

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ
HASTALARDA KLİNİK TAKİP, MRG VE EEG
BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrfan ALTINTAS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Akın İŞCAN

**ŞANLIURFA
2009**

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTLİ
HASTALARDA KLİNİK TAKİP, MRG VE EEG
BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrfan ALTINTAS

DANIŞMAN

Prof. Dr. Akın İŞCAN

**ŞANLIURFA
2009**

TEŞEKKÜR

Tezimin gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimimde her konuda yardımını gördüğüm, bana her zaman desteğini, sabır, içtenlik ve titizlikle sürdüren, danışman hocam Prof. Dr. Akın İŞCAN'a saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince kendilerinden her türlü destek ve yardımı gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Himmet KARAZEYBEK, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. M. Mansur TATLI ve Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Yrd. Doç. Dr. Ali AYÇİÇEK, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ, Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN'a teşekkür ederim.

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

Çalışmamda emeği bulunan ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE'ye teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen sevgili eşime, anneme ve babama sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. İrfan ALTINTAS

İÇİNDEKİLER

TEŞŞEKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ŞEKİLLER.....	iv
TABLolar.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TÜRKÇE ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Subakut Sklerozan Panensefalit.....	2
2.2.Tanım.....	2
2.3.Epidemiyoloji.....	2
2.4.Patogenez.....	4
2.5.Patoloji.....	6
2.6.Klinik Bulgular.....	8
2.7.Tanı.....	9
2.8.Beyin Omirilik Sıvısı.....	10
2.9.Elektroensefalografi.....	11
2.10.Görüntüleme Yöntemleri.....	13
2.11.Beyin biyopsisi.....	15
2.12.Erişkin Dönemde SSPE.....	15
2.13.Gebelikte SSPE.....	15
2.14.Tedavi.....	16
2.15.Prognoz.....	19
3.MATERYAL VE METOD.....	20
3.1.Gascon Evrelemesi.....	20
3.2.Nörolojik Dizabilite İndeksi.....	21
3.3.EEG.....	23
3.4.MRG.....	23
4. BULGULAR.....	24

5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	44
7. KAYNAKLAR	46
8. EKLER	58

ŞEKİLLER

Şekil 1.	SSPE'in tipik EEG bulgusu.....	13
Şekil 2.	81 SSPE vakasının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü.....	24
Şekil 3.	81 SSPE vakasının kızamık geçirme yaşına göre SSPE yaşının grafiksel Görünümü.....	25
Şekil 4.	81 SSPE vakasının evrelerine göre dağılımı.....	26
Şekil 5.	81 SSPE vakasının başvuru belirti ve bulgularının dağılımı.....	27
Şekil 6.	Vaka 2; tanı MR görüntüsü ve klinik evre.....	74
Şekil 7.	Vaka 2; tanıdan 12 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	75
Şekil 8.	Vaka 2; tanıdan 24 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	75
Şekil 9.	Vaka 23; tanı MR görüntüsü ve klinik evre.....	76
Şekil 10.	Vaka 23; tanıdan 12 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre	76
Şekil 11.	Vaka 23; tanıdan 18 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	77
Şekil 12.	Vaka 23; tanıdan 24 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	77
Şekil 13.	Vaka 28; tanı MR görüntüsü ve klinik evre.....	78
Şekil 14.	Vaka 28; tanıdan 12 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	78
Şekil 15.	Vaka 28; tanıdan 18 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	79
Şekil 16.	Vaka 28; tanıdan 24 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	79
Şekil 17.	Vaka 46; tanı MR görüntüsü ve klinik evre.....	80
Şekil 18.	Vaka 46; tanıdan 30 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	80
Şekil 19.	Vaka 46; tanıdan 36 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	81
Şekil 20.	Vaka 54; tanı MR görüntüsü ve klinik evre.....	81
Şekil 21.	Vaka 54; tanıdan 6 ay sonra MR görüntüsü ve klinik evre.....	82

TABLULAR

Tablo 1.	Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri	10
Tablo 2.	81 SSPE vakasında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı ve kızamık ile SSPE arasındaki geçen süre.....	24
Tablo 3.	SSPE tanı ve takip EEG bulguları.....	28
Tablo 4.	Seksenbir vakanın tanı anında beyin MRG bulgularının Klinik evreye göre dağılımı.....	30
Tablo 5.	Tanı sırasında patolojik MRG olasılığın Evreye göre dağılımı.....	30
Tablo 6.	Tanıdan 6 ay sonra klinik Evreye göre MRG bulguları.....	31
Tablo 7.	Tanıdan 12 ay sonra klinik Evreye göre MRG bulguları.....	32
Tablo 8.	Tanıdan 18-24 ay sonra klinik Evreye göre MRG bulguları.....	33
Tablo 9.	Tanıdan 30-36 ay sonra klinik Evreye göre MRG bulguları.....	34
Tablo 10.	Tanıdan 42-72 ay sonra klinik Evreye göre MRG bulguları.....	35
Tablo 11.	81 SSPE hastasının demografik özellikleri.....	58
Tablo 12.	81 SSPE vakasının takip MRG ve klinik Evre bulguları.....	66

KISALTMALAR

BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CD	: Cluster of differentiation
CMV	: Sitomegalovirüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
H-MRS	: Proton MR spektroskopisi
HSV	: Herpes simpleks virüs
HTLV	: Human T lenfosit virüs
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NDI	: Nörolojik Dizabilite İndeksi
NAA	: N-asetil aspartat
NK	: Natural killer
PPD	: Purifiye protein derive
RNA	: Ribonükleik asit
SSPE	: Subakut Sklerozan Panensefalit
Th	: T helper
UNICEF	: United Nations Children's Fund

ÖZET

Subakut Sklerozan panensefalitli (SSPE) hastalarda klinik takip, MRG ve EEG bulguları arasındaki ilişki

Dr. İrfan ALTINTAS

Bu çalışmada, klinik bulgular, tipik elektroensefalogram bulguları, beyin omirilik sıvısında artmış kızamık antikoru varlığı ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularına dayanılarak subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı konulan 52'si erkek, 29'u kız toplam 81 hasta incelendi. Ortalama tanı yaşı 8 ± 2 (4-14), kızamık ile SSPE hastalığı arasında geçen ortalama süre 6.7 ± 2.4 (2.8-12.8) yıl olarak belirlendi.

En sık başvuru şikayetleri otuzüç hastada (%40.7) atonik / miyoklonik nöbet, 20 hastada (%24.7) davranış değişikliği / miyoklonik + atonik nöbet olarak bulundu.

Beyin MRG incelemesinde tanı anında vakaların 42 (%51.9)'sinde normal bulgular, 39 (%48.1)'unda patolojik değişiklikler görüldü. Patolojik MRG bulgular değerlendirildiğinde 27 (%33.3) vakada kortikal-subkortikal değişiklik, 15 (%18.5)'inde atrofi, 7 (%8.6)'sinde periventriküler tutulum görüldü. Hastaların farklı zamanlarda MRG incelemeleri gözden geçirildiğinde zamanla MRG bulgularında değişiklik görüldüğü ve evre ilerledikçe nadir görülen talamus, bazal ganglion, beyin sapı tutulumunun arttığı görüldü. Başlangıçta tamamen normal MRG bulguları olan çoğu hastada zamanla patolojik değişiklikler tespit edildi.

EEG bulguları tanı anında incelendiğinde vakaların 73 (%90.1)'ünde tanı sırasında SSPE'nin tipik bulgusu olan periyodik kompleksler görüldü. Üç (%3.7) vakada EEG'de bürst supresyon, 3 (%3.7) vakada monofokal epileptiform aktivite, 2 (%2.4) vakada çoklu fokal epileptiform aktivite saptandı. Hastaların farklı zamanlardaki EEG bulguları incelendiğinde tipik periyodik kompleksler tüm evrelerde görülmesine karşın ilerleyen evrelerde periyodik komplekslerin süresi azaldığı, aperiyojik kompleksler gözlenmeye başladığı, zemin yavaşlama bulgularının arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Subakut Sklerozan Panensefalit, MRG, EEG

SUMMARY

Clinical Follow up and Relationship Between MRI and EEG Findings in Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) Patients

Dr.İrfan ALTINTAS

In this study a total of 81 (52 males and 29 females) SSPE patients, whose diagnosis were based on clinical findings, typical electroencephalogram (EEG) findings, increased measles antibodies in cerebrospinal fluid (CSF) and findings of brain MRIs, were investigated. Mean age of SSPE diagnosis and the duration between measles infection and SSPE diagnosis were found to be 8 ± 2 (4.0-14.0) years and 6.7 ± 2.4 (2.8-12.8) years, respectively. Most common initial presenting findings were found to be atonic/myoclonic seizures in 33 (40.7%) cases and behavioral changes-myoclonic atonic seizures in 20 (24.7%) cases.

At the time of diagnosis, brain MRI's of 42 (51.9%) patients were normal but 39 (48.1%) revealed pathological changes. Cortical-subcortical changes, cortical atrophy and periventricular involvement were present in brain MRI's of 27 (33.3%), 15 (18.5%) and 7 (8.6%) patients, respectively. Reviewing different brain MRI's those taken at different times revealed that MRI findings has been changed with time and as the grade of the disease increased, rare thalamus, basal ganglion and brain stem involvement has been increased. It has been found that MRI's of the most patients which were normal initially, had pathological changes with time.

While analyzing the EEG findings at the time of diagnosis, 73 (90.1%) cases had focal periodic complexes, which is a typical finding of SSPE. 3 (3.7%) cases had burst suppressions, 3 (3.7%) cases had focal epileptiform activity and 2 (2.4%) case had multifocal epileptiform activity in EEG. Reviewing different EEGs those taken at different times revealed that, even typical periodic complexes could be seen at all grades of SSPE, as the grade of the disease increased, duration of the periodic complexes decreased, aperiodic complexes started to be visualized and findings of basement dysrhythmia and basement slowing increased.

Key words: Subacute Sclerosing Panencephalitis, MRI, EEG

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subakut sklerozan Panensefalit santral sinir sisteminin defektif kızamık virusu ile oluşan yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici ölümcül bir hastalığıdır (1). Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) patogenezi tam olarak bilinmeyen, davranış değişiklikleri, myoklonus, mental kötüleşme, ekstrapiramidal disfonksiyon, görme bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık bazen atipik bulgularla başlayabilmektedir. Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı beyin omurilik sıvısında artmış kızamık antikoları ve karakteristik elektroensefalografi (EEG) bulguları ile konulur. Günümüzde bilinen kesin bir tedavisi yoktur. Antiviral ve immünomodülatör etkileri olan isoprinosin tedavide kullanılan en önemli ilaç olmasına karşılık tedavi etkinliği tartışmalıdır. Ribavarin, interferon alfa, interferon beta, intravenöz immunglobulin, kortikosteroidler ve cimetidine tedavide kullanılan diğer ilaçlardır. Kullanılan tüm ilaçlara rağmen tam ve kısmi remisyon çok az hastada görülmektedir. Genellikle hastalar birkaç yıl içinde ölüm gerçekleşmektedir (1-6).

Subakut sklozan panensefalitli (SSPE) hastalarda EEG biletaral, simetrik, senkronize yüksek voltajlı, polifazik, stereotipik delta dalgaları şeklinde periyodik komplekslerle karakterizedir. Tanıda önemli bir yol göstermesine karşılık her zaman tipik bulgular görülmez.

Subakut sklerozan panensefalitde magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları beyin tutulumunu göstermede önemli avantajları olmasına karşılık klinik bulgularla korelasyonu zayıftır (7-8).

Bu çalışmada subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı alan hastalarda epidemiyolojik, klinik, elektrofizyolojik (EEG) ve beyin magnetik rezonans (MRG) bulgularını incelemek ve takiplerinde klinik evre, EEG ve MRG bulgularının zamanla değişiklikleri incelenmesi ve yorumlanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT

2.2.TANIM:

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), merkezi sinir sisteminin defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu ilerleyici yavaş virüs enfeksiyonudur. Dawson 1933 yılında ilk kez ilerleyici mental kötüleşmeye ve istemsiz hareketlere sahip olan gri cevherde daha fazla ve bol miktarda nöronal inklüzyon cisimcikleri bulunan bir vakayı bildirmiş ve Subakut İnklizyon Cisimciği Ensafaliti'ni tanımlamıştır (1,9). Pette ve Doring 1939 yılında Nodüler Panensefalit diye tanımladıkları gri ve beyaz cevheri eşit düzeyde tutan olgu bildirmişlerdir (10). Van Bogaert 1945 yılında beyaz cevherdeki çok daha belirgin demyelinizasyon ve glial proliferasyon nedeniyle Subakut Sklerozan Lökoensefalit tanımını yaptı (11). Greenfield 1960 yılında gri ve ak madde tutulumu yapan yavaş virus enfeksiyonu için ilk defa subakut sklerozan panensefalit terimini kullanmıştır. Connoly 1967 yılında serum ve beyin omurilik sıvısında (BOS) kızamık antikoru artışını saptamış, 1969'da barbosa ve arkadaşları ise beyin dokusunda virüs elde etmişlerdir (14).

Subakut sklerozan panensefalit hastalığı hakkında 1980'li yılların başında daha fazla bilgi edinilmiştir.

2.3. EPİDEMİYOLOJİ:

Kızamık enfeksiyonu halen sık görülen bir hastalıktır. Kızamık virüs aşısının kullanıma girmesinden önce Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kızamığa bağlı olarak yılda dünya çapında sekiz milyon ölüm olduğu tahmin etmiştir (15). Subakut sklerozan panensefalit tüm dünyada bildirilmektedir. SSPE sıklığı 1960 ve 1970 yılları arasında 1 milyonda bir çocuk olduğu rapor edilmiştir (16). SSPE tüm dünyada bildirilmesine rağmen ABD'de yılda bir veya iki vaka rapor edilmektedir. Hindistan'da 21/1.000.000 olan görülme sıklığı Papua Yeni Gine'de 98/1.000.000, Ortadoğu'da 2.4/1.000.000, güney Çin'de 1/1.000.000 saptanmıştır (17,18,19,20,21). Türkiye'de ise yıllık insidansın 1975-1987 arası 0,827/1.000.000 iken aşılamanın artması sonucu 1997-1999 yılları arasında 0.461/1.000.000'e düştüğü saptanmıştır (22). İstanbul'da 2002-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada SSPE sıklığı 2/1 000 000

olarak bildirilmiştir (23). Gelişmiş ülkelerde kızamık ve SSPE insidansında aşılamayla birlikte belirgin azalma görüldüğü ve ortalama SSPE görülme yaşının da 14'ten 9 yıla düştüğü bildirilmiştir (24,25). DSÖ ve The United Nations Children's Fund (UNICEF) kızamık aşısının ilk dozuna ek olarak tüm çocuklara kişisel ve toplum immünitesini en yüksek düzeye çıkarmak için ikinci bir doz aşı yapılmasını önermektedir (26,27). Aşılı bireylerde de SSPE görüldüğü bilinmektedir. Brouns ve ark. tarafından 9 aylıkken aşılanmış 8.5 yaşında uluslararası kayıtlı SSPE'li bir kız çocuğu bildirmişlerdir (28). Aşılanmış çocuklarda SSPE görülmesi bu hastalarda aşılama başlamadan önce subklinik kızamık enfeksiyonunun geçirilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Zayıflatılmış aşının sporadik SSPE olgularına neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (29). Anneden geçen antikorların erken dönemde koruyucu olması standart aşılama yaşının 15. ayda, endemik bölgelerde ise yaşamın 6-9. aylarında yapılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir (30). Ülkemizde yapılan birkaç çalışmaya göre 12 aydan önce yapılan kızamık aşısı yeterli antikor düzeyi oluşturmadığı görülmüştür. Metintaş ve ark. yaptıkları çalışmada 9-11 aylarda aşılanmış 31 çocukta aşı sonrası seropozitiflik % 61.3 olarak saptamışlardır (31). Kuyucu ve ark. 200 çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada yaşları 11-24 ay arasında olan ve dokuzuncu ayda aşı yapılmış çocuklarda seropozitiflik %71.5 tespit edilmiştir (32). Aşı başarısızlığının diğer önemli bir nedeni kızamık virüsünün genetik değişikliği olabilir. Hastanın kızamık virüsüne karşı hassasiyeti de aşı başarısızlığına bağlanabilir. Aşılama kızamık enfeksiyonundan ve SSPE'den korunmada en önemli araçtır (28). SSPE'li hastalarda genellikle 6-8 yıllık latent dönem sonrası genellikle ilerleyici nörolojik bozukluklar ortaya çıkar. İnkübasyon dönemi sıklıkla on yıldan az olduğu için SSPE genelde çocukluk döneminde ortaya çıkar. Son yıllarda ülkemizde SSPE görülme yaşı düşmüştür. Bunun nedeni sadece konjenital kızamık enfeksiyonu ya da erken yaşta kızamık enfeksiyonu geçirmiş olma değil, erken yaşta kızamık enfeksiyonuna karşı yetersiz immünite veya MSS'nin immatüritesi de olabilir (34,35,36). Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE erkeklerde 3 kat daha fazla görülür (1). SSPE hastalarda çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür. Kırsal kesimde yaşayan, iki veya daha fazla kardeşi olan, mental geriliği olan, düşük doğum ağırlığına sahip ve kalabalık çevrelerde yaşayan çocuklarda daha sıktır (37,38). İsrail'de Sefarik Yahudiler Askenazi Yahudilerine göre daha fazla sıklıkta görülür. Aaby ve ark. kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanan bölge gibi faktörlerin kızamık virüsüyle karşılaştırma riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir (37). Epstein-Barr virüs veya parainfluenza

tip 1 virüsü gibi diğer viral enfeksiyonların akut kızamık enfeksiyonların seyrini değiştirebileceği ve bu virüslerin SSPE için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (1). Hastaların özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü vardır. Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE riski beş yaş ve üzerinde geçirilene göre 16 kat fazladır (1,35,40). Yaygın aşılama programlarıyla SSPE insidansının azaldığı görülmüştür.

