Katayama K, Tamagawa K, Morimatsu Y. Department of Clinical Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Fuchushi, Tokyo, Japan. Neurodegenerative mechanisms in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 2002 Oct;17(10):725-30.

11. Bouteille M, Fontaine C, Vedrenne CL, et al. Sur uncas d'encephalite subaiguea inclusions. Etude anatomoclinique et ultra structurale. *Rev Neurol (Paris)* 1965;113:454–8.
12. Van Bogaert L. Une leucoencephalite sclerosante subaigue *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1945; 8:101–20.
13. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 1969;221:974.
14. John TJ, Mukundan P, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. *Epidemiol Infect* 1990;104:151- 6.
15. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, et al. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* 1988;7:159–64.
16. Yakub BA. Subacute sclerosing panencephalitis(SSPE): early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci* 1996;139: 227–34.
17. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS, Yilmaz G, Demirbilek V, Yentur SP, et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain Dev.* 2006; 28: 183-189.
18. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: Epidemiological features. *J Trop Pediatr.* 1988; 34: 301-305.
19. Tunçbilek E, et al. The vaccination situation of children between 0-5 years of age after the accelerated vaccination campaign and the comparison with pre-campaign results. *Turkish J Pop Stud* 1986;8:5-36.
20. Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection.* 1996; 24: 156-158.
21. Metintaş S, Etiz S, Akgün Y, Kalyoncu C, Sariboyaci MA, Işıklı B. A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskişehir in Turkey 1997 Nov;111(6):373-6.
22. Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. *Brain* 1950; 73: 141–66.
23. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby SL. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1997; 23: 218-224.

24. Otaki M, Sada K, Kadoya H, Nagano-Fujii M, Hotta H. Inhibition of measles virus and subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. *Antiviral Res.* 2006; 70: 105-111.
25. Baczko K, Lampe J, Liebert UG, Brinckmann U, ter Meulen V, Pardowitz I, et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology.* 1993; 197:188-195.
26. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med* 1998;338:1448.
27. Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature* 1979;279:529–30.
28. Dunn RA. Subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10:68-72.
29. Pati R, Verma A, Kumar P, Parhi LD, Joshi D, Misra S. Unilateral chorioretinitis: An initial manifestation of subacute sclerosing panencephalitis. *J Assoc Physicians India.* 2005; 53: 912- 913.
30. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of literature. *Mov Disord* 1997;12: 342–53.
31. www.stanford.edu/group/virus/retro/2000/measles.html.
32. Dasopoulou M, Covanis A. Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1251-1253.
33. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982; 11(4):359-64.
34. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, Brenner T, Udem S, Rager B, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol.* 1988; 45: 1324-1325.
35. Ichiyama T, Siba P, Suarkia D, Reeder J, Takasu T, Miki K, et al. Analysis of serum and cerebrospinal fluid cytokine levels in subacute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Cytokine.* 2006; 33: 17-20.
36. Tasdemir N, Ece A, Tekes S, Dikici S, Günes A, Balık H. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2006; 141:445-448.

37. Yentür SP, Saruhan G, Direskeneli ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatri*. 2006; 1: 21-25.
38. Yentur SP, Gurses C, Demirbilek V, Yilmaz G, Onal AE, Yapici Z, et al. Alterations in cellmediated immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol*. 2005; 170:179-185.
39. Saruhan-Direskeneli G, Gurses C, Demirbilek V, Yentur SP, Yilmaz G, Onal E, et al. Elevated interleukin-12 and CXCL10 in subacute sclerosing panencephalitis. *Cytokine*. 2005; 32: 104-110.
40. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol*. 2006; 6: 269-276.
41. Anlar B, Soylemezoglu F, Elibol B, Dalkara T, Aysun S, Kose G, et al. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics*. 1999; 30: 239-242.
42. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haengeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr*. 2002; 161:438-441.
43. Ohya T, Martinez A Julio, Lemni H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974;24: 411-417.
44. Thiel A, Nau R, Fischer F, Meden H, Harms K, Weissbrich B, et al. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology*. 1996; 46: 1604.
45. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, et al. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1991;41:1639-42.
46. Anlar B, Guven A, Kose G, Okur H, Kose O, Aydın OF, et al. Lymphocyte subsets, TNF alpha and interleukin-4 levels in treated and untreated subacute sclerosing panencephalitis patients. *J Neuroimmunol*. 2005; 163:195-198.
47. 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.