2.4. Patogenez

Kızamık virüsü Paramiksovirus ailesinden Morbilivirus cinsinin üyesi olarak sınıflandırılan bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür (41). Düşük ısılarda uzun süre canlı kalabildiği için özellikle kış sonu ve ilkbaharda epidemiler yapar. Elektron mikroskopunda 100-250 nm çaplı bir daire şeklinde görülür. Dış zarı lipid ve protein içerdiği için proteolitik enzimler, eter, aseton, formalin gibi kimyasal maddeler ve ultraviyole ile kısa sürede etkinliğini kaybeder (42,43). SSPE semptomları ile akut enfeksiyon arasında uzun bir zaman aralığı olmasına rağmen, beyine virüs yerleşimi akut enfeksiyon sırasında olmaktadır. Kızamık virüsünün muhtemelen kızamığın akut deri döküntüleri sırasında serebral endotel hücrelerin enfeksiyonu ile beyine ulaştığı düşünülmektedir (43,44). Yapılan çalışmalar kızamık virüsünün yapısında insan vücuduna girdikten sonra bazı değişikliklerin oluştuğu yönündedir. Bu değişiklikler MSS'ne yerleşen virüste uzun süren bir latent dönem sonunda Matris proteini (M), membran füzyonuna neden olan glikoprotein (F) ve Hemaglutinin (H)'deki yapısal değişikliklerdir. Virüsün yapısındaki bu değişiklikler sonucu mutant virüs oluştuğu, bu mutant virüsün beyin dokusunda protein sentezleyerek çoğalabildiği ve immün sistemden yoksun beyin dokusunda enfeksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Nöron dışı hücrelerde kızamık virüsü hem ekstrasellüler olarak hem de çok çekirdekli sınırsız oluşumuna yol açan hücre füzyonu biçiminde yayılarak sitopatik etki yapar. Buna karşılık fibroblastlarla birlikte kültür edilmezse SSPE'li hastaların beyinlerinden çok az ekstrasellüler virüs üretilebilir (47). Mutant virus MSS'de öncelikle nöronları enfekte eder. Önceleri yalnızca intranükleer virus varlığı saptanırken yapılan araştırmalar nöronal uzantılar, akson ve dendritlerde de virusun varlığını göstermiştir. Hastalığın yayılımının transnöronal ve aksonal yolla olduğu belirtilmektedir. Demyelinizasyonla beraber oligodendrositlerdeki enfeksiyon aksonal enfeksiyona sekonder olabilir (43,48,49). Kızamık virüsünün vahşi tipi genetik olarak heterojendir ve günümüze kadar 20'nin üzerinde genotipi tanımlanmıştır. Bu genetik

farklılıklar kızamık virüsünün moleküler epidemiyolojisi hakkında bilgi verebilir. Her bir genotip coğrafik olarak geçici bir dağılıma sahiptir. Bu bilgi vakalar arasındaki epidemiyolojik bağlantıları ve virüs kökenini belirlemede yararlıdır (29,45). Muhtemelen persistan viral enfeksiyona yol açan, viral genomdaki geniş nokta mutasyonları nedeniyle SSPE’li hastalarda M proteininde çok sayıda değişiklik tanımlanmıştır (50,51). H ve F proteinlerindeki değişiklikler persistan enfeksiyon ile ilişkili olabilirken, M proteini göreceli olarak çok değişmemiştir (52,53). Bu üç protein enfekte hücrelerden viral tomurcuklanma ve enfekte olmayan hücrelerle birleşme ile ilişkili olduğundan, enfeksiyonun persistan özelliğinin bu iki süreçteki meydana gelen sorun nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Kızamık virüsünün persistan olmasına imkan veren etkenler açık değildir fakat bazı immünolojik faktörler sorumlu olabilir. Örneğin doku kültürüne kızamık virüsüne karşı antikor eklendiğinde, viral gen değişiklikler meydana gelebilmektedir (54,55).

SSPE’li hastalarda yapılan birkaç immünolojik çalışmada periferik kanda mononükleer hücrelerin proliferasyonu sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmaktadır. Hastaların BOS’larında interferon (IFN) düzeyinin düşük olması ve IL-10 salgısının yüksek tespit edilmesi, SSPE’de Th1 yanıtının gelişmediğini ve immün yanıtın IL-10 aracılığıyla baskılandığına işaret eder. IL-12 artışının fonksiyonel olmayan p40 altünitesinden kaynaklandığının gösterilmesi yetersiz bir immün yanıtın geliştiğini düşündürür (56). SSPE’li hastalarda PPD (Purifiye Protein Derivative)’ye ve kızamık virüsü aşısına karşı IL-12 salgılanmasının az olduğunun tespit edilmesi, SSPE’li hastalarda defektif Th1 yanıtı olduğu görüşünü desteklemektedir (57). Direskeneli ve ark. yaptıkları çalışmada SSPE’li hastaların BOS ve serumunda aynı anda IL-12 düzeyinin artmış olduğunu tespit etmeleri Th1 tipindeki immün yanıtı etkin olarak sağlayamayan IL-12 üreten hücrelerin varlığını düşündürmektedir (58). Ichiyama ve ark. SSPE tanılı 23 hastanın serum ve BOS’unda sitokin düzeylerini araştırdığı bir çalışmada serumda artmış IL-6 ve IL-10 düzeyinin hastaların ateşi ile ve artmış BOS IL-6 seviyelerinin ise miyoklonik atılmalarla ilişkili olabileceğini saptamışlardır (18). Taşdemir ve ark. çalışmasında SSPE’li hastalarda kontrol grubuna göre DD genotipinin ve D allelinin belirgin olarak yüksek olduğu saptanmış ve “Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion” polimorfizminin DD genotipinin SSPE gelişmesi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (59). Kızamığın EBV, Parainfluenza gibi başka bir virüsle etkileşimi akut kızamık enfeksiyonunun gelişimini etkilemektedir. MSS’deki çeşitli hücre tiplerindeki apoptozun ya direk viral enfeksiyon etkisiyle ya da sitokin aracılı cevap ile SSPE’deki

oligodendroglial ve nöronal hücre ölümüne neden olarak insanlarda kızamık virüs enfeksiyonunun patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir (60). Lizis ve apoptoz ile nöron ve oligodendroglia kaybı SSPE'deki nörolojik bozulmanın sebebi olabilir. Daha önce bildirildiği gibi nöronal kayıp glial değişiklikler ve inflamatuvar reaksiyonlar bu hastalıkta görülmektedir. Viral enfeksiyonlar nöronal hücreleri apoptoz ile tahrip ederken, bazıları intrasellüler dirençle konak hücre ölümünü inhibe eder ve bunu anti bcl-2'yi regüle ederek veya bcl-2'ye benzer bazı viral proteinleri sentez ederek yaparlar (61,62). Anlar ve ark. yaptıkları çalışmada 19 SSPE'li hastanın beyin biyopsisinde apoptozda doku hasarına yol açan DNA fragmanları ve bcl-2'yi göstermişlerdir (60). DNA fragmanları oligodendroglialarda ve nöronal kaybı olan dokuların nöronlarında mevcuttur. Reaktif astrositlerde DNA fragmanları bulunmasına rağmen güçlü bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır. Apoptoz serbest radikaller ve sitokinlerin yaptığı inflamasyon sonrasında da görülebilir. Diğer yandan reaktif astrositlerdeki apoptotik durumun yokluğu bcl-2 varlığı ile ilgili olabilir (59,60,61).

2.5.PATOLOJİ

Subakut sklerozan panensefalitin erken döneminde uygulanan beyin biyopsisinde, meninks ve beyin parankiminin beyaz cevherinde olduğu kadar kortikal ve subkortikal gri cevherde de hafif inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler hücre birikimi, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları vardır. Oligodendrositlerin viral enfeksiyonu SSPE hastalarında sıklıkla mevcut olan yaygın demiyelinizasyondan sorumlu olabilir (48). Daha sonraki evrelerde beynin makroskopik değerlendirilmesi yapıldığında serebral kortekste hafiften orta dereceye kadar atrofi görülebilir. Mikroskopik incelemede nöronlarda yaygın dejenerasyon ve kortikal yapılarda disorganizasyon görülür. En çok etkilenen kısım beynin pariyeto-okspital bölgesi olup sonra serebral hemisferlerin anterior bölgesine, subkortikal yapılara, beyin sapına ve spinal korda yayılım görülür (63). Hashimoto ve ark. 20 yıl takip ettikleri SSPE'li bir vakada yayılımın rostro-kaudal yönde lezyonun beyin sapına doğru ilerlediğini tespit etmişlerdir (64). Beyin parankim ve meninkslerinde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositlerin fokal veya diffüz perivasküler infiltrasyonu mevcuttur. Glial hücreler ve nöronların hem sitoplazmasında hem de nükleuslarında inklüzyon cisimcikleri bulunur. Hızlı ilerleyen fatal hastalığı olan hastaların oligodendroglia ve nöronlarında homojen

eozinofilik materyal içeren Cowdry tip A inklüzyon cisimcikleri, diffüz olarak görülür. Çok sayıda ve küçük yapıda olan Cowdry B inklüzyon cisimcikleri ise beyin sapında mevcuttur. Sonraki çalışmalarda bu inklüzyon cisimciklerinin viral antijenleri içeren viral partiküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir. Nöron ve oligodendrositlerde nörofibriler yumaklar da görülebilir (60,61,62,65,66). İn situ hibridizasyon metodları ile yumakları içeren hücrelerin viral genom içerdiklerini göstermiştir. Dolayısıyla viral enfeksiyonun yumak formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (62,66). Hastalığın geç döneminde inflamasyonun tipik alanlarını ve hatta inklüzyon cisimciklerini bulmak zor olabilir. Histopatolojik değişiklikler parankim nekrozu ve gliosis şeklinde olmak üzere belirgindir (62). SSPE'li hastaların beyin dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar, parankimal inflamatuvar infiltrasyonlarda daha sık olarak B hücrelerinin, perivasküler bölgede ise belirgin olarak CD4+ T hücrelerinin olduğu gösterilmiştir (67). Az sayıda enfeksiyöz virüs beyin dokusundan üretilebilir. Buna karşın insitu hibridizasyon metodu veya polimeraz zincir reaksiyonu ile viral genom ortaya çıkarılabilir ve immunosito kimyasal olarak viral antijen ayırt edilebilir (68,69). SSPE'li hastaların beyin dokusunda inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar perivasküler alanda çoğunlukla CD4+ T hücreleri ve parankimal infiltratta ise daha çok B hücreleri bulunduğunu göstermiştir (67). İnfiltrate eden hücrelerin doğası zaman içinde değişebilir. Anlar ve ark. çalışmasında akut cevapta hızlı progresyon gösteren vakalarda CD4+ varlığını bildirmişlerdir (70). Yavaş seyirli uzun süreli vakalarda yüksek B lenfosit varlığı bu hücrelerin kronikleşmeyle olan ilgisini gösterir. Aksine akut kızamık ensefalitinde T lenfositlerin baskın olduğu gözlenmiştir (71). Hofman ve ark. çalışmalarında 6 SSPE hastasında CD4+ baskınlığını ve Nagano ve ark. ise 3 SSPE hastasında CD4+ veya CD4+ ve CD8+ hücrelerin baskın olduğunu bildirmişlerdir (72,73). Bu farklılık muhtemelen vaka seçiminin, tedavinin, çevresel ve genetik faktörlerin farklılığından kaynaklanabilir (70). Anlar ve ark. çalışmada tedavi altında stabil seyreden 2 vakada CD19+ düzeylerini belirgin olarak düşük saptamış ve bu bulgu antikör sentezinin klinik gidiş ile paralel olmadığını göstermişlerdir (70). SSPE'de kızamık antijeninin hücresel dağılımı tartışmalı olup inflamasyon derecesi ile ilişkili değildir. Bazı çalışmalarda en sık astrosit ve mikroglia, bazı çalışmalarda ise nöron ve oligodendroglia antijen pozitifliği tespit edilmiştir. Bu bulgu muhtemelen hastalığın farklı evre ve tiplerinden ve aşırı viral materyalle ilişkili hızlı hastalıktan dolayıdır. Özellikle kronik SSPE vakalarında viral RNA ve antijen her zaman

birlikte bulunmaz. Dolayısıyla biyopsi örneklerinde viral genom ya da antijenin yokluğu SSPE tanısını dışlamamaktadır (48,71).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Subakut sklerozan panensefalit sıklıkla 5-15 (4-52) yaş arası görülmektedir (24,25). Başlangıç belirtileri genellikle belirsizdir. Genelde nörolojik bulguların eşlik etmediği orta derecede entellektüel kötüleşme ve davranış değişiklikleri görülür. Ancak davranış değişiklikleri dikkat çekmeyebilir. Ebeveynler ve öğretmenler mental gerilemeyi okul başarısında düşmesinden anlayabilirlerse de sıklıkla bu dönem gözden kaçabilmektedir (1). Hastalık spesifik olmayan belirtilerle ilerleyebildiği gibi, motor fonksiyonlarda bozukluk ve periyodik stereotipik miyoklonik nöbetler gelişebilir. Miyoklonik nöbetler başlangıçta başta daha sonra ise gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Miyoklonik nöbetler bilinçli olarak engellenemez. Miyokloniler heyecan durumunda belirginleşirken, uyku esnasında kaybolur. Miyokloniler düşme, periyodik baş düşmeleri veya yürümede zorluk şeklinde mevcut olabilir. Myoklonuslar hastalığın erken döneminde belirgin olmayabilir, fakat hasta ayakta durduğunda, kollarını öne uzattığında ortaya çıkabilir ve baş, boyun, gövde ve kolların periyodik düşmeleri izlenebilir. Bu nöbetlere sıklıkla yüz kaslarının kasılmaları ve yavaş göz kırpmaları eşlik eder. Hastalarda sık olarak piramidal ve ekstrapiramidal bulgular gelişir. Az bir hasta grubunda ataksi, distoni ve diskinezi görülebilir. jeneralize tonik klonik nöbetler ve parsiyel nöbetler de meydana gelebilir (1,17,46). SSPE genellikle sinsi başlangıçlı olduğu halde nadiren çocuklarda akut ensefalopati ve yetişkinlerde kronik ilerleyici hastalık gibi seyredebilir. SSPE multipl sklerozu içeren beyaz cevher patolojilerinde ayırıcı tanıda düşünülmelidir (74). Kortikal körlük, koryoretinit ve optik atrofiyi içeren göz belirtileri %10-50 hastada rapor edilmiştir. Görme semptomları genellikle nörolojik belirtilerle aynı zamanda görülür veya nörolojik belirtilerden birkaç yıl öncesinden ortaya çıkabilirler (75,76). Park ve ark. koryoretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünüm gösteren birçok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonlar tanımlamıştır (77). Berker ve ark. başlangıç klinik bulgusu görme kaybı olan optik atrofi ve maküler dejeneratif lezyonu olan ve daha sonra SSPE tanısı alan başka bir vakayı bildirmişlerdir (79). Serdaroğlu ve ark. ilk bulgusu maküler retinit olan SSPE tanılı 14 ve 17 yaşında iki erkek hastayı bildirmişlerdir (78). Optik atrofi ile birlikte maküler değişiklikleri olan veya sadece maküler retiniti olan ve hatta klasik nörolojik bulgusu olmayan vakaların

bile SSPE yönünden incelenmesi, nörolojik bulgular görülmeden tanının konması ve tedavinin başlanması gerektiği belirtilmektedir. Hastalığın ileri evrelerinde tetraparezi gelişip spastisite artarken, miyokloniler azalarak kaybolabilir (80). Hastalarda otonomik disfonksiyon da gelişebilir. Hastalığın ilerlemesiyle barsak ve mesane disfonksiyonu, aşırı terleme gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir (81). Termoregülasyon kaybıyla olan otonomik bozukluk belirgin ısı dalgalanmalarına yol açar. İlerleyici duyusal bozukluk sonucu hasta bitkisel hayata girer deserebre ve dekortike rijidite oluşur ve nefes alıp verme düzensizleşir. Bu aşamada hastalar sıklıkla hiperpreksi, kardiovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluk nedeniyle kaybedilir (81,82). Ailesel SSPE nadir görülür. Tuxhorn ve ark. ailesel SSPE vakası olarak iki kardeşi bildirmiştir. Bu çalışma bazı ailelerde kızamık virüsünün persistansını sağlayan spesifik virüs bağlanma reseptörü altipi olabileceğine dikkati çekmektedir (83).

SSPE'li hastalar ortalama 18 ay olmak üzere çoğu 1-3 yıl arasında yaşam süresi gösterir (36,84,85). SSPE'li hastaların %10'unda klinik bulgular tipik değildir. Akut veya fulminan klinik tabloyla giden vakalar da vardır (86,87,88). Akut fulminan SSPE'de hastalık tanıdan sonra 3 ay içinde ölüme yol açar hatta literatürde 4 hafta içinde kaybedilen olgular bile mevcuttur. Risk ve Haddad hastaların yaklaşık %10'unun böyle bir seyir gösterdiğini belirtmiştir (82). Akut fulminan seyir yaratan mekanizmalar halen tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın hızlı seyirinden sorumlu mekanizmalar erken yaşta kızamık geçirme, beraberindeki diğer virüslerle olan infeksiyonlar, viral virülans ve bozulmuş konak immünitesi olarak düşünülmektedir. Imai ve ark. 3 yaşında akut fulminan SSPE'li bir erkek çocuğu bildirmişlerdir. Hastanın sol hemipleji ve uyuklama bulguları ile başvurduğu ve bu bulgulardan 4 ay sonra çok odaklı serebral kanamadan öldüğü bildirilmiştir (89). Yetişkinlerde SSPE hastalığının klinik gidişi ilerleyici ve ölümcül olmasına rağmen spontan remisyon oranının da çocuklarda görülen SSPE'li hastalardan daha yüksek olduğu belirtilmektedir (25). Literatürde yetişkin başlangıçlı SSPE vakalarında parsiyel spontan remisyon oranının %27 olduğu bildirilmektedir (90).

2.7. TANI

Myoklonus varlığında klinik tanı kolaydır. Bununla birlikte, hastalığın erken dönemlerinde garip davranış değişiklikleri sıklıkla hasta yakınları tarafından farklı algılanır. Bu dönemde birçok hasta sık olarak psikiyatrilere başvurur. Bazı hastalarda myoklonus yoktur, atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (2). SSPE'nin myoklonus ve bazı diğer progresif nörolojik hastalık tablosu gösteren belirtilerini diğer nörodejeneratif hastalıklardan

ayırtedilmesi gerekmektedir. Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (19). Son yıllarda atipik bulgularla seyreden SSPE vakaları daha sık bildirilmektedir. SSPE'nin tanısı klinik, kızamık antikorları titresinin BOS ve serumda yükselmesi, karakteristik EEG paterni ve beyin biyopsisinde panensefalitin gösterilmesi ile konur (91). SSPE hastalığı Dyken tarafından belirlenen kriterlere göre tanı konulur (Tablo1). Dyken tanı kriterlerinin 3 tanesi karşılanırsa SSPE tanısı konulur (91). Bazen EEG'de karakteristik yavaşlama görülmeyebilir. MSS'nin inflamatuvar hastalıkları ile SSPE'nin ayırımında SSPE'nin açık progresyonunun ve tipik EEG bulgularının gözlenmemesi tanıyı zorlaştırır.

Tablo1: Dyken'e göre SSPE tanı kriterleri

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

2.8. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS)

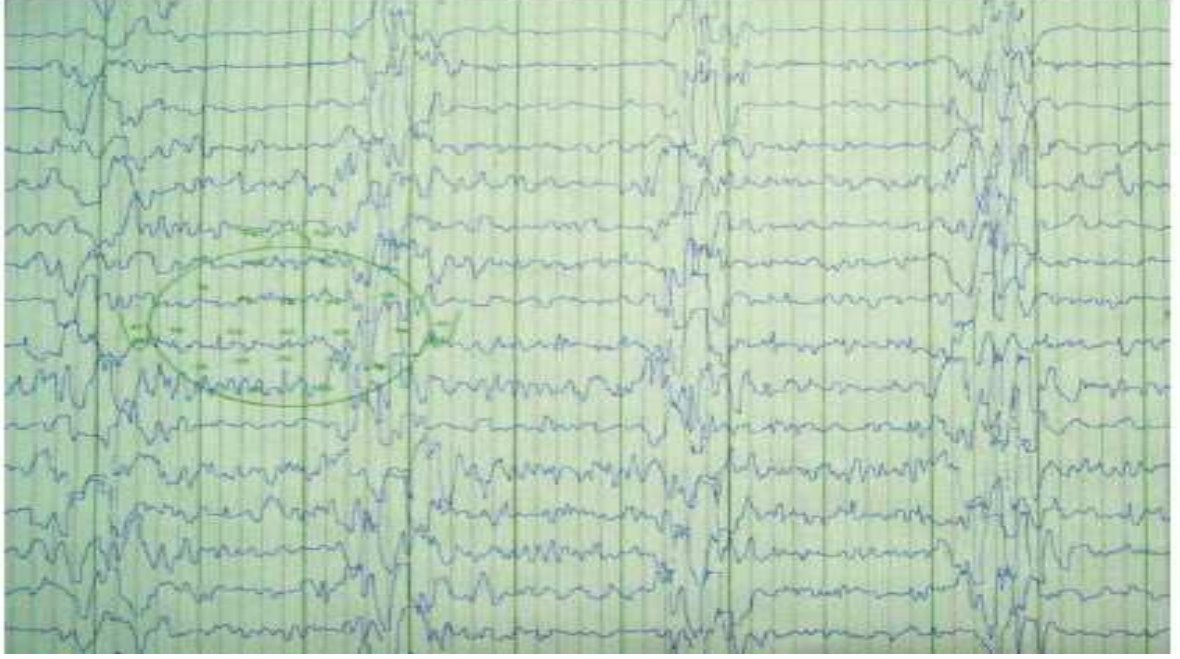
Subakut sklerozan panensefalite BOS değerlendirmesi genellikle normal olmakla birlikte protein artışı görülebilir ancak hücre yoktur. Serebrospinal sıvıda protein artışının nedeni artmış gamaglobülinidir. BOS'daki IgG sentezindeki büyük artış nedeniyle normal çocuklardaki 5–10 mikgr/dl olan BOS IgG bu hastalarda 10-54 mikgr/dl'e çıkar (92,93). Çoğu vakada BOS'da lokal olarak sentezlenen gamaglobülinlerin artmış seviyesi santral sinir sisteminde bir inflamatuvar süreci veya enfeksiyon varlığını gösterir. Serebrospinal sıvı agora jel elektroforez veya izoelektrik odaklanma ile değerlendirildiğinde immünglobülinlerin bir oligoklonal bandı sık gözlenir. Oligoklonal bant, sınırlı tipte gamaglobülin üretimi anlamına gelmektedir ve santral sinir sisteminde plazma hücrelerine dönüşen B hücre serisinin var olduğuna işaret eder (94). SSPE hastalarında serebrospinal sıvıdaki IgG'nin çoğunun kızamık

virüsüne karşı olduğu gösterilmiştir ve oligoklonal bantlar kızamık virüsü vasıtasıyla adsorbe edilebilmektedir (95). Böylece serebrospinal sıvıdaki kızamığa karşı gelişen antikor titrelerinde artış SSPE için tanı koydurucudur. Kızamık antikor titresinin serumda 1/256, BOS'da ¼ veya daha fazla olması SSPE lehine kabul edilir. Serebrospinal sıvı titresini / serum titresinin oranı 200'ün altındadır. Bu oran normalde 200-500 olarak bulunur. Serum serebrospinal sıvı oranının diğer viral antikorlar ve albümin için normal olması, kan beyin bariyerinin normal olduğunu, artmış kızamık antikor miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (96,97). Kullanılan değişik serolojik metodlar kompleman fiksasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve ELİSA'dır. ELİSA kızamık virüsüne spesifik IgM'e olduğu kadar IgG'nin tespitinde de yüksek duyarlılığa sahiptir (98). Serebrospinal sıvıda kızamık virüsü genomunun tespiti ile SSPE'nin tanısı doğrulamak mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir (1).

2.9. Elektroensefalografi (EEG)

Hastalığın başlangıcında EEG normal ya da orta derecede nonspesifik genel bir yavaşlama haricinde başka anormallik göstermeyebilir (1,99). Klinik bulguların görülmesinden önce anormal EEG bulguları çok az vakada bildirilmiştir (100,101,102). EEG'deki karakteristik periyodik kompleksler 1949 yılında Radermecker tarafından tanımlanmıştır. Ayrıntılı tanımlanması ise 1971 yılında Gaches tarafından yapılmıştır (103). Tipik EEG bulguları sıklıkla kendini miyoklonik fazda gösterir ve hemen hemen tanısaldır. EEG bilateral, simetrik, senkronize, yüksek voltajlı (200-500mV) polifazik, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik komplekslerle karakterizedir (şekil 1). Bu periyodik kompleksler 3-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve miyoklonik atımlarla aralarında birebir ilişki vardır (1,104). Periyodik komplekslerin kaynağı halen bilinmemekle birlikte birçok hipotez öne sürülmektedir. Birincisi anormal nöron eksitabilitesi, patolojik hipersenkronizasyon ve periyodik tetikleme, ikincisi beyin sapı yapılarının "pacemaker" olarak davranmış olabileceği, üçüncüsü ise talamusa komşu serebrumun subkortikal kısmından kaynaklanmış olabileceğidir (105). Hastalığın ilerlemesiyle periyodik kompleksler arasındaki süre gittikçe kısalmıştır (1). Eğer miyoklonik spazmlar eşlik etmemişse SSPE'deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda tespit edilir. Bu kompleksler uyanık iken ve standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale getirilebilir. Hastalığın ileri evrelerinde EEG'de sıklıkla organizasyon bozukluğu olup yüksek amplitüdü ve rastgele yavaşlamalar görülür. Terminal

dönemlerde dalgaların amplitüdü düşebilir, kaybolabilir ya da ilerleyen zamanlarda tekrar dalgalar görülebilir (1,103). Terminal dönemde non-konvülsif status epileptikus olan bir vakada statik periyod sırasında diazepam testi sonrası tipik periyodik kompleksler görüldüğü bildirilmiştir (106). Aydın ve ark. EEG’de non-konvülsif status epileptikus olan, diazepam yanıt vermeyen ve fenitoin verilmesinden sonra EEG’de tipik periyodik komplekslerin görüldüğü bir vakayı bildirmişlerdir (107). Diazepam yanıt vermeyişinin nedeni hastada sekonder generalize non-konvülsif status epileptikusun varlığı olabilir. Sekonder non-konvülsif status epileptikusun ayırıcı tanısında kızamığın endemik olduğu ve SSPE’nin yaygın görüldüğü yerlerde SSPE akılda tutulmalıdır (107). Yaqub ve ark. periyodik kompleksleri 3 tipe ayırmıştır. Tip I periyodik dev delta dalgaları ile karakterizedir. Tip II anormallikler hızlı aktivite olarak hızlı diken dalgaların araya girdiği periyodik dev delta dalgalarıyla karakterizedir. Periyodik komplekslerin bu patterninde EEG zemini genelde yavaştır. Tip III periyodik kompleks patterni ise dev delta dalgalarının araya girdiği uzun diken dalga deşarjlarıyla karakterizedir. Yaqub erken tanıda atoni veya myoklonus gibi zamanla ilişkili EEG periyodik komplekslerin tanımlanmasında video-split EEG monitorizasyonunun daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca tip III periyodik kompleksin kötü prognozla ve tip II periyodik kompleksin iyi prognozla ilişkili olduğu bildirmiştir (19). Bu tipik EEG bulgularına ek olarak SSPE’li hastalarda birçok atipik EEG bulguları da tespit edilmiştir. Diken dalga ve yavaş diken dalgaları, frontal ritmik delta aktivitesi, frontal bölgede fokal diken ve yavaş diken dalgaları, periyodik jeneralize hızlı börst dalgalar, pre-emptomatik dönemde multifokal paroksizmal yüksek amplitüdlü yavaş dalgalar uykuda kayıt sırasında geçici anormal alfa dalgaları, periyodik kompleksleri takiben yüksek amplitüdlü jeneralize ritmik keskin dalgalar, periyodik kompleksler öncesinde bisenkronize oksipital diken dalgalar her 2 sn’de bir 4 veya 5 keskin dalga içeren periyodik kompleksler, 1-4 sn supresyonun takip ettiği 4-7 sn’de bir keskin ve yavaş dalga içeren uzamış deşarjlardır (103,108,109,110). Bu dalga şekli ciddi nörolojik bozukluğu olan 3 hastada görülmüş olup hastalığın hızlı progresyonu ve bu sırada daha ciddi kortikal ve subkortikal yapıların olaya katılması ile açıklanabilir (103).



Şekil 1 : SSPE'in tipik EEG bulgusu (1)

2.10 GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

SSPE tanısında görüntülemenin yeri sınırlıdır. Görüntüleme yöntemleri tanı için gerekli olmayıp ayırıcı tanı ve hastalığın gidişi hakkında bilgi verir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) günümüzde en duyarlı görüntüleme yöntemidir. SSPE lezyonlarının en sık görüldüğü alanlar periventriküler ve subkortikal beyaz cevherdir. Korteks, bazal ganglion, serebellum, spinal kord ve korpus kallosum tutulumu daha az gözlenir.

2.10.1 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Hastalığın erken döneminde BBT normaldir. Hastalığın ileri dönemlerinde diffüz serebral ödeme bağlı interhemisferik fissür ve hemisferik sulkusların kapanması ve küçük ventriküller görülür. Hastalığın geç dönemlerinde jeneralize veya fokal serebral atrofi ve ventriküler genişleme görülebilir, fakat bazen, hastalığın başlamasından yıllar sonra bile BBT normal olabilir. BBT'de bazal ganglion ve kortekste hipodens alanlar da bildirilmiştir (85). Öztürk ve ark. BBT'lerin %50'sinin, Anlar ve ark. ise %70'inin normal olduğunu bildirmişlerdir (7,100).

2.10.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Beyaz cevherdeki anormallikleri saptamada daha duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal alanları olarak tanımlanabilir. Bu alanlar oksipital subkortikal beyaz cevherde frontal bölgeden daha sık görülür (1). Vakaların çoğunda gri madde ileri klinik ve MRG evrelerinde bile korunmuştur. Bununla birlikte Tuncay ve ark. gri maddenin erken tutulumunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken lezyonlar çoğunlukla gri madde ve subkortikal beyaz cevherde görülmüştür. Bu lezyonlar asimetrik olup ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerini tutmuşlardı. Daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi gözlenmiştir (1,111). Kitle etkisi ve lezyonlarda kontrast tutulumu SSPE'nin olağan özelliği olmamasına rağmen, bazı araştırmacılar özellikle hastalığın erken dönemindeki birkaç hastada hafif kitle etkisi ve kontrast tutulumu rapor etmişlerdir (112). Ohya ve ark. çalışmalarında erken dönemde kortikal tutulumu subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir (62). Brismar ve ark. beyaz cevher değişiklikleri ve atrofi derecesine dayanan bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE'nin bu radyolojik evreleme yöntemi hastalığın klinik belirtileri ile tam olarak korele olmamasına rağmen hastalığın seyrinin takibinde yararlı olabilir (65). Kulczycki ve ark. BBT ve MR serilerinde inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını gözlemlemişlerdir (113). Hergüner ve ark. 16 hastalık serilerinde MR'da en sık retrotrigonal beyaz cevherde yüksek sinyal yoğunluklu alanları saptamışlardır (114).

Aydın ve ark. yaptığı proton MR Spektroskopik görüntüleme çalışmasında klinik durumda bozulmaya eşlik eden NAA'da azalma nöron kaybını ve nöronal fonksiyonlarda bozulmayı gösteriyor olabileceğini ve artmış myoinositol konsantrasyonunun semptomların süresi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (115). H-MRS'de N-asetil aspartat (NAA) nöronal canlılığın işaretleyicisi olarak kabul edilir. 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 standart MRG ile birlikte difüzyon ağırlıklı görüntüleme lezyonun belirlenmesinde ve kesin teşhisi koymada yardımcı olabileceği için kullanılabilir (34). Erken evrelerde SSPE'li hastaların konvansiyonel MRG bulguları normal olabilir. Kantitatif Diffüzyon Tensor MRG incelemesi erken evrelerde bile beyaz cevherdeki değişiklikleri saptayabilir ve hastanın tedavisini planlamada yararlı olabilir (116).

2.11. BEYİN BİOPSİSİ

Beyin biyopsisi SSPE tanısı konulması için nadiren gereklidir. Beyin biyopsisi erken dönemde tanımlanan tipik histopatolojik bulguları gösterecektir. İmmüno Floresan teknik ile frozen kesit değerlendirmesi kızamık virüs antijen varlığını gösterebilir. Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu SSPE hastalarının parafine gömdürülmüş veya dondurulmuş beyin dokusu örneklerinden kızamık virüs RNA'sının değişik bölgelerini tespit edebilir. Nükleik asit hibridizasyon teknikleri de kızamık virüsü genomunun gösterilmesinde kullanılmaktadır (1).

2.12. ERİŞKİN DÖNEMDE SSPE

Çocukluk ve adolesan dönem hastalığı olan SSPE hayatın ileri döneminde ortaya çıktığında kolayca tanınmayabilir. Yetişkin dönemde SSPE hastalarının ortalama tanı yaşı 25,4 (20-35 yaş) yıldır. Erişkinlerde görme ile ilgili bulgular, özellikle kortikal körlük klinik olarak başvurunun en sık başvuru şeklidir. Pati ve ark. 16 yaşında ilk bulgusu tek taraflı korioretinit olan ve nörolojik bulguları göz bulgusundan 3.5 yıl sonra ortaya çıkan SSPE'li bir vakayı bildirmişlerdir (117). Yetişkin yaş grubunda sık olarak agresif bir seyir izleyerek eksitusla sonuçlanmaktadır (118).

2.13. GEBELİKTE SSPE

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

sırasında kızamık geçiren, erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen 18 aylık SSPE’li bir kız çocuğunu bildirmiştir (121).