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: 471-480.
49. Park DW, Boldt HC, Messicotte SJ, et al. subacute sclerosing panencephalitis manifesting as viral retinitis: clinical and histopathologic findings. *Am J Ophthalmol* 1997;123:533-42.
50. Serdaroglu A, GücüyenerK, Dursun I, Aydın K, Okuyaz C, Subası M, et al. Macular retinitis as a first sign of subacute sclerosing panencephalitis: The importance of early diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2005; 13: 405-410.
51. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literatur review. *Clin Pediatr (Phila).* 1997; 36:149-154.
52. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol.* 2008 Oct.14 1439-1452(Online).
53. Yapici Z. Subacute sclerosing panencephalitis presenting with Balint's syndrome. *Brain Dev.* 2006; 28:398-400.
54. Mehta PD, Kane A, Thorner 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.
55. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr* 1993; 60: 37-41.
56. Tourtellote WW, Ma BI, Brandes DB, et al. Quantification of de novo central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann Neurol* 1981;9:551-6.
57. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 291-294.
58. Kraus, Richard L.; Pasieczny, Rodger; Lariosa-Willingham, Karen; Turner, Mary S.; Jiang, Alice; Trauger, John *W.* Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *Journal of Neurochemistry* (2005); 94(3):819-827.
59. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs.* 1997; 2: 111-120.

60. Imai M, Hamano S, Noda Y, Nara T, Ogawa Y, Maekawa K. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Clinical and neuropathological observations. *No To Hattatsu*. 1997; 29: 494-499.
61. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*. 1979; 56: 610-614.
62. Aydın OF, Senbil N, Gürer YK. Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 2006; 21: 256-260.
63. Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114:737-739.
64. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): Early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci*. 1996; 139:227-234.
65. Öztürk A, Gürses C, Baykan B, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol* 2002; 17: 25-29.
66. Brismar J, Gascon GG, Von Steyern KV, Bohlega S. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MR. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17: 761.
67. Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996;38: 636-40.
68. Anlar B, Saatci I, Kose G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996; 47: 1278-1283.
69. 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.
70. 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.
71. Woodward KG, Weinberg PE, Lipton HL. Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr*. 1988; 12:489-491.
72. Akdal G, Baklan B, Cakmakci H, Kovanlikaya A. MRI follow-up of basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol*. 2001; 24:393-395.

73. Aydin K, Tatli B, Ozkan M, Ciftci K, Unal Z, Sani S, et al. Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by H-MRS. *Neurology*. 2006; 67: 911-913.
74. Yilmaz D, Aydin OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: Is there something different in the younger children? *Brain Dev*. 2006; 28:649-652.
75. Anlar B, Yalaz K, Imir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol*. 1994; 34: 44-47.
76. Alkan A, Korkmaz L, Sigirci A, Kutlu R, Yakinci C, Erdem G, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Relationship between clinical stage and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *J Magn Reson Imaging*. 2006; 23:267-272.
77. Trivedi R, Gupta RK, Agarawal A, Hasan KM, Gupta A, Prasad KN, et al. Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* (2006);27:1712-1716.
78. Julie K Andersen. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Reviews Neuroscience* (2004);5, S18–25.
79. Cianchetti C, Fratta AL, Muntovi F, et al. Toxic effect of intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis. *Ital J Neurol Sci* 1994;15: 153–5.
80. Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Kamase K, Namae H, et al. A continuing high incidence of SSPE in the eastern highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect*. 2003; 131:887-898.
81. Anlar B, Gucuyener K, Imir T, et al. Cimetidine as an immuno-modulator in subacute sclerosing panencephalitis. A double blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12: 578–81.
82. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 72–4.
83. 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.
84. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, Reichmann H. A 35 year-old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet*. 1998; 351:1926.
85. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci*. 1998; 154: 83-88.

86. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg.* 1997; 97: 39-44.
87. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon dergisi* 1997; 3-4:92-95.
88. Minnet C. Çocukluk çağında B12 vitanin eksikliğinin oksidan antioksidan sistem ve DNA hasarı ile ilişkisi. Uzmanlık tezi, 2006.
89. Kılınç K, Kılınç A, Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33:110-118.
90. Jensen SJK, Oxidative stres and free radicals. *Journal of Molecular Structure.* 2003;666:387-392.
91. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya;Mimoza yayınları, 1995.s 42-45.
92. Yamamoto Y. Role of active oxygen species ant antioxidants in photoaging. *Journal of Dermatological Science* 2001; 27:1-4
93. Baykal Y, Gök F, Erikçi S. Demir, serbest radikaller ve oksidatif hasar. *Sendrom* 2002; 14(1):94-100.
94. Stadtman ER. Metal ion catalyzed oxidation of proteins : biochemical mechanism and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 1990;9:315-325.
95. Yiğit A, Yurdakök M, yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997;39:749-765.
96. Çelik H. Malarya hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lenfosit DNA hasarının araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, 2005.
97. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stres Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:341-357.
98. Bowry VW, Mohr D, Cleary J et al. Prevention of tocopherol-mediated peroxidation in obiquinol-10-free human low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1995; 270:5796. 5663.
99. McCord JM. Human disease , free radicals and oxidant/antioxidant balance. *Clinical Biochemistry* 1993;26:351-357.
100. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *Faseb J*, 2003. 17: 1195-1214.

101. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*, 2004. 26: 533-542.
102. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat J-L. Oxidative damage to DNA: Formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res*, 2003. 531: 5-23.
103. Zastawny TH, Altman SA, Randers-Eichhom L, Madurawe R, Lumpkin JA, Dizdaroglu M, Rao G. DNA base modifications and membrane damage in cultured mammalian cells treated with iron ions. *Free Rad Biol Med*, 1995. 18: 1013-1022.
104. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Letters*, 1991. 281: 9-19.
105. Scandalios JG. The rise of ROS. *TRENDS in Biochemical Sciences*, 2002. 27: 483- 486.
106. Yesilkaya A, Altinayak R and Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol*, 2000. 35:17-20.
107. Makarov VG, Makarova M, Selezneva AI. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. *Vopr Pitan*, 2005. 74:10-3.
108. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J. Nutr* 1989;119:109-111.
109. Romay C, Pascual C and Lissi EA. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. *Braz J Med Biol Res*, 1996. 29: 175-83.
110. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*, 2004. 37:112-9.
111. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005. 47:119-29.
112. Büge Öz. Subakut Sklerozan Panensefalit: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Cerrahpasa J Med*. 2000; 31:107-112.
113. A Simonian, J T Coyle . Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases *N Annual Review of Pharmacology and Toxicology Vol. 36. (1996) Pages 83-106.*
114. J.Emerit, M.Edeas Neurodegenerative diseases and oxidative stress *European Neuropsychopharmacology, Volume 15, Issue null, Pages S100-101.*

115. Takaaki Akaike, Mohammed Hasan Zeki, Teruo Akuta. Nitric Oxide-Induced Nitrative Stress Involved in Microbial Pathogenesis, Department of Microbiology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University. *Journal of Pharmacological Sciences* Vol. 98 (2005). P 117-129.
116. Takashi Ichiyama, P. Siba, D. Suarkia, T. Takasu, K. Miki, R. Kira, K. Kusuhara, T. Hara, J. Toyama, S. Furukawa. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in subacute sclerosing panencephalitis *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 252, Issue 1, Pages 45-48.
117. Güngör S, Anlar B, Turan N, Yilmaz H, Helps CR, Harbour DA. Antibodies to Borna disease virus in subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Infect Disease*. 2005; 24: 833-834.
118. Hosoya M, Morri S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of Ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 4631-4635.
119. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol*. 1998; 13: 557-559.
120. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection*, 2001;29: 192-195.
121. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, Katz RS, Dyken PR, Zaki SR, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis*. 2005; 192:1686-1693.
122. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zamurovic DR, Pasic SS, Kravljanc RM, Djordjevi MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol*. 2003; 29:63-65.
123. Lucas KM, Sanders RC, Rongap A, Rongap T, Pinai S, Alpers MP. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Papua New Guinea: a high incidence in young children. *Epidemiol Infect*. 1992; 108:547-53.
124. Aydin K, Okur O, Tatli B, Sarwar SG, Ozturk C, Dilber C.. Reduced gray matter volume in the frontotemporal cortex of patients with early subacute sclerosing panencephalitis. Department of Neuroradiology, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey. *AJNR Am J Neuroradiology*. 2009 Feb;30(2): 271-5.