2.14. TEDAVİ

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

2.14.1 İsoiprinosin

Antiviral ve immünomodülatör bir ilaç olan isoprinosin SSPE’de etkinliği olduğu gösterilen ilk ilaçtır. İsoiprinosin makrofaj ve lenfositlerin fonksiyonlarını düzenleyen bir ajan olup immün sistemi kızamık virüsüne karşı aktive eder. İsoiprinosin immünomodülatör etkisi hastanın immün durumu ve ilacın dozuna bağlı olarak değişmektedir. Oral yoldan 100 mg/kg /gün (maksimum doz 3gr/gün) 3-4 bölünmüş dozlarda kullanılır. Bu ilaç CD4+ lenfositlerin sayısı ile “natural killer” (NK) hücrelerin fonksiyonlarını artırır. İnterferonların fonksiyonlarını potansiyalize eder, IL-I ve IL-II’nin üretimini artırır (1,70,123). İsoiprinosin SSPE’li hastaların stabilizasyon ve düzelme şansını arttırdığı, hastaların %30’unda remisyonu indüklediği bildirilmektedir (123). Bununla beraber isoprinosin tedavisinin etkinliği konusunda çelişkili açıklamalar vardır. Anlar ve ark. isoprinosin SSPE’de prognozu etkilemediğini, yapılan diğer çalışmalarda ise bazı hastalarda klinik iyileşmeyi sağladığı ve sağ kalım süresini uzattığını bildirmektedir (125,126). SSPE’nin ileri evrelerinde muhtemelen immün fonksiyonlardaki bozukluk yüzünden isoprinosin immünomodülatör etkisine yanıt farklılık gösterebilir (127). İsoiprinosin tedavisine rağmen sıklıkla relapslar görülmekte ve hastalar remisyona girdikten sonra bile uzun süre ilaca devam edilmesi önerilmektedir. İsoiprinosin hiperürisemi ve renal taşlara neden olduğundan aralıklı olarak serum ürik asit düzeylerine bakılmalıdır (128). İsoiprinosinin en sık görülen yan etkileri hafif ve orta derecede gastrointestinal semptom olup ilacın dozu azaltıldığında birkaç gün içinde bu yan etkiler kaybolur (70,129).

2.14.2 İnterferon- alfa

SSPE'de rölaps ve doğal remisyonların patofizyolojisi bilinmemekle birlikte virüsün replikasyonu ile vücudun immün yanıt arasındaki dengenin belirleyici olabileceği düşünülmektedir (1). SSPE'li hastalarda BOS interferon seviyeleri düşük bulunmuştur. Dışardan verilen interferon muhtemelen viral replikasyonu baskılar ve immün sistemi güçlendirir. İnterferon alfa başlangıçta intravenöz ve intratekal yoldan denenmiştir. Panich ve ark. genel anestezi altında sağ lateral ventrikülün ön boynuzuna bir kateter yerleştirmiş, subkutan olarak yerleştirilen ommaya rezervuarı yardımıyla intraventriküler ilaç vermişlerdir. Bu serideki üç hastada iyileşme tespit edilmiş ancak ikisinde tedavi bitiminden sonra rölaps meydana gelmişti (130). İnterferon alfa ile tedavi rejimi altı haftayı kapsar. İlk olarak 100.000 ünite/m² verilmekte ve ardından haftada 5 gün 1.000.000 ünite/m²'ye çıkarılmaktadır. Bu tedavi süreci 2-6 aylık aralıklarla 6 kez tekrarlanmaktadır. Bazı çalışmalarda oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombine tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (129,130). Gökçil ve ark. isoprinosin alan ve almayan iki grupla birlikte hastaların tamamı interferon alfa almış olan 53 hastayı gözden geçirmişler ve 30 (%59) hastada iyileşme veya anlamlı stabilizasyon gözlemişlerdir (5). Anlar ve ark. 22 hastaya intraventriküler IFN-alfa ve oral isoprinosin vererek hastaları uzun süre (3 ay ile 108 ay) takip etmişler ve IFN-alfa alan hastaların sağ kalım sürelerini almayanlara göre daha uzun bulmuşlardır. Aynı çalışmada tedaviye erken başlananlarda ve uzun süre yüksek doz IFN-alfa verilenlerde daha iyi sonuçlar alındığı tespit edilmiş ve isoprinozin prognozu etkilemediğini bildirmiştir (125). Yetişkin SSPE'li hastalarda oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombinasyon ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı kızamık antikorları, renal ve hepatik fonksiyonlar tedavi boyunca takip edilmelidir. Tedavi BOS'tan kızamık antikorların kaybolması ile sonlandırılır. Sistemik (subkutan) interferon alfa ile birlikte 5.000.000 ünite/gün intratekal interferon alfa eş zamanlı olarak verilerek lenfoid glandüler kızamık virüslerinin periferik rezervuarları tedavi edilebilir. İnterferon alfanın yan etkileri ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjitdir. Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme olması durumunda tedavi geçici olarak durdurulur. Her ne kadar intraventriküler interferon alfa ve oral isoprinozin ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi düzeyde yan etkiler olmamışsa da uzun sürede tekrarlanan tedaviler alt ve üst motor nöron toksisitesi, interferon alfanın indüklediği ensefalopati ve menenjit görülebilir (131).

2.14.3 Ribavirin

Ribavirin sentetik guanosin analogudur ve in vitro çeşitli RNA-DNA virüslerine karşı antiviral aktiviteye sahiptir. Ribavirin 10 mg/kg/dozdan başlanıp 20-30 mg/kg/doza çıkılabilir. Günde 2-3 kez intravenöz 30 dakika infüzyonla verilir (132). Antiviral bir ilaç olan ribavirin SSPE'nin hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur. Günümüzde bu ilaç SSPE hastalarında kullanılmaktadır. Tomoda ve ark. tedaviye yanıtız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventriküler interferon alfa ile kombine intravenöz ribavirin kullanmıştır. Her iki hastada da ileri progresyon olmadığı gözlenmiştir. Bir hastada kombine tedavi başlanmasından sonraki 3 ayda disfaji, idrar inkontinansı ve hipertonsitenin gerildiği görülmüştür (133). Hosoya ve ark. benzer şekilde ribavirin ve intraventriküler interferon alfanın yüksek dozda kullanmışlar benzer yanıt almışlar (132). Del Toro-Riera ve ark. yaptığı çalışmada SSPE'li hastalarda intraventriküler IFN-alfa ve ribavirin kullanılmasının etkin olmadığını bildirmişlerdir (134). Ribavirin intraventriküler olarak genellikle daha güvenlidir ve iyi tolere edilir. BOS ribavirin konsantrasyonu yüksek düzeyde tutulursa intraventriküler ribavirin verilmesi SSPE'de daha etkili olabilir. Ribavirin in vivo ve in vitro etkili konsantrasyon ile toksik doz sınırı birbirine çok yakındır. Bu nedenle BOS ribavirin konsantrasyonu monitorize edilmelidir. İntraventriküler ribavirin tedavisi 10 gün tedavi 20 gün ara ya da 5 gün tedavi 10 gün ara şeklinde uygulanır. Günde 2 kez 1 mg/kg başlangıç tedavisinden sonra BOS konsantrasyonu ölçülmelidir ve sonuca göre doz ve bir sonraki tedavinin sıklığı ayarlanmalıdır. Ribavirin yan etkileri orta derecede anemi, baş ağrısı, diş etinde ve dudaklarda şişlik olmasıdır. Bu yan etkiler orta derecede ve geçicidir (132,135).

2.14.4 SSPE'de kullanılan diğer ilaçlar

Amantidine virüsün replikasyonu imkan vermeyerek onların maturasyonunu engelleyen bir anti-RNA ajanıdır. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan beyin bariyerini geçer. Az sayıda SSPE vakasının tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (1,136). H2 reseptör antagonisti olan cimetidine SSPE'nin tedavisinde kullanılmış, Anlar ve ark. iki aylık çalışma periyodunda simetidine ile tedavi edilen 7 hastada kötüleşme gözlemezken, plasebo grubundaki 7 hastada anlamlı derecede kötüleşme gözlemiştir (137). Farklı yayınlarda interferon beta ve isoprinosin, intravenöz immünglobülin, plazmaferez ve kortikosteroidlerle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir

(137,138). Bugün için SSPE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolu mevcut değildir. İsooprinozin, alfa veya beta interferon ve İVİG tercih edilen yaklaşımlardır.

2.14.5 Semtomatik tedavi

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

2.15. Prognoz

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

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

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 2004 ile 2008 yıllarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında izlenen SSPE vakaları incelendi. SSPE tanısı, tipik klinik ve EEG bulguları ile birlikte BOS'nda artmış kızamık antikorlarının varlığına dayanarak konuldu. Tüm vakaların, tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru semptomları, kızamık geçirme yaşı, nörolojik bulguları, EEG ve görüntüleme bulguları, tanı sırasındaki klinik evre ve nörolojik dizabilite indeks (NDI) belirlendi. Hastalığın evrelendirmesi için Gascon tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (129). Takip boyunca tüm hastalarda klinik evre, beyin MRG, EEG bulguları kaydedildi.

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 oluşturması. Başka anormal hareketler: kore, balismus.

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 arkadaşlarının geliştirdiği nörolojik dizabilite indeksi kullanıldı (134).

3.2.Nörolojik Dizabilite İndeksi

1- Davranış ve Mental Durum		2-İstemsiz Hareketler ve Nöbetler	
a-İrritabilite		a-Yeri	
Yok	0	Nöbet yok	0
Hafif hiperaktif, huzursuz	1	Kısmi hafif	1
Orta derecede huzursuz	2	Kısmi, orta şiddette	2
Aşırı huzursuz, deliryum, letarji	3	Yaygın	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
b-Kişilik Değişiklikleri		b-Tekrarlama	
Normal kişilik	0	Nöbet yok	0
Negativizm,hafif davranış bozukluğu	1	Düzensiz, günde birden az	1
Orta derecede karşı gelme	2	Düzensiz, saatte birden az	2
Çok uyumsuz, letarjik	3	Düzenli, saatte birden çok	3
Stupor, koma	4	Hareketsizlik	4
c-İçe Kapanma		c-Sıklığı	
Kapanma Yok	0	Nöbet yok	0
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, işitme bozukluğu	1	Ayda 1 den az	1
Orta konuşma, algı,		Ayda 1-haftada 1	2
		Haftada 1-günde 1	3

görme, işitme bozukluğu	2	Günde 1 den fazla	4
Ağır konuşma, algı,görme bozuk.	3		
Stupor, koma	4		
3-Motor ve Duyusal		4-Vejetatif ve Sistemik	
a-Refleks-Tonüs		a-Görme	
Normal	0	Normal	0
Hafif hiperrefleksi/tonüs artışı	1	Hafif bozulma	1
Hafif hiperrefleksi ve tonüs artışı	2	Orta derece bozulma	2
Orta hiperrefleksi ve tonüs artışı	3	Belirgin bozulma	3
Aşırı hiperrefleksi, tonüs artışı	4	Görmenin kaybı	4
b-Kuvvet ve Kas Kitlesi		b-İşitme	
Normal	0	Normal	0
Hafif parezi veya atrofi	1	Hafif bozulma	1
Hafif parezi ve atrofi	2	Orta bozulma	2
Orta derece güçsüzlük veya atrofi	3	Belirgin bozulma	3
Belirgin güçsüzlük, atrofi	4	İşitmiyor	4
c-Anormal Postür ve Hareketler		c-Konuşma	
Normal	0	Normal	0
Hafif kore, atetoz	1	Hafif bozulma	1
Hafif distoni, orta kore/atetoz	2	Orta bozulma	2
Orta distoni, koreatetoz, hafif rijid	3	Belirgin bozulma	3
Ağır ekstrapiramidal bulgu	4	Ağır bozulma	4
d-Koordinasyon Bozukluğu		d-Otonomik	
Normal	0	Normal	0
Hafif bozulma	1	Hafif bozulma	1
Orta bozulma	2	Orta şiddette belirtiler	2
Belirgin bozulma	3	Belirgin bulgular	3
Ağır koordinasyon kusuru	4	Ağır bulgular	4
e-Duyu(Ağrı, Dokunma, Basınç,Vibr.)		e-Beslenme	
Normal	0	Normal	0

Tek duyuda bozulma	1	Hafif bozulma	1
2 duyuda bozulma	2	Orta derece bozukluk	2
3 duyuda bozulma	3	Belirgin beslenme kusuru	3
4 duyuda bozulma	4	Ağır bozulma	4

3.3. EEG:

EEG kayıtları uluslararası 10–20 sistemine göre yerleştirilen 16 yüzey elektrodundan elde edilerek dijital ortama kaydedilmiştir. EEG özellikleri; polar montaj, yüksek filtre cut of değeri 70 Hz ve Tc 0,03sn olarak alındı. Elektrot direnç eşiği 10 ohm olarak alındı. Aktivasyon metodu olarak fotik uyarı (5,10, 20, 25, 30 Hz) ve komutlara uyabilen vakalarda hiperventilasyon uygulandı.

Tüm EEG’ler, periyodik komplekslerin varlığı, zemin aktivitesinin yaşa göre organizasyonu, börst-supresyon şekli gösteren zemin aktivitesi, epileptiform odak yönünden değerlendirildi. Elektrodekremental (elektroazalma) patern olsun veya olmasın tekrarlayıcı polifazik yüksek voltajlı (300-1500mikroV) keskin-yavaş dalga kompleksleri tipik bulgu olarak kabul edildi.

3.4. Magnetik Rezonans Görüntülemesi (MRG):

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

Görüntülemeler korteks, beyin sapı ve serebellar atrofi, talamus, bazal ganglion, korpus kallozum, periventriküler beyaz cevher, subkortikal beyaz cevher ve korteksdeki fokal anormallikler açısından değerlendirildi. Sinyal değişiklikleri, kitle etkisi, ödem varlığı varsa not edildi. Tüm hastalar SSPE’in ilerleme hızı açısından akut (3 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi), subakut (3-9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi) ve kronik SSPE (9 aydan sonra yatağa bağımlı hale gelmesi) hastalığı şeklinde tanımlandı (105).

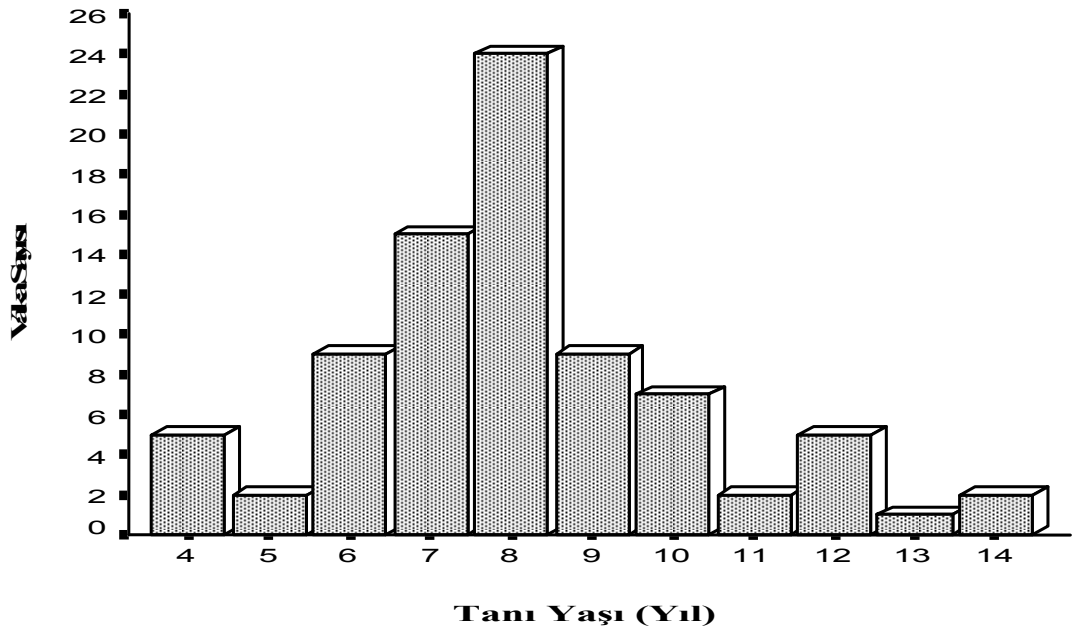
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11.0 (Microsoft, USA) programı ile ‘student’ t testi, ki-kare ve pearson korelasyon analiz testleri kullanıldı. P değeri 0.05’in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 01.01.2004 – 31.12.2008 yılları arasında Dyken (91) kriterlerine göre SSPE tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Düzenli takipte olmayan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 52'si erkek, 29'u kız toplam 81 hasta alındı. Erkek/kız oranı 1,79 : 1 olarak bulundu. Tanı yaşı ve kızamık ile SSPE arasında geçen süre Tablo 2 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

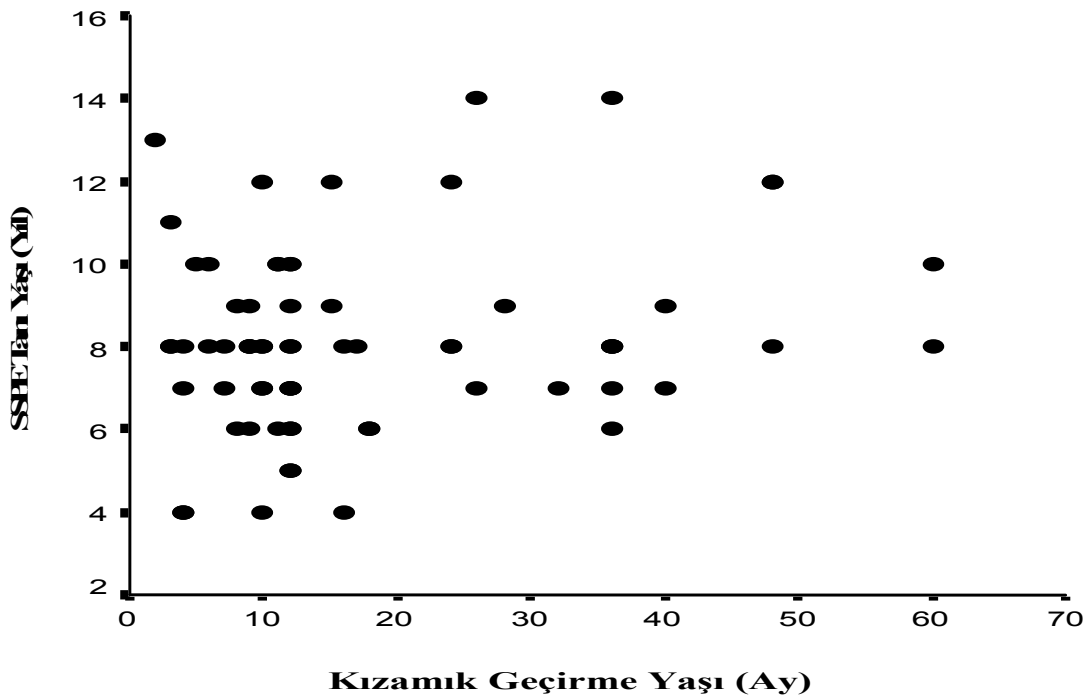
Tablo 2: 81 SSPE vakasında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı ve kızamık ile SSPE arasındaki geçen süre

Erkek/Kız	52 / 29
Tanı Yaşı (Yıl)	8,6 ± 2.6
Kızamık Geçirme Yaşı (Ay)	17,9 ± 14.3
Latent Süre (yıl)	6.7 ± 2.4



ŞEKİL2: 81 SSPE vakasının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü

Hastaların ortalama tanı yaşı 8.1 ± 2.1 yıl, 29 kız hastaların ortalama tanı yaşı 8.6 ± 2.6 yıl, 52 erkek hastaların ortalama tanı yaşı 8 ± 2 yıl olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.073$). Hastaların 71 (%87.6)'i 10 yaşından önce tanı aldı. Vakaların 7 (%8.6)'si 3-5 yaşlarda, 46 (%56.7)'si 6-8 yaşlarda, 20 (%24.6)'si 9-11 yaşlarda, 8 (%9.8)'i 12-14 yaşlarda SSPE tanısı aldı. Vakaların 68 (%83.9)'i kızamık geçirmişti. Vakaların ortalama kızamık geçirme yaşı 17.9 ± 14.3 ay olarak bulundu. Onüç vakada kızamık anamnezi hakkında bilgi edinilemedi. Kızamık geçiren 68 hastanın 41 (%50.6)'i 12 aydan önce, 48 (%59.2)'i 18 aydan önce kızamık geçirmişti. Kızamık ile SSPE hastalığı arasında geçen ortalama süre 6.7 ± 2.4 (2.8-12.8) yıl olarak belirlendi. Erkek ve kız vakalar arasında kızamık geçirme yaşı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Seksenbir vakanın 19 (%23.5)'una kızamık aşısı yapılmamıştı. Yirmiyedi (%33.3) vakanın kızamık aşısı hakkında sağlıklı bilgi edinilemedi. Hastaların 35 (%43.2)'inde ise 9-12 aylıkken tek doz aşı yapıldığı öğrenildi. Kızamık geçirme yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0.05$, $r = 0.077$). Kızamık geçirdiği bilinen 68 vakanın kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşı gösteren grafik Şekil 3'de sunulmuştur.



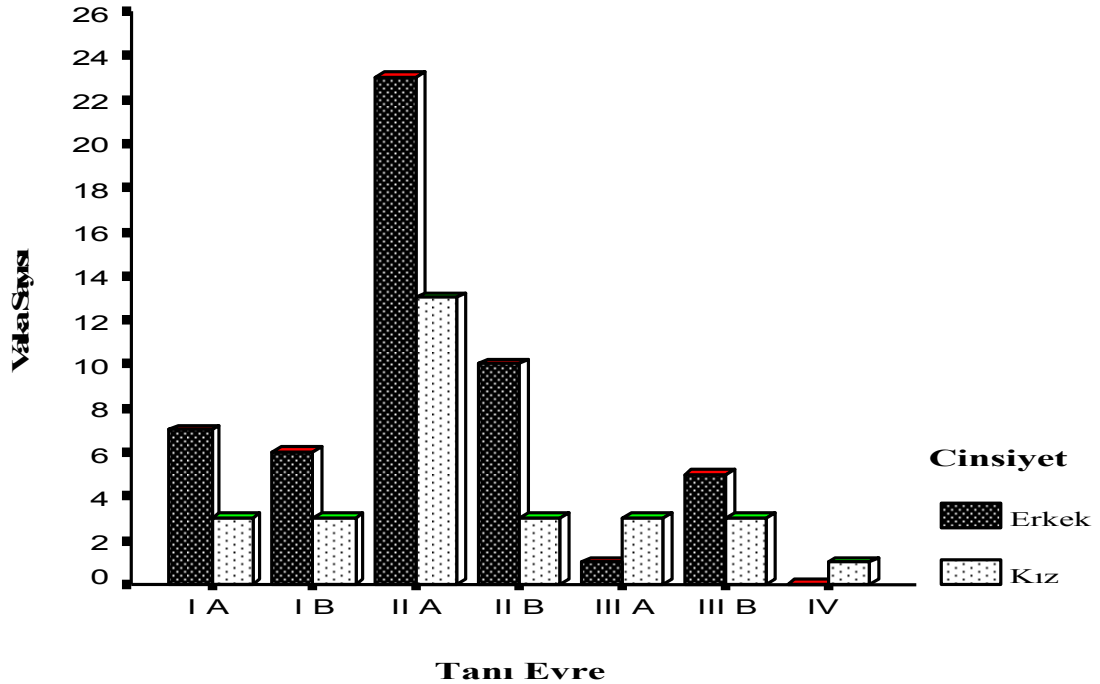
Şekil 3: 81 SSPE vakasının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü

Hastaların 73'ünde isoprinozin (100 mg/kg/gün), 4 hastada isoprinozin ile intravenöz immünglobülin (400 mg/kg/gün, 2 gün, 3 haftada bir tekrar), 2 hastada isoprinozine ile interferon beta-1a (22 mikrogram / haftada 3 kez), 2 hastada isoprinozin ve amantadin (5mg/kg/gün) tedavisi uygulanmıştır. Hastaların ortalama takip süresi 26.09 ± 19.09 ay olarak bulundu (2 – 85 ay). Takip sırasında 25 hasta exitus oldu. Dört hastada kısmi remisyon (vaka no: 6, 7 yaşında kız, vaka no: 20, 7 yaşında erkek, vaka no: 44, 13 yaşında kız, vaka no: 61, 7 yaşında kız), bir hastada belirgin remisyon (vaka no: 42, 10 yaşında erkek) görüldü.

Hastaların ikisi ikiz kardeş ve erkekti. Kardeşlerden biri 4 yaşında, diğeri 9 yaşında tanı aldı. Dokuz yaşında tanı alan diğ er ikiz kardeş hızlı seyrederek tanıdan 6 ay sonra exitus oldu. Takibine devam edilen yaşlıyan kardeşin takip süresi 60 aydı.

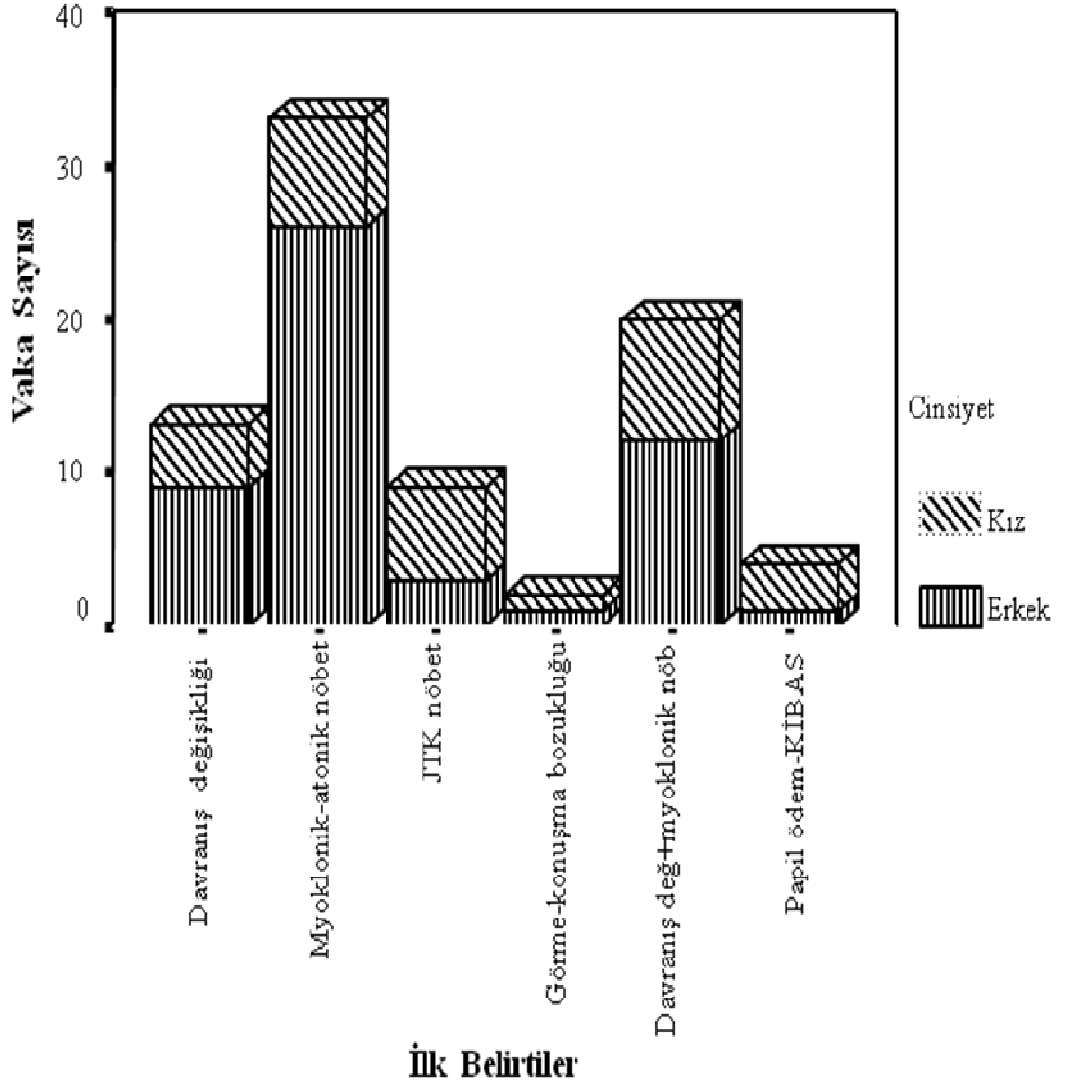
Nöbet tedavisi olarak tüm hastalara 10-20 mg/kg/gün karbamazepin, 20 hasta karbamazepin + topiramet (3-5 mg/kg/gün), 12 hasta karbamazepin + levitirasetam (30-40 mg/kg/gün) aldı.

SSPE tanısı sırasındaki klinik evrelere bakıldığında, vakaların 19 (%23.4)'unun Evre I, 49 (%60.4)'unun Evre II, 12 (%14.7)'sinin Evre III, 1 (%1.2)'inin Evre IV'te olduğu görüldü. En sık tanı konulan evreler Evre IIA, Evre IIB ve Evre IIIB olarak sıralandı. Seksenbir SSPE vakasının tanı sırasındaki evreye göre dağılımı Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4: 81 SSPE vakasının evrelerine göre dağılımı

Hastaların 33 (%40.7)'ü atonik/myoklonik nöbet, 13 (%16)'ünde mental gerilik / davranış değişikliği, 20 (%24.7)'sinde davranış değişikliği + miyoklonik / atonik nöbet, 4 (%4.9)'ünde kusma + baş ağrısı + ataksi (KİBAS ve papil ödem), 9 (%11.1)'unda jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) , 2 (%2.5)'sinde görme + konuşma bozukluğu semtom ve işareti ile başvurdu. Seksenbir vakanın başvuru belirtileri Şekil 5'de görülmektedir.



Şekil 5: 81 SSPE vakasının başvuru belirti ve bulgularının dağılımı

Kibas ve psödötümör serebri tablosu ile başvuran hastalarda BOS basıncı ortalama 374 ± 26 mm H₂O, BOS İgG düzeyi ortalama 1523 ± 581 U/mL, psödötümör ve KİBAS bulgusu olmayanlarda BOS basıncı ortalama 142 ± 24 mm H₂O, BOS İgG ortalama 1029 ± 870 U/mL olarak bulundu. İki grup arasında BOS basıncı ve BOS İgG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P < 0.05$).

Tanı sırasında ve takipte kaydedilen EEG bulguları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: SSPE tanı ve takip EEG bulguları

EEG bulgusu	Klinik Evre (Gascon sınıflaması)							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
Periyodik kompleks	16	14	64	24	31	75	22	246
Periyodik kompleks+fokal epileptiform aktivite	0	0	2	1	0	1	1	5
Fokal anormallik	1	1	4	4	0	1	0	11
Börs-supresyon	0	1	3	0	1	0	0	5
Toplam	17	16	73	29	32	77	23	267

Seksenbir vakanın 73 (%90.1)’ünde tanı sırasında SSPE’nin tipik bulgusu olan tekrarlayan, jeneralize, yüksek amplitüdü, intravenöz diazepam ile baskılanmayan, periyodik kompleksler (keskin yavaş dalga aktivitesi) görüldü. Üç (%3.7) vakada EEG’de börs supresyon, 3 (%3.7) vakada tek odaklı, 2 (%2.4) vakada çok odaklı epileptiform aktivite saptandı. Vakaların 6’sında normal zemin aktivitesi, diğer 75 vakada zemin aktivitesinde jeneralize yavaşlama kaydedildi.

Beyin MRG bulguları ile EEG bulguları karşılaştırıldığında; SSPE'nin tipik periyodik deşarşları olan 73 (%90.1) vakanın 34 (%41,9)'ünde beyin MRG patolojik, 39 (%48.1)'unda normal MRG bulguları görüldü. EEG'de fokal veya çoklu fokal boşalımları olan vakaların 4'ünde MRG patolojik, birinde normal bulundu. EEG'de bört supresyon olan 1 vakada MRG patolojik, 2'sinde normal bulundu.

Tanıdan 6 ay sonra EEG bulguları değerlendirildiğinde ; 75 vakanın 67 (%89)' sinde tipik periyodik kompleksler, 2 (%2.6) vakada bört supresyon, 2 (%2.6) vakada tek odaklı epileptiform aktivite, 4 (%5.3) vakada çok odaklı epileptiform aktivite izlendi. Periyodik kompleksleri olan 4 vakada zemin ritmi normal, diğer 63 vakada zemin yavaşlaması görüldü.

Tanıdan 12 ay sonra EEG incelemesi yapılan 49 vakanın tümünde tipik periyodik kompleksler görüldü. Bu 49 vakanın zemin aktivitesine bakıldığında ; bir vakada zemin aktivitesi normal bulundu, diğer 46 vakada zemin ritminde yavaşlama izlendi. İki vakada tek odaklı, 1 vakada çok odaklı epileptiform aktivite izlendi. Tanıdan 18 ay sonra 16 vakada EEG incelemesi gerçekleştirildi. Tüm olgularda tipik periyodik kompleksler izlendi. Bu vakalarda zemin aktivitesine bakıldığında; 1 vakada normal zemin aktivitesi, diğer tüm olgularda zemin yavaşlaması kaydedildi. Fokal epileptiform aktiviteye rastlanmadı.

Tanıdan 24 ay sonra toplam 22 vakada EEG incelendi. Tüm olgularda tipik periyodik kompleksler görüldü. Bu 22 vakada zemin aktivitesine bakıldığında; 1 vakada normal zemin aktivitesi, diğer tüm olgularda zemin aktivitesinde yavaşlama kaydedildi. Bir vakada tek odaklı epileptiform aktivite izlendi. Tanıdan 30 ay sonra 8 vaka incelendi. Tüm vakalarda tipik periyodik kompleks ve zemin yavaşlaması görüldü. Fokal bulguya rastlanmadı. Tanıdan 36 ay sonra 3 vaka incelendi. Tüm vakalarda tipik periyodik kompleks izlendi. Fokal epileptiform aktivite izlenmedi. Tanıdan 42 ay sonra üç vaka incelendi. Tüm olgularda tipik periyodik kompleks ve zemin yavaşlaması izlendi. Fokal epileptiform aktivite izlenmedi. Tanıdan 48 ay sonra bir vaka incelendi. Bu vakada periyodik kompleks ve zemin aktivitesinde yavaşlama izlendi. Fokal epileptiform aktivite izlenmedi. Tanıdan 60 ay sonra 3 vaka incelendi. Tüm vakalarda tipik periyodik kompleks ve zemin aktivitesinde yavaşlama, bir vakada tek odaklı epileptiform aktivite izlendi. Tanıdan 72 ay sonra 1 vaka incelendi. Bu vakada ileri derecede zemin aktivite yavaşlaması izlendi. Epileptiform aktivite izlenmedi.

Seksenbir SSPE vakasının tanı anı MRG bulguları tablo 4’de, takip MRG bulguları tablo 6, 7, 8, 9,10’ da gösterilmiştir.