125. Kocabas Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut sklerozan panensefalitli olguların değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni*. 2004; 11: 7-10.
126. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Öcal S ve ark. Subakut sklerozan panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi*. 2006; 20: 20-22.
127. Bojinova VS, Dimova PS, Belopitova LD, Mihailov AS, Gatcheva NL, Mihneva ZG, et al. Clinical and epidemiological characteristics of subacute sclerosing panencephalitis in Bulgaria during the past 25 years (1978-2002). *Eur J Pediatr Neurol*. 2004; 8: 89-94.
128. 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.
129. Hayashi M. Oxidative stress in developmental brain disorders. *Neuropathology*. 2009 Feb;29(1): 1-8.
130. Valyi-Nagy T, Olson SJ, Valyi-Nagy K, Montine TJ, Dermody TS. Herpes Simplex Virus Type 1 Latency in the Murine Nervous System Is Associated with Oxidative Damage to Neurons. Pages 309-321.
131. Xinhong Dong , Hua Li , Aaron Derdowski , Lingmei Ding , Atuhani Burnett , Xuemin Chen , Timothy R. Peters , Terence S. Dermody, Elvin Woodruff, Jaang-Jiun Wang and Paul Spearman . Department of Pediatrics and Microbiology and Immunology, Nashville, Tennessee 37232 Cell, Volume 120, Issue 5, 663-674.
132. Valyi-Nagy T, TS. Role of oxidative damage in the pathogenesis of viral infections of the nervous system. *Histol Histopathol*. 2005 Jul; 20:957-67.
133. Shimizu T, Matsuishi T, Iwamoto R, Handa K, Yoshioka H, Kato H, et al. Elevated levels of anti-CD9 antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect Dis*. 2002; 185:1346-1350.
134. Sawaishi Y, Abe T, Yano T, Ishikawa K, Takada G. SSPE following neonatal measles infection. *Pediatr Neurol*. 1999; 20:63-65.
135. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain Dev*. 2006; 28:447-452.
136. Schubert S, Moller-Ehrlich K, Singethan K, Wiese S, Duprex WP, Rima BK, et al. A Mouse model of persistent brain infection with recombinant Measles virus. *J Gen Virol*. 2006; 87:2009-2011.

137. Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46:287-290.
138. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol*. 1989; 5:339-341.
139. Anlar B, Pinar A, Yasar Anlar F, Engin D, Ustacelebi S, Kocagoz T, et al. Viral studies in the cerebrospinal fluid in subacute sclerosing panencephalitis. *J Infect*. 2002; 44: 176-180.
140. Anlar B, Kose G, Gurer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection*. 2001; 29:192-195.
141. Yalaz K, Anlar B, Oktem F, Aysun S, Ustacelebi S, Gurcay O, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1992; 42:488-491.
142. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev*. 1993; 15:346-355.
143. Hoffman FM, Hinton DR, Baemayr J, Weil M, Merrill JE. Lymphokines and immunoregulatory molecules in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1991; 58:331-342.
144. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol*. 1996; 3:260-269.
145. Aydın OF, Karakurt C, Senocak F, Senbil N, Sungur M, Gürer YK. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol*. 2005; 32:184-189.
146. Reiber H, Lange P. Quantification of virus specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: Sensitive and spesific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem*. 1991; 37:1153-1160.
147. Hirano A. SSPE virus dominantly interferes with replication of wild-type measles virus in a mixed infection: Implication for viral persistence. *J Virol*. 1992; 66:1891-1898.
148. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin*. 1985; 3:179-195.
149. Blume WT, Kibara M. Atlas of pediatric electroencephalography. (2nd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 370.

150. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol.* 2005; 116:1762-767.
151. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1981; 31:763-767.
152. Yohsikawa H, Takanashi A, Fukushima N, Sakuragawa N, Arima M. Paradoxical alpha waves seen in the course of subacute sclerosing panencephalitis. *No To Hattatsu.* 1990; 22:445-450.
153. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalography.* 1995; 26:193-199.
154. Tung SL, Yen DJ, Yiu CH, Chen SJ, Su MS. Unusual electroencephalographic findings in subacute sclerosing panencephalitis: A case report. *Brain Dev.* 1997; 119:222-225.
155. Martinovic Z. Periodic generalized burst of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986; 63:236-238.
156. Senol U, Haspolat S, Cevikol C, Saatci I. Subacute sclerosing panencephalitis: Brainstem involvement in a peculiar pattern. *Neuroradiology.* 2000; 42:913-916.
157. Ozturk A, Gurses C, Baykan B, Gokyigit A, Eraksoy M. Subacute sclerosing panencephalitis: Clinical and magnetic resonance imaging evaluation of 36 patients. *J Child Neurol.* 2002; 17:25-29.
158. Lebon P, Boutin B, Dulac O, Ponsot G, Arthuis M. Interferon gamma in acute and subacute encephalitis. *Br Med J.* 1988; 296:9-11.
159. Kurata T, Matsubara E, Yokoyama M, Nagano I, Shoji M, Abe K. Improvement of SSPE by intrathecal infusion of alpha-IFN. *Neurology.* 2004; 63:398-399.
160. Hamilton RL, Wiley CA. Neuropathology of Viral Infections of the Nervous System In : Davis RL, Robertson DM (eds). *Textbook of Neuropathology* (3rd ed). Baltimore, William-Wilkins, 1997: 984-988.
161. Bayir H, Kagan VE, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. *Pediatric Research* 2002; 51:571-578.
162. Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. *Clinica Chimica Acta* 2003; 327; 103-107.

163. İrdem A: Subakut Sklerozan Panensefalitli Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Dicle Üniv. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Diyarbakır 2002, s.3-25.
164. Wight C, Jin L, Nelson CS, Cosby SL, Padfield CJH. Scientific correspondence. Case report: An autopsy-proven case of fulminant subacute sclerosing panencephalitis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003; 29:312-320.
165. Jahnel M. Subacute sclerosing panencephalitis presenting initially as schizophrenic psychosis in a 19-year old man. *Psychiatr Prax.* 2003; 30:70-72.
166. Cathomen T, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 1998; 72: 1224-1234.
167. Budka H, Lassmann H, Popow, Kraupp T. Measles virus antigen in panencephalitis. An immunopathological study stressing dendritic involvement in SSPE. *Acta Neuropathol* 1982, 56,52-56.
168. Poser CM. Notes on the Pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 1990;95:214-219.
169. Swoveland PT, Johnson KP. Subacute sclerosing panencephalitis and other paramyxovirus infections. *Handbook of clinical neurology. Vol 12 (56).* 1989: 417–37.
170. Saha V, John TJ, Mukundan P, *et al.* High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. *Epidemiol Infect* 1990;104:151- 6.
171. Veneta Bojinovaa, Petia Dimovaa, Liliana Belopitovaa, Subacute Sclerosing Panencephalitis in Bulgaria (1978-2002) *European Journal of pediatric Neurology* (2004) 8, 89-94.
172. N A Simonian and J T Coyle, Oxidative Stres in Neurodegenerative Diseases . *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 36:83-106.
173. Saggu H, Cooksey J, Dexter D et al. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem* 1989; 53: 692-7.
174. Dexter D T et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's Disease. *J. Neurochem* (1989). 52. 381-389.
175. Kraus, Richard L.; Pasieczny, Rodger; Lariosa-Willingham, Karen; Turner, Mary S.; Jiang, Alice; Trauger, John W. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in

an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *Journal of Neurochemistry* (2005). 94 (3):819-827.

176. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: Effects on nitric oxide synthases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93:14014-9.

177. Kim SS, Kong PJ, Kim BS, Sheen DH, Nam SY, Chun W. Inhibitory action of minocycline on lipopolysaccharide-induced release of nitric oxide and prostaglandin E2 in BV2 microglial cells. *Arch Pharm Res* 2004; 27(3):314-8.

178. Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J. Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(26):15769-74.

179. Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23):496-500.

180. He Y, Appel S, Le W. Minocycline inhibits microglial activation and protects nigral cells after 6-hydroxydopamine injection into mouse striatum. *Brain Res* 2001; 909(1-2):187-93.

181. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby S.L. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathology & Applied Neurobiology*, Volume 23, Number 3, June 1997, pp. 218-224.

182. 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;96:207–217.

183. J. Bauer, Christine Stadelmann, Christian Bancher, Kurt Jellinger and H. Lassmann. Apoptosis of T lymphocytes in acute disseminated encephalomyelitis. *Acta Neuropathologica* Volume 97. 1999;543-546.

184. Michael T. Lin & M. Flint Beal. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. Department of Neurology and Neuroscience (2006). *Nature* 443, 787-795.

185. Ravindra Pratap Singh, Shashwat Sharad, Suman Kapur. Free Radicals and Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: Relevance of Dietary Antioxidants. *JACM* 2004; 5(3): 218-25.

186. Spina MB, Cohen G. Dopamine turnover and glutathione oxidation implications for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 1398-1400.
187. Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001;18(9):685-716.
188. Östling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic study of radiation-induced DNA damages in individual mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 123(11):291–8.
189. Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H, Dizdaroglu M. Mass spectrometric assays for the tandem lesion 8,5-cyclo-2-deoxyguanosine in mammalian DNA. *J. Biochemistry* 2002; 41(1): 73–88.
190. Kocyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidatve stress in patients with cutaneous leishmaniasis. *J. Mutation Research* 2005; 124: 47–59.
191. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Kocyigit A, Celik H, Guzel S, Selek S. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome *J. Mutation Research* 2005; 135(4) 22–35.
192. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research* 2005; 583: 49–54.
193. Robert A. Floyd. Antioxidants, Oxidative Stress, and Degenerative Neurological Disorders. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* (1999) , 222:236-245.
194. Kevin Pong. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: therapeutic implications for superoxide dismutase mimetics. *Expert Opinion on Biological Therapy* February 2003, Vol. 3, No. 1, Pages 127-139.
195. Dun-Xian Tan, Lucien C Manchester, Rosa Sainz, Juan C Mayo, Frederick L Alvares, Russel J Reiter. Antioxidant strategies in protection against neurodegenerative disorders. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* October 2003, Vol. 13, No. 10, Pages 1513-1543.
196. Arlt, Sönke, Beisiegel, Ulrike, Kontush, Anatol. Lipid peroxidation in neurodegeneration: new insights into Alzheimer's disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2002. pp 289-294.

197. Katz SL. A vaccine-preventable infectious disease kills half a million children annually. *J Infect Dis.* 2005; 192:1679-1680.
198. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chan KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: Prevalence in South China. *Pediatr Neurol.* 2004; 31:46-51.
199. Brouns R, Verlinde P, Lagae L, De Koster J, Lemmens F, Van de Cassaye W. Subacute sclerosing panencephalitis in a vaccinated, internationally adopted child. *Acta Neurol Belg.* 2001; 101:128-130.
200. Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. In : Duckett S.(Ed) *Pediatric Neuropathology.* Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403-422.
201. Zhu Y, Rota P, Wyatt L, Tamin A, Rozenblatt S, Lerche N, et al. Evaluation of recombinant vaccinia virus-measles vaccines in infant rhesus macaques with preexisting measles antibody. *Virology.* 2000; 276:202-213.
202. Guris D, Bayazit Y, Özdemirer U, Buyurgan V, Yalniz C, Toprak I, et al. Measles epidemiology and elimination strategies in Turkey. *J Infect Dis.* 2003; 187:230-234.
203. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-1986. A 24 year-old woman with a three-month history of progressive mental deterioration. *N Engl J Med.* 1986; 314:1689-1700.
204. Senbil N, Aydin OF, Orer H, Gurer YK. Subacute sclerosing panencephalitis: A cause of acute vision loss. *Pediatr Neurol.* 2004; 31:214-217.
205. Serdal Gungor, Akgun Olmez, Pinar Arikan Firat, Goknur Haliloğlu, Banu Anlar. *Journal of Child Neurology,* Vol. 22, No. 3, 341-343.