Tablo 4: Seksenbir SSPE vakasında tanı sırasındaki klinik Evre ve beyin MRG bulguları *

	Klinik Evre							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
MRG Bulgusu	n=10	n=9	n=36	n=13	n=4	n=8	n=1	81
Normal	9	5	20	6	1	1	0	42
Kortiko-subkortikal tutulum	1	3	11	4	3	3	0	25
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	1	0	0	0	1
Periventriküler tutulum	0	2	0	1	1	3	0	7
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	0	0	0	0
Korpus kallozum tutulum	0	1	0	0	0	0	0	1
Atrofi	0	2	6	3	2	2	0	15
Serebellum tutulum	0	0	0	0	0	0	0	0
Psödotümör serebri	0	1	4	2	0	1	1	9
Toplam	10	14	41	17	7	10	1	100

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Tanı sırasında yapılan MRG incelemesinde 42 (% 52) vakada beyin MRG normal, 39 (%48) vakada patolojik bulundu. Seksenbir vaka tanı sırasındaki beyin MRG bakımından değerlendirildiğinde: 27 (%33.3) vakada kortikal subkortikal tutulum, 15 (%18.5) vakada atrofi, 7 (%8.6) vakada periventriküler tutulum görüldü. Evre I-II’de tanı alan 68 vakanın 40 (%49.3)’ünde, Evre III- IV’te tanı alan 13 vakanın 2 (%2.4)’sinde normal MRG bulguları bulundu. Geç evrelerde (Evre III- IV) tanı alan vakalarda beyin MRG incelemesinde patoloji saptanma olasılığının erken (Evre I-II) evrede olan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi (Tablo 5) (p<0.05).

Tablo 5: Tanı sırasında patolojik MRG olasılığın Evreye göre dağılımı

	Evre I-II	Evre III-IV	Toplam
Normal MRG	40	2	42
Patolojik MRG	28	11	39
Toplam	68	13	81

Altı vaka fulminan gidişle 3 ay içinde kaybedildi. Bu vakaların 2'sinde psödötümör serebri, 1 vakada atrofi, kortikal-subkortikal tutulum ve periventriküler tutulum birlikteliği saptandı. Fulminan gidişli 3 vakada ise beyin MRG incelemesinde patoloji saptanmadı.

Yetmişbeş vakada tanıdan 6 ay sonra beyin MRG incelemesi yapıldı: 35 vakada beyin MRG normal, 40 vakada patolojik bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: SSPE tanısıyla izlenen 75 vakanın tanıdan 6 ay sonra klinik Evre ve beyin MRG bulguları*

MRG Bulgusu	Klinik Evre							Toplam
	IA n=3	IB n=6	IIA n=30	IIB n=10	IIIA n=14	IIIB n=10	IV n=2	
Normal	2	4	20	2	5	2	0	35
Kortiko-subkortikal tutulum	1	2	8	6	7	6	2	32
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	0	0	2	1	3
Periventriküler tutulum	0	0	0	0	1	2	1	4
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	1	2	1	4
Korpus kallozum tutulum	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrofi	1	1	4	6	5	6	2	24
Serebellum tutulum	0	0	0	0	0	0	1	1
Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	4	7	32	14	18	20	8	103

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Kırkdokuz vakada tanıdan 12 ay sonra beyin MRG incelemesi yapıldı: 4 vakada beyin MRG normal, 45 vakada patolojik bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: SSPE tanısıyla izlenen 49 vakanın tanıdan 12 ay sonra klinik Evre ve beyin MRG bulguları*

MRG Bulgusu	Klinik Evre							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
	n=0	n=0	n=4	n=5	n=6	n=32	n=2	49
Normal	0	0	0	0	0	4	0	4
Kortiko-subkortikal tutulum	0	0	4	3	6	23	2	38
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	1	0	7	1	9
Periventriküler tutulum	0	0	0	1	0	7	1	9
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	0	4	0	4
Korpus kallozum tutulum	0	0	0	1	0	3	0	4
Atrofi	0	0	3	3	6	23	1	36
Serebellum tutulum	0	0	0	0	0	3	2	5
Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	0	0	7	9	12	74	7	109

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Kırkdokuz vakada tanıdan 18-24 ay sonra beyin MRG incelemesi yapıldı: 2 vakada beyin MRG normal, 47 vakada patolojik saptandı (tablo 8).

Tablo 8: SSPE tanısıyla izlenen 49 vakanın tanıdan 18-24 ay sonra klinik Evre ve beyin MRG bulguları*

MRG Bulgusu	Klinik Evre							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
	n=0	n=2	n=4	n=1	n=6	n=23	n=13	49
Normal	0	0	0	1	0	1	0	2
Kortiko-subkortikal tutulum	0	1	3	0	6	19	13	42
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	0	3	9	5	17
Periventriküler tutulum	0	1	1	0	3	7	8	20
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	1	2	3	6
Korpus kallozum tutulum	0	0	2	0	2	3	2	9
Atrofi	0	2	4	0	5	19	13	43
Serebellum tutulum	0	0	0	0	2	4	3	9
Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	0	4	10	1	22	64	47	148

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Ondört vakada tanıdan 30-36 ay sonra beyin MRG incelemesi yapıldı: 14 vakada beyin MRG patolojik saptandı. Normal MRG bulgusu saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9: SSPE tanısıyla izlenen 14 vakanın tanıdan 30-36 ay sonra klinik Evre ve beyin MRG bulguları*

MRG Bulgusu	Klinik Evre							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
	n=0	n=2	n=0	n=0	n=2	n=7	n=3	14
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Kortiko-subkortikal tutulum	0	1	0	0	2	7	3	13
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	0	0	1	1	2
Periventriküler tutulum	0	2	0	0	2	2	1	7
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	0	2	0	2
Korpus kallozum tutulum	0	1	0	0	2	0	1	4
Atrofi	0	2	0	0	2	7	3	14
Serebellum tutulum	0	0	0	0	0	0	0	0
Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	0	6	0	0	8	19	9	42

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Sekiz vakada tanıdan 42-72 ay sonra beyin MRG incelemesi yapıldı: 8 vakada beyin MRG patolojik saptandı. Normal MRG bulgusu saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: SSPE tanısıyla izlenen 8 vakanın tanıdan 42-72 ay sonra klinik Evre ve beyin MRG bulguları*

	Klinik Evre							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
MRG Bulgusu	n=0	n=1	n=0	n=0	n=0	n=2	n=5	8
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
Kortiko-subkortikal tutulum	0	1	0	0	0	2	5	8
Bazal gangliyon tutulum	0	0	0	0	0	0	1	1
Periventriküler tutulum	0	0	0	0	0	0	1	1
Beyin sapı tutulum	0	0	0	0	0	0	1	1
Korpus kallozum tutulum	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrofi	0	1	0	0	0	2	4	7
Serebellum tutulum	0	0	0	0	0	0	1	1
Psödötümör serebri	0	0	0	0	0	0	0	0
Toplam	0	2	0	0	0	4	13	19

*Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

Tanı sırasında beyin MRG bulgusu normal olan bir çok vakada takip sırasında yeni tutulumlar, tanı anında patolojik MRG bulgusu olan vakalarda takipte yeni tutulumlar saptandı. Tanı sırasında serebellum tutulumu saptanmadı. Takibin ilk 1 yılında 49 vakanın 5'inde, ikinci yılda 49 vakanın 9'unda serebellum tutulumu saptandı. Tanı sırasında 81 vakanın 1'inde bazal ganglion tutulumu saptandı. Takip sırasında ilk 1 yılda 49 vakanın 9'unda, ikinci yılda 49 vakanın 17'sinde bazal ganglion tutulumu saptandı. Tanı sırasında 81 vakanın 1'inde korpus kallozum tutulumu saptandı. Takip sırasında ilk 1 yılda 49 vakanın 4'ünde, ikinci yılda 49 vakanın 9'unda saptandı. Tanı sırasında beyin sapı tutulumu saptanmadı. Takip sırasında ilk 1 yılda 49 vakanın 4'ünde, ikinci yılda 49 vakanın 6'sında beyin sapı tutulumu saptandı. Evrelere göre takip MRG göz önüne alındığında Evre III ve Evre IV'te Evre I ve Evre II'ye göre patolojik MRG bulgularının arttığı görüldü.

5. TARTIŞMA

SSPE patogenezi henüz yeterince aydınlatılmamış ve kızamık enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkan bir yavaş virüs enfeksiyondur. Hastalar genellikle mental kötüleşme ve miyoklonik ataklar ile beraber aylar veya birkaç yıl içerisinde yüksek beyin fonksiyonlarını yitirerek vejetatif tabloya girer. (1,24,29). Beyin dokusunda perivasküler lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu, etkilenen kortekste enfekte nöronların fagositozuna bağlı olarak nöron kaybı gözlenir. Gri ve beyaz cevherde belirgin mikroglial hücre artışı mevcut olup süreç ilerledikçe reaktif astrogliosis giderek artar (60,61). Nöronal ve glial viral hücre inklüzyonları, subakut inflamatuvar değişiklikler, subakut demiyelinizasyon ve gliosis, hastalığın karakteristik histopatolojik bulgularıdır (91). Hastalığın klinik seyrine paralel olarak beyin dokusunda atrofi ve etkilenen beyaz cevher alanlarında gliosis oluşur (1,60,61). Gri cevherin tutuluşuna beyaz cevher tutulumu eşlik eder ve oligodendroglialarda sekonder demiyelinizasyon oluşur. Gri cevherde nöronlarda, beyaz cevherde ise daha çok oligodendroglialarda intranükleer ve intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar hastalığın önemli patolojik bulgularıdır. Bu inklüzyonlar, lezyonları ilk tanımlayan Dawson tarafından “Cowdry A” inklüzyonları olarak isimlendirilmişlerdir (61,62). Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Kızamık hastalığından ortalama 6-8 yıl sonra SSPE oluşması konakta bağışıklık sisteminde sorun olduğunu düşündürmüştür (21,35,61,62). Yapılan çalışmalarda, insan vücuduna giren kızamık virüsünün yapısında değişimin oluştuğunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda, uzun bir latent dönem sonunda, SSS’ye yerleşen virüste M protein; membran füzyonuna neden olan F glikoproteini ve hemaglutininde yapısal değişiklik olduğu gösterilmiştir (52,53). Virüsün yapısındaki sözedilen bu farklılıklardan dolayı, mutant virüs oluştuğu ve bu mutant virüsün bağışıklık sisteminden korunarak beyin dokusu içerisinde çoğaldığı gösterilmiştir. Virüs, sadece beyin hücrelerinin gövdelerini değil aynı zamanda akson ve dendritleri de enfekte eder (52,53,60,61). Oligodendrogliaların bu inflamatuvar süreçte ikincil olarak enfekte oldukları ve bunun sonucunda sekonder demiyelinizasyon gerçekleştiği düşünülmektedir (48).

Primer kızamık enfeksiyonunda cinsiyet farkı görülmemesine karşın SSPE’in erkeklerde 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir (21,35). Erkek/kız oranı Öztürk ve ark. çalışmasında 2:1, Anlar ve ark. çalışmasında 4.2:1, Brismar ve ark. çalışmasında 4.2:1 bulunmuştur (7,22,65). Garg bu oranı 3:1 olarak bildirmiştir (1). Çalışmamızda erkek/kız

oranı 1,79:1 bulunmuştur. Dyken bu farkın hormonal faktörlere bağlı olabileceğini bildirmiştir (46).

SSPE hastalarının özgeçmişlerinde genellikle %80 oranında dört yaşından önce, %50 oranında 2 yaşından önce geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü olduğu bildirilmektedir (28,38). Miller ve ark. 290 hastanın yarısı 2 yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir (38). Bir yaşın altında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunda SSPE gelişme riskinin beş yaş ve üzerinde kızamık geçirenlere göre 16 kat fazla olduğu bildirilmiştir (35,38). Anlar ve ark. kızamık geçirme yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama 25 ± 18.5 ay, 1985-1989 yılları arasında ortalama 25.3 ± 31.9 ay, 1990-1994 yılları arasında ortalama 29.3 ± 20.1 ay ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama 20.7 ± 20.1 ay bulmuşlardır (22). Yılmaz ve ark. kızamık enfeksiyonu geçirme yaşını 27.88 ± 24.82 ay, Taşdemir ve ark. ortalama 26.4 ± 21.3 ay, Ergüven ve ark. 1.3 ± 0.9 yıl olarak tespit etmişlerdir (25,59,142).

Çalışmamızda, ortalama kızamık geçirme yaşı 17.9 ± 14.3 ay olarak bulundu. Seksenbir vakanın 13'ünde kızamık anamnezi hakkında bilgi edinilemedi. Kızamık geçirdiği öğrenilen 68 hastanın 41 (%50.6)'i 12 aydan önce, 48 (%59.2)'i 18 aydan önce kızamık geçirmişti. Kızamık geçirme yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

SSPE hastaları kızamık aşısı açısından değerlendirildiğinde Yılmaz ve ark. 9 hastadan 3'ünün aşılandığını ve bunlardan ikisinin kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmiştir (25). Bojinova ve ark. Bulgaristan'da yaptıkları bir çalışmada 40 hastadan 38'inin aşı olmadığını ve erken dönemde (ortalama 16 aylık iken) kızamık enfeksiyonu geçirdiğini tespit etmişlerdir (35). Miller ve ark. 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 (38). Kocabaş ve ark. 13 SSPE'li hastanın tamamının 9 aylık iken aşılandığını ve bunlardan 9'unun kızamık enfeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir (146). Bizim 81 SSPE vakamızın 19 (%23.5)'unda kızamık aşısı yapılmamıştı. Yirmiyedi (%33.3) vakada aşılama hakkında bilgi elde edilemedi. Hastaların 35 (%43.2)'inde çocuk 9-12 aylık iken aşı yapıldığı, aşı rapelinin yapılmadığı aileler tarafından belirtildi. Aşı kartı görülmediği için bu bilginin güvenilirliği düşük bulundu. Aşılanmış çocuklarda SSPE hastalığının görülmesi bu olguların aşılanmadan önce subklinik bir kızamık enfeksiyonu geçirmiş olabileceğini düşündürdü (147). Kızamık aşısının SSPE'ye neden olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur

(29,32). Bazı olgularda aşı yapılmadan önce veya aşının yapıldığı dönemde aşya karşı antikor gelişmeden kızamık enfeksiyonun geçirilmesi söz konusu olabilir. SSPE vakalarının bazılarında kızamık aşısı yapılmasına rağmen kızamık enfeksiyonu görüldüğü bildirilmektedir (25,142,146). Bu durum bizim çalışmamızda da görülmektedir. Sorunun bir nedeni 9-12 aylık iken yapılan aşının 15 aylık iken rapelinin yapılmamış olması olabilir.

SSPE, kızamık sonrası 6-8 yıllık bir latent dönemi izleyerek ortaya çıkmaktadır (21,35). Değişik çalışmalarda latent süre 4.9 - 9.9 olarak bildirilmiştir. Öztürk ve ark. latent süreyi 9 yıl bulmuşlardır (7). Anlar ve ark. 1975-1984 yılları arasında latent dönem süresini 7.0 ± 3 yıl, 1985-1989 yılları arasında 8.7 ± 3.4 yıl, 1990-1994 yılları arasında 9.9 ± 4.0 yıl ve 1995-1999 yılları arasında ise ortalama 5.9 ± 4.3 yıl bulmuşlardır (22). Taşdemir ve ark. bu süreyi 4.2 ± 1.8 yıl olarak bildirmişlerdir (59). Takasu ve ark. ise ortalama 5.9 ± 2.1 yıl bulmuşlardır (148). Bizim çalışmamızda latent süre $6,7 \pm 2.4$ (2.8-12.8) yıl olarak belirlendi. Erkek ve kızlar arasında (Tablo 2) latent süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Latent dönemindeki bu değişim kızamık virusü ve kızamık enfeksiyon yaşındaki değişim ile ilgili olabilir (30). Kızamık enfeksiyonunu bir yaşından önce geçiren çocuklarda SSPE riski daha yüksek ve latent dönem daha kısa olmaktadır. Bu durum konaktaki MSS ile bağışıklık sisteminin immatüritesi nedeniyle olabilir.

SSPE'li vakaların büyük çoğunluğunda 5-15 yaşlarında ortaya çıkan nörodejeneratif bir hastalıktır (85). Öztürk ve ark. SSPE başlangıç yaşını ortalama 13.1 ± 4.18 yıl, kızlarda 13 yıl, erkeklerde 13.2 yıl bulmuşlardır (7). Anlar ve ark. SSPE başlangıç yaşını 1975-1984 yılları arasında ortalama 9.8 ± 3.0 yıl, 1985-1989 yılları arasında 11 ± 3.6 yıl, 1990-1994 yılları arasında 13 ± 4.2 yıl ve 1995-1999 yılları arasında 7.6 ± 4.5 yıl tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada SSPE'nin başlangıç yaşının 1995 yılından sonra 5 yıl azaldığını bildirmişlerdir (22). Bojinova ve ark. çalışmasında 1978-1984 yılları arasında SSPE başlangıç yaşını 10.2 ± 1.5 yıl, 1995-2002 yılları arasında ise 8.2 ± 2.8 yıl tespit etmiştir (35). Yentür ve ark. SSPE başlangıç yaşını ortalama 7.5 ± 5.6 yıl, Taşdemir ve ark. 6.0 ± 2.1 yıl, Aydın ve ark. 6.32 ± 2.42 yıl, Ergüven ve ark. 6.3 ± 2.5 yıl olarak bulmuşlardır (57,59,81,142). Çalışmamızda ise SSPE başlangıç yaşı tüm hasta grubunda ortalama tanı yaşı 8.1 ± 2.2 (4-14) yıl, kızların ortalama tanı yaşı 8.6 ± 2.6 yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı 8 ± 2 yıl olarak bulundu. Bu veriler SSPE tanı yaşının küçüldüğünü göstermektedir.

SSPE'nin irksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği bazı araştırmalara konu olmuştur. İsrail'de yapılan bir araştırmada SSPE'nin Aşkenazi Yahudilerine göre

Sefardik Yahudilerinde daha sık olduğu bulunmuştur (39). Buna benzer şekilde, Amerika'da yapılan bir çalışmada SSPE'nin ırksal dağılımının farklı olduğu gösterilmiştir (62). Aynı çalışmada, İspanyol'ların zenci ve beyaz Amerika'lılara göre SSPE'ye daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Yalaz ve ark. SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir (149). Bizim çalışmamızda da vakalar sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden veya il merkezinin kenar semtlerinden gelmişlerdi. Bu kesimlerde kızamığa karşı bağışıklama oranı düşük buna karşın kızamık enfeksiyonu geçirme oranı oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.

SSPE'de ilk bulgular miyoklonik/atonik nöbet, mental kötüleşme, davranış değişikliği veya görme bozukluğu biçiminde olabilir. Bojinova ve ark. 40 SSPE vakasında ilk bulgu olarak %35'inde mental kötüleşme, %29'unda ekstrapiramidal diskinezi, %15'inde epileptik nöbet, %10'unda hemiparezi ve %10'unda görme bozukluğu bildirilmiştir (35). Kissani ve ark. 70 SSPE vakasının 2/3'ünde hastalığın ilk yılında vakaların %86'sında parsiyel nöbetler ve %43'ünde jeneralize tonik klonik nöbetler olmak üzere epileptik nöbetlerin görüldüğünü bildirmiştir (124). Nunes ve ark. 48 SSPE vakasının 22'sinde ilk semptom olarak myoklonus veya tonik-klonik nöbet ve 7'sinde davranış bozukluğu bildirmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda ilk bulgular 81 vakanın 33 (%40.7)'ünde miyoklonik-atonik nöbet, 13 (%16)'ünde mental gerilik / davranış değişikliği, 20 (%24.7)'sinde davranış değişikliği / miyoklonik atonik nöbet, 4 (%4.9)'ünde kusma + baş ağrısı + ataksi (KİBAS ve papil ödem), 9 (%11.1)'unda jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) , 2 (%2.5)'sinde görme + konuşma bozukluğu olarak bulundu. Eğitim düzeyinin düşük olduğu bölgelerde davranış değişikliği ve mental kötüleşmenin aileler tarafından yakınma olarak yeterince belirtilmediği düşünüldü. Subakut sklerozan panensefalit vakalarında psödotümör serebrinin ilk bulgu olabileceği kliniğimizde yapılan bir çalışmada rapor edilmiştir (157).

Çalışmaya aldığımız hastalar başvuru sırasındaki SSPE'nin klinik evrelerine göre değerlendirildiğinde 81 hastanın 19 (%23,4)'u Evre I, 49 (%60.4)'u Evre II, 12 (%14,8)'si Evre III'te vakaların biri Evre IV' de tanı aldı. Nunes ve ark. serisinde, SSPE'li vakaların %49'unun Evre III'te tanı aldığı bildirilmiştir (141). Yazarlar bu durumu SSPE'nin diğer nörodejeneratif hastalıklar ile karışmasına bağlı olarak geç tanı almasına ve erken aşamada davranış değişiklikleri gibi şikayetlerin genellikle gözden kaçmasına bağlamışlardır. Bölgemizde iyi tanınan bir hastalık olan SSPE tanısının erken dönemde konulması beklenen bir durumdur.

SSPE’de yaşam süresi değişken olup genellikle birkaç yılda exitusla sonuçlanmaktadır (1,85). Hastaların %10’unda akut veya birkaç ay içinde exitusla sonlanan hızla ilerleyen klinik tablo görülmektedir (86,87,88). SSPE hastalığı, ilerleme hızı açısından akut (3 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi), subakut (3-9 ay içinde yatağa bağımlı hale gelmesi) ve kronik SSPE (9 aydan sonra yatağa bağımlı hale gelmesi) hastalığı şeklinde tanımlanmıştır (105). Bizim çalışmamızda vakaların 60 (%74.1)’ı kronik, 15 (%18.5)’i subakut, 6 (%7.4)’sı akut veya hızlı ilerleyen biçimde seyretti.

SSPE’nin tipik EEG bulgusu bilateral, simetrik, eşzamanlı, yüksek voltajlı (200-500mV) polifazik, delta ve keskin dalgaları içeren periyodik kompleksler şeklindedir (150). Bu periyodik kompleksler genellikle 3-10 saniye aralıklarla tekrar eder ve myoklonik jerklerle ilişkilidir (1,104). Erken dönemde SSPE’deki periyodik kompleksler ilk önce uykuda belirebilir (1,24). Bu kompleksler uyanık iken veya standart EEG çekilirken intravenöz diazepam verilmesi ile belirgin hale gelebilir. (1,102,103,151). Hastalığın ileri evrelerinde EEG’de sıklıkla organizasyon bozukluğu zemin ritminde olup yüksek amplitüdü ve rastgele disritmik yavaşlamalar görülür. Hastalığın ileri dönemlerde periyodik komplekslerin amplitüdü düşebilir, remisyona giren bazı vakalarda kaybolabilir ve ilerleyen zamanlarda tekrar ortaya çıkabilir (1,24,103,107). Asimetrik hemisfer tutulumuna lateralize yada bölgesel periyodik kompleksler hemisferler arasındaki asenkroniye bağlı olarak görülebilir (151). S. Praveen-Kumar ve ark. 58 hastanın 37 (%63)’sinde tipik EEG bulgusu (periyodik kompleks) tespit etmişlerdir (8). Pe Benito ve ark. çalışmasında 22 hastadan sadece 12 (%54)’sinde tipik periyodik kompleksler saptanmıştır (88). Periyodik komplekslerin orijininin anatomik bölgesi hakkında bir konsensüs henüz yoktur. Periyodik komplekslerin myoklonus ile ilişkili olması kortikal orijinli olabileceklerini düşündürmektedir. Myoklonusun inflamatuvar reaksiyondan çok kortikal nöronların hasarına bağlı olduğunu gösteren deneysel çalışmalar bu tezi desteklemektedir (151). Bununla birlikte, bu komplekslerin göreceli kortikal bütünlük ile birlikte derin talamik veya mezensefalik-retiküler orijinli olabileceği veya normal kortiko-subkortikal elektriksel etkileşimin bozulması ile sonuçlanan her iki beyaz ve gri cevher tutulumu nedeniyle meydana gelebileceği veya izolasyon etkisini taklit eden beyaz cevher lezyonlarına sekonder olabileceği ileri sürülmüştür (1,8,105,150).

Çalışmamızda tanı esnasında vakaların 73 (%90.1)’ünde SSPE’nin tipik bulgusu olan periyodik kompleksler görüldü. Üç (%3.7) vakada EEG’de bört supresyon, 3 (%4.9) vakada tek odaklı epileptiform aktivite, 2 (%2.4) vakada çok odaklı epileptiform aktivite

saptandı. Hastalarımızın takiplerinde değişen klinik evrelerine göre EEG bulguları incelendiğinde ilerleyen klinik evreyle birlikte zemin aktivitesinde bozulma ve bazı vakalarda fokal değarjların ortaya çıktığı dikkati çekti. Takip sırasında 267 EEG incelemesi yapıldı. Tipik periyodik kompleks 246, periyodik kompleks ve monofokal epileptiform aktivite 5, börtüst süpresyon 5, fokal anormallik 11 vakada saptandı (Tablo 3). Bu EEG bulguları literatürdeki bildirilen EEG bulguları ile uyumlu bulundu (1,8,24,88,102,103,107,151).

SSPE’li hastalarda beyin görüntüleme ayırıcı tanı için gereklidir. Hastalığın erken döneminde, BBT genellikle normal bulunur. Hastalığın başlangıcından yıllar sonra bile BBT normal olabilir. Öztürk ve ark. tanı anında BBT’lerin %50’sinin, Anlar ve ark. ise %70’inin normal olduğunu bildirmişlerdir (7,100). Hastalık ilerledikçe BBT’de ventriküller ve sulkuslar genişler, kortikal ve subkortikal çok sayıda hipodens lezyonlar görülür (112). Mahdi ve ark. vakaların 1’i Jabour Evre I, 9’u Jabour Evre II ve 1’i Jabour Evre III’te olan toplam 11 SSPE vakasında normal, 3 vakada anormal BBT varlığını bildirmişlerdir (153). Beyin MRG beyaz cevher değişikliklerini göstermek bakımından BBT’den üstündür (1,154). Erken değişiklikler T2 ağırlıklı kesitlerde yüksek sinyal yoğunluklu alanlar olarak görülebilir. Bu alanlar oksipital subkortikal beyaz cevherde frontal bölgeden daha sık görülür (1). Vakaların çoğunda gri madde geç klinik dönemde bile normal bulunabilir. Tuncay ve ark. erken dönemde gri madde ve subkortikal beyaz cevherin tutulduğunu, erken dönemde ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerinde asimetrik intensite değişiklikleri, daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi bildirmişlerdir (1,111). Kitle etkisi ve lezyonlarda kontrast tutulumu SSPE’nin olağan özelliği olmamasına rağmen, bazı araştırmacılarca özellikle hastalığın erken dönemindeki birkaç hastada hafif kitle etkisi ve kontrast tutulumu bildirmiştir (112). Ohya ve ark. erken dönemde kortikal tutulumu daha sonra subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kord tutulumunun izlediğini bildirmişlerdir (62). Brismar ve ark. hastalığın nörogörüntüleme bulgularını evrelere ayırmış serebral atrofi ve beyaz cevherde intensite değişikliklerinin hastalık ilerledikçe belirgin hale geldiğini ancak klinik evreyle MRG bulguları arasında anlamlı korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. (65). Kulczykcki ve ark. BBT ve MR bulgularına göre inflamatuvar olayın oksipital beyaz cevherde başlayıp frontal beyaz cevhere yayıldığını bildirmiştir (113). Hergüner ve ark. 16 hastalık serilerinde tanı anı MRG’de 8 vakada normal MRG, 5 vakada patolojik bulgular saptandığını, en sık MRG bulgusu retrotrigonal beyaz cevherde simetrik hiperintens değişiklikler olduğunu, bazal ganglion,

beyin sapı, serebellum tutulumu saptanmadığı ve klinik evreyle MRG bulguları arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (114).

SSPE'nin erken döneminde ve bazen geç dönemde bile MRG'nin normal bulunabilmesi nedeniyle yeni görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. SSPE hastalığının ciddiyetini ve gidişini izlemede Proton MR Spektroskopisi (H-MRS) faydalı olabilir. H-MRS'de N-asetil aspartat (NAA) nöronal canlılığın işaretleyicisi olarak kabul edilir. Aydın ve ark. klinik durumda kötüleşmeye eşlik eden NAA'da azalmanın nöron kaybı ve nöronal fonksiyonlarda bozulmayı gösterdiğini, artmış myoinositol konsantrasyonunun semptomların süresi ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (115). Alkan ve ark. MR spektroskopik görüntülemenin Evre II'de inflamasyonu, Evre III'de ise demiyelinizasyon, gliosis, selüler nekroz ve anaerobik metabolizmanın varlığını düşündüren bulgular sağladığını bildirmişlerdir (34). H-MRS'de klinik durum ile NAA düzeyinin paralel olması, H-MRS'nin SSPE hastalarının takibinde yararlı olacağını gösterebilir. H-MRS'de myoinositol astrositik hücre işaretleyicisi olarak kabul edilir ve artmış konsantrasyonu astrositik proliferasyonu gösterir. Standart MR görüntülemesine ek olarak difüzyon ağırlıklı görüntülemenin lezyonun belirlenmesinde ve tanı koymada yardımcı olabileceği bildirilmiştir (34).

Çalışmamızda tanı anında ensik saptanan MRG bulgusu kortiko-subkortikal ve periventriküler beyaz cevher intesiste değişikliği olarak bulundu. Korpus kallosum, beyin sapı, bazal ganglion tutulumu daha seyrek görülen tutulumlardı (Tablo 4). Tanı anında MRG normal olan birçok olguda takiplerde beyinde patolojik değişiklikler ve tutulumun daha yaygınlaştığı dikkati çekti. Tanı anında 81 vakanın 42'inde, tanıdan 6 ay sonra 75 vakanın 35'inde MRG normal bulundu. Tanıdan 12 ay sonra 49 vakanın sadece 4'ünde, tanıdan 18 ay sonra 20 vakanın sadece 2'sinde MRG normal bulundu. Tanıdan 24 ay ve sonraki takiplerde tüm vakalarda MRG patolojik bulundu. Bazı vakalarda klinik evrede kısmi düzelme ve remisyona rağmen MRG bulgularının kalıcı olduğu görüldü. Vaka 2'de tanıdan 6 ay sonra Evre IB, beyin MRG bulgusu normal; tanıdan 12 ay sonra Evre IIIB beyin MRG bulgusu kortikal atrofi, kortiko-subkortikal tutulum; tanıdan 24 ay sonra ise Evre IIA olmasına karşın, kortiko-subkortikal tutulum ve kortikal atrofide artış dikkati çekti. Vaka 42'de tanıdan 6 ay sonra klinik Evre IIA ve beyin MRG normal bulundu. Tanıdan 12 ay sonra klinik evre değişmezken beyin MRG'de kortikal atrofi ve kortiko-subkortikal tutulum saptandı. Tanıdan 18 ay sonra Evre IB olarak değerlendirilmesine karşın beyin MRG bulgularında gerileme gözlenmedi. Vaka 44'te tanıdan 6 ay sonra klinik Evre IIIB ve MRG normal olarak

değerlendirildi. Tanıdan 12 ay sonra aynı klinik evrede kortikal atrofi bulguları saptandı. Tanıdan 24 ay sonra Evre IIB'de beyin MRG'de kortikal atrofi ile birlikte periventriküler tutulum, korpus kallozum tutulumu görüldü. Vaka 66'da tanıdan 6 ay sonra klinik evre IIIB'deyken kortikal atrofi mevcuttu, tanıdan 24 ay sonra aynı klinik evrede kortikal atrofinin artışı görüldü. Tanı anında patolojik MRG bulgusu olan hastalarımızda takip sırasında yeni tutulumlar görüldü (Tablo 6 - 10). Görüntüleme bulgularındaki patolojik değişiklikler hastalığın süresi ile paralel değildi. Brismar ve ark. yaptığı çalışmada 8 hastada takipte MRG'lerde gri cevherde değişiklikler gözlenmesine karşılık hastalığın süresi ile gri cevher değişiklik arasında her zaman paralel gidiş bulunmamış, buna karşılık genel olarak hastalık ilerledikçe, beyaz cevherde artan kayıpla birlikte atrofinin belirgin hale geldiği bildirilmiştir (65). Praveen-Kumar ve ark. yaptığı çalışmada takip MRG'lerde gri cevher, subkortikal ve periventriküler beyaz cevher, talamus ve bazal gangliondaki simetrik parankim lezyonları bildirmişlerdir (8). Önceki çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da SSPE'nin klinik evresi ile MRG bulguları arasında her zaman geçerli olmayan bir ilişki dikkati çekti (1,62,65,111,112,113,114). Klinik evre ile beyin MRG bulgularının zayıf korelasyonunun nedeni, MRG'ın yapısal değişiklikleri tespit etmesi nedeniyle olabilir, oysa klinik bulgular aksonal ve nöronal fonksiyonların hasarı ile meydana gelmektedir (155). Klinik bulguların varlığında bile beyin MRG'nin normal olması beyin MRG'nin tanısal değerinin gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürdü. Klinik bulguları olan tüm vakalarda BOS kızamık antikolların artmış olması SSPE tanısında altın standart yöntemin BOS'da kızamık antikoru bakılması olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, EEG'nin patolojik bulunma olasılığının beyin MRG'ye göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. BOS kızamık antikolları yüksek ve tipik EEG bulgusu olan vakalarda beyin MRG normal olsa bile tanının kesin olduğunu ortaya koymuştur. Beyin MRG'de saptanan lezyonların kontrast tutmadığı çalışmamızda doğrulanmıştır (1). Bu bulgunun diğer viral ensefalitler, multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomyelit gibi hastalıkların ayırıcı tanısında katkı sağladığı düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

SSPE, tipik olarak kişilik, mental ve davranış değişiklikleri, ilerleyici miyoklonik aktiviteyle başlayan nörolojik disfonksiyon, nöbetler ve en sonunda yaygın nörolojik bozukluklara yol açan kızamığa bağlı bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Hastalık genellikle 2–3 yıl içerisinde ölümlerle sonuçlanır. SSPE genellikle kızamığın endemik olduğu bölgelerde daha sık gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise yok denecek kadar azdır. Tipik klinik bulgular, karakteristik EEG bulguları, BOS ve serumda kızamık antikor titresinin yükselmesi ve beyin biyopsisinde panensefalitin ortaya konması ile SSPE tanısı konabilir.

Bu çalışmaya 2004-2008 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 81 SSPE tanısı almış vaka alınmıştır. SSPE tanı sırasında vakaların cinsiyeti, kızamık yaşı, tanı yaşı, latent süre, klinik evre, nörolojik dizabilite indeksi, EEG, MRG bulguları belirlendi. Hastalar takipte ise klinik evre ile birlikte, MRG ve EEG bulguları belirlendi. Bu çalışmadan aşağıda sıralanan sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya 52'si erkek, 29'u kız toplam 81 hasta alındı. Erkek/kız oranı 1,79:1 olarak bulundu.
2. Hastaların ortalama tanı yaşı 8.1 ± 2.1 (4-14) yıl, kızların ortalama tanı yaşı 8.6 ± 2.6 (yaş sınırları 4-14 yaş) yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı 8 ± 2 (yaş sınırları (4-14) yıl olarak bulunuldu.
3. Önceden kızamık geçirdiği bildirilen 68 (%83.9) vakanın 43'ü erkek 25'i kız idi. Vakaların ortalama kızamık geçirme yaşı 17.9 ± 14.3 ay olarak bulundu. Seksenbir vakanın 13'ünde kızamık anamnezi hakkında bilgi edinilemedi
4. Kızamık geçirme yaşı ile SSPE yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$, $r = 0.77$).
5. Vakaların büyük çoğunluğu kentin kenar semptleri, ilçeleri ve kırsal kesimden gelmişlerdi.
6. Vakaların 60 (%74.1)'i kronik, 15 (%18.5)'i subakut, 6 (%7.4)'sı fulminan seyretti.
7. Hastaların tanı anında başvuru semptomlarına bakıldığında 33 (%40.7)'ünde miyoklonik / atonik nöbet, 13 (%16)'ünde mental gerilik / davranış değişikliği, 20 (%24.7)'sinde davranış değişikliği / miyoklonik atonik nöbet, 4 (%4.9)'ünde kusma + baş ağrısı + ataksi (KİBAS ve papil ödem), 9 (%11.1)'unda jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) , 2(%2.5)'sinde görme ve konuşma bozukluğu ile başvurdu.
8. Psödötümör serebri-beyin ödemi olan vakalarda BOS kızamık antikorları ve BOS basıncı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$).

9. Vakaların tanı anındaki Gascon Evrelerine bakıldığında Evre IA'da 10, Evre IB'de 9, Evre IIA'da 36, Evre IIB'de 13, Evre IIIA'da 4, Evre IIIB'de 8, Evre IV'te 1 vaka saptandı.
10. Seksenbir vakanın 42 (%52)'sinde tanı anında normal beyin MRG bulguları tespit edildi.
11. Çalışmaya alınan vakaların başvuru esnasında Gascon Evreleri ile hastaların MRG bulguları karşılaştırıldığında Gascon evresi artıkça, vakaların MRG'lerinde bulguların ağırlaştığı görülmüştür.
12. Tanı anında MRG bulguları normal olan vakalar, zamanla beynin birçok bölgesinde patolojik MRG bulgusu görülmüştür. Takip edilen hastalarda zamanla nadir tutulum gösteren bölgelerde değişiklikler izlendi. Bu tutulum klinik evre ile korele değildi. Tanı anından sonraki takip MRG bulguları değerlendirildiğinde kortiko-subkortikal tutulum, kortikal atrofi ve periventriküler tutulumun sık olduğu görüldü. Takiplerde kortikal atrofinin ağırlaştığı görüldü. Takip sırasında nadir görülen serebellum, bazal ganglion, korpus kallozum ve beyin sapında tutulumlar saptandı.
13. Tanı anında klinik evreye göre MRG bulgularına bakıldığında Evre IA ve Evre IB'de kortikal-subkortikal tutulum, periventriküller tutulum, Evre IIA'da kortiko-subkortikal tutulum, kortikal atrofi, psödotümör serebri bulguları, Evre IIB'de kortika-subkortikal tutulum periventriküler tutulum, Evre IIIA'da kortikal-subkortikal bulgular, Evre IIIB kortikal subkortikal atrofi, kortikal-subkortikal tutulum periventriküller tutulum görüldü. Evre IV'de psödotümör serebri en sık tutulum olarak saptandı.
14. Vakaların tanı anındaki EEG bulguların bakıldığında seksenbir vakanın 73 (%90.1)'ünde tanı sırasında SSPE'nin tipik bulgusu olan periyodik kompleksler görüldü. Üç (%3.7) vakada EEG'de bürst supresyon, 3 (%3.7) vakada tek odaklı, 2 (%2.4) vakada çok odaklı epileptiform aktivite saptandı.
15. Tanı sonrasında takiplerinde de tipik EEG bulgusu olan periyodik kompleksler görüldü. Klinik evre ilerledikçe periyodik komplekslerde kısalma, epileptik aktivite artışı ile birlikte zemin yavaşlaması görüldü.
16. Seksenbir vakanın 19 (%23.5)'una kızamık aşısı yapılmamıştı. Yirmiyedi (%33.3) vakanın kızamık aşısı hakkında sağlıklı bilgi edinilemedi. Hastaların 35 (%43.2)'inde ise 9-12 aylıkken tek doz aşı yapıldığı öğrenildi. Kızamık geçirme yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
17. Vakaların 4'ünde kısmi remisyon, 1'inde tama yakın remisyon görüldü.

7. KAYNAKLAR

1. Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol. 2008 Oct.14 1439-1452(Online)
2. 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
3. Oldstone MBA, Dales S, Tishon A, Lewicki H, Martin L. A role for dual viral hits in causation of subacute sclerosing panencephalitis. Journal of Exp Med 2005; 202:1185-1190.
4. Yazaki M, Yamazaki M, Urasawa N, et al. Successful treatment with alpha Interferon of a patient with chronic measles infection of the brain and parkinsonism. Eur Neurol 2000; 44; 184-186.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. Praveen-kumar S, Sinha S, Taly AB, Jayasree S, Ravi V, Vijayan J, Ravishankar S. Electroencephalographic and imaging profile in a subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) cohort: a correlative study. Clin Neurophysiol. 2007 Sep;118(9):1947-54. Epub 2007 Jul 24
9. Dawson JR . Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. Am J Pathol 1933;9:7–15
10. Pette H, Doring G. Über einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk 1939;149:7–44
11. Van Bogaert L. Une leucoencephalite sclerosante subaigue. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1945; 8: 101–20
12. Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. Brain 1950; 73: 141–66.
13. Connolly JH, Allen IV, Hurwitz IJ, et al. Measles virus antibody and antigen in subacute sclerosing panencephalitis. Lancet 1967; 1: 542-4.
14. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. Nature 1969;221:974.

15. World Health Organization, Expanded Programme on Immunization. Safety of high liter measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67: 357-361
16. Katz SL. A vaccine-preventable infectious disease kills half a million children annually. *J Infect Dis.* 2005; 192:1679-1680.
17. Saha V, John TJ, Mukundan P, Gnanamuthu C, Prabhakar S, Arjundas G, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. *Epidemiol Infect.* 1990; 104:151-156.
18. 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.
19. Yaqub BA. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): Early diagnosis, prognostic factors and natural history. *J Neurol Sci.* 1996; 139:227-234.
20. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, Gerryo SE, Mousa ME. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology.* 1988; 7: 159-164.
21. Ip P, Chung BH, Wong VC, Chan KY. Subacute sclerosing panencephalitis in children: Prevalence in South China. *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 46-51.
22. Anlar B, Köse G, Gürer Y, Altunbasak S, Haspolat S, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection,* 2001;29: 192-195.
23. 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.
24. Gascon GG. Subacute sclerosing panencephalitis. *Semin Pediatr Neurol.* 1996; 3: 260-269.
25. Yilmaz D, Aydin OF, Senbil N, Yuksel D. Subacute sclerosing panencephalitis: Is there something different in the younger children? *Brain Dev.* 2006; 28: 649-652.
26. WHO, UNICEF. Measles mortality reduction and regional elimination strategic plan, 2001-2005. Geneva: WHO, 2001 (WHO/V&B/1.13).
27. World Health Organization. Strategies for reducing global measles mortality. *Weekly Epidemiol Rec.* 2000; 75: 409-416.
28. 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.

29. 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.
30. 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.
31. Metintaş S, Etiz S, Akgun Y, Kalyoncu C, Sariboyaci MA, Isikli B. A serological survey of measles vaccine in a rural region of Eskisehir in Turkey. *Public Health.* 1997;111:373-376.
32. Kuyucu N, Dogru U, Akar N. Antibody response to measles vaccination in Turkish children. *Infection.* 1996; 24: 156-158.
33. Modlin JR, Halsey NA, Eddins DL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979;94: 231–6.
34. 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.
35. 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.
36. Tatlı B, Yılmaz K, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Konjenital kızamık enfeksiyonu: 14 aylık subakut sklerozan panensefalit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003; 46: 287-290.
37. Aaby P, Bukh J, Lisse IM, et al. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: age- and sex-dependent host reactions or intensive exposure. *Rev Infect Dis* 1984;6: 239–50.
38. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol.* 1992; 21: 998-1006.
39. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta Neurol Scand* 1998;98(1):49-54
40. Halsey NA, Modlin JF, Gascon JT, et al. Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1980;111:415–24.
41. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res.* 2005;111:132-147. Review.
42. Otaki M, Sada K, Kadoya H, Nagano-Fujii M, Hotta H. Inhibition of measles virus and

- subacute sclerosing panencephalitis virus by RNA interference. *Antiviral Res.* 2006; 70: 105-111.
43. 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.
44. Kirk J, Zhou A-L, McQuaid S, et al. Cerebral endothelial cell infection by measles virus in subacute sclerosing panencephalitis: ultrastructural and in situ hybridization evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17: 289-97
45. Kühne M, Brown DWG, Jin L. Genetic variability of measles virus in acute and persistent infections. *Infect Genet Evol.* 2006; 6: 269-276.
46. Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. In : Duckett S.(Ed) *Pediatric Neuropathology.* Baltimore, Williams- Wilkins. 1995: 403-422.
47. Lawrence DMP, Patterson CE, Gales TL, et al. Measles virus spread between neurons requires cell contact but not CD46 expression, syncytium formation, or extracellular virus production. *J Virol* 2000;74: 1908-18.
- 48) Allen IV, McQuaid S, McMahon J, Kirk J, McConnell R. The significance of measles virus and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 471-480.
49. Hirano A. Subacute sclerosis panencephalitis virus dominantly interferes with replication of wild-type measles virus in a mixed infection: implication for viral persistence. *J Virol* 1992;66: 1891-8.
50. Carter MJ, Willcocks MM, ter Meulen V. Defective translation of measles virus matrix protein in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Nature* 1983;305:153-5.
51. Dorig RE, Marcil A, Chopra A, et al. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 1993;75: 295-305.
52. Schmid A, Spielhofer P, Cattaneo R, et al. Subacute sclerosing panencephalitis is typically characterized by alterations in the fusion protein cytoplasmic domain of the persisting measles virus. *Virology* 1992; 188 : 910-5.
53. Cathomen J, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelop protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 1998;72: 1224-34.
54. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15-1998. *N Engl J Med* 1998;338:1448.

55. Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature* 1979;279:529–30.
56. Yentür SP, Saruhan G, Direskeneli ve SSPE çalışma grubu. SSPE hastalarında immün yanıt. *Clinic Pediatri*. 2006; 1: 21-25.
57. 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.
58. 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.
59. Taşdemir 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.
60. 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.
61. McQuaid S, McMahon J, Herron B, Cosby SL. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23: 218-224.
62. Ohya T, Martinez A, Jabbour J, Lemni H, Duenas D. Subacute sclerosing panencephalitis: Correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology*. 1974;24: 411-417.
63. Scully RE, Mark EJ, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-1986. A 24 year-old woman with a three-month history of progressive mental deterioration. *N Engl J Med*. 1986; 314:1689-1700.
64. Hashimoto T, Ohara S, Yanagisawa N, Ikeda S. Twenty-year follow-up of a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Eur Neurol*. 2005; 54: 60-62.
65. Brismar, J., G. Ascon, K. Vult von Steyern, S. Bohlega. Subacute sclerosing panencephalitis: evaluation with CT and MR. *American Journal of Neuroradiology* 1996;17: 761
66. Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, et al. Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis withneurofibrillary tangles. *Neurosci Lett* 1995;194:133–5.

67. 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.
68. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 1997;44: 213–20.
69. Katayama Y, Kohso K, Nishimura A, et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J Clin Microbiol* 1998;36:299–301.
70. Anlar B, Guven A, Kose G, Okur H, Kose O, 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.
71. Anlar B, Soylemezoglu F, Aysun S, Kose G, Belen D, Yalaz K. Tissue inflammatory response in subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 2001; 16:895-900
72. Hoffman FM, Hinton DR, Baemayr J, Weil M, Merrill JE. Lymphokines and immunoregulatory molecules in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 58: 331-342.
73. Nagano I, Nakamura S, Yoshioka M, Kogure K. Immunocytochemical analysis of the cellular infiltrate in brain lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology.* 1991; 41: 1639-1642.
73. Swoveland PT, Johnson KP. Subacute sclerosing panencephalitis and other paramyxovirus infections. In: Mckendall RR, ed. *Handbook of clinical neurology.* Vol 12 (56). Virus diseases. Amsterdam: North Holland Publishing Company, 1989: 417–37.
74. Dubois B, Lemmens R, Laffut W, Van Ranst M. Subacute sclerosing panencephalitis in the differential diagnosis of encephalitis. *Neurology.* 2005; 65: 1145-1146
75. Green SH, Wirtschafter J. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol* 1973;57: 780–7.
76. Caruso JM, Robbins-Tien D, Brown W, et al. Atypical chorioretinitis as the very first presentation of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1997;48(suppl):A286–A7 (abstract).
77. 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.
78. 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.

79. Berker N, Batman C, Guven A, Ozalp S, Aslan O, Zilelioglu O. Optic atrophy and macular degeneration as initial presentations of subacute sclerosing panencephalitis. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138:879-881.
80. Callebaut DP, Cras P, Martin JJ. Prolonged and atypical course in some cases of subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg.* 1997; 97: 39-44.
81. Aydin OF, Karakurt C, Senocak F, Senbil N, Sungur M, Güner YK. Heart rate variability and autonomic dysfunction in SSPE. *Pediatr Neurol.* 2005; 32: 184-189
82. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol.* 1979; 56: 610-614.
83. Tuxhorn IE. Familial subacute sclerosing panencephalitis in two siblings. *Pediatr Neurol.* 2004; 31: 291-294.
84. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Rao S. Long term survival in subacute sclerosing panencephalitis: An enigma. *Brain Dev.* 2006; 28: 447-452
85. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol.* 1989; 5: 339-341
86. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haengeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:438-441.
87. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zamurovic DR, Pasic SS, Kravljanac RM, Djordjevi MS. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Two cases with atypical presentation. *Pediatr Neurol.* 2003; 29:63-65.
88. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, Schubert R. Fulminating subacute sclerosing panencephalitis: Case report and literatur review. *Clin Pediatr (Phila).* 1997; 36: 149-154
89. Imai M, Hamano S, Noda Y, Nara T, Ogawa Y, Maekawa K. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis: Clinical and neuropathological observations. *No To Hattatsu.* 1997; 29: 494-499.
90. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: Case reports and review of the literature. *Mov Disord.* 1997; 12: 342-353
91. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Clin.* 1985; 3: 179-195
92. Mehta PD, Kane A, Thormer M. Quantification of measles virus specific immunoglobulins in serum, CSF and brain extract from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Immunol* 1977;118:2254–61.

93. Tourtellote WW, Ma BI, Brandes DB, et al. Quantification of de novo central nervous system IgG measles antibody synthesis in SSPE. *Ann Neurol* 1981;9:551–6.
94. Reiber H, Lange P. Quantification of virus specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991;37:1153–60.
95. Mehta PD, Thormar H, Kulczykcki J, et al. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1994;724:378–84.
96. Salmi AA, Norrby E, Panelius M. Identification of different measles virus specific antibodies in serum and cerebrospinal fluid from patients with subacute sclerosing panencephalitis and multiple sclerosis. *Infection and Immunity* 1972;6: 248–54.
97. Abdelnoor AM, Dhip-Jalbut SS, Haddad FS. Different virus antibodies in serum and cerebro-spinal fluid of patients suffering from subacute sclerosing panencephalitis. *J Neuroimmunol* 1982; 2: 27–34.
98. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr* 1993; 60: 37–41.
99. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis: Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs*. 1997; 2: 111-120.
100. Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr*. 1988; 30: 85-92.
101. Kubota T, Okumura A, Takenaka J, Ishiguro Y, Takahashi H, Ueda N, et al. A case of subacute sclerosing panencephalitis preceded by epileptic seizures: Evolutional EEG changes. *Brain Dev*. 2003; 25: 279-282
102. Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1981; 31: 763-767.
103. Dunand AC, Jallon P. EEG-mediated diagnosis of an unusual presentation of SSPE. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114:737-739.
104. Blume WT, Kibara M. Atlas of pediatric electroencephalography. (2nd ed). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 370
105. Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Neurophysiol*. 2005; 116:1762-767

106. Malherbe V, Navelet Y, Tardieu M. Atypical electroencephalographic activity in terminal phase subacute sclerosing panencephalitis. *Neurophysiol Clin.* 1991; 21: 183-188.
107. Aydın OF, Senbil N, Gürer YK. Nonconvulsive status epilepticus on electroencephalography in a case with subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 2006; 21: 256-260.
108. Martinovic Z. Periodic generalized burst of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986; 63: 236-238.
109. Yohsikawa H, Takanashi A, Fukushima N, Sakuragawa N, Arima M. Paradoxical alpha waves seen in the course of subacute sclerosing panencephalitis. *No To Hattatsu.* 1990; 22: 445-450.
110. Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Electroencephalography.* 1995; 26: 193-199.
111. Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996;38: 636–40.
112. Anlar B, Saatci I, Kose G, et al. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47: 1278–83.
113. Kulczycki J, Kryst-Widzgowska T, Sobczyk W, Milewska D, Bocynska A. MR and CT images in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol Neurochir Pol.* 1994; 28 (suppl):79-90.
114. Hergüner ÖM, Altunbasak S, Baytok V, Elkay M, İncecik F. Subakut sklerozan panensefalit: Klinik ve epidemiyolojik inceleme. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2003
115. Aydın K, Tatlı 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.
116. 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
117. 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.
118. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of literature. *Mov Disord* 1997;12: 342–53.
119. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, Brenner T, Udem S, Rager B, et al. Fulminant subacute

- sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol.* 1988; 45: 1324-1325
120. 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.
121. Cruzado D, Masserey-Spicher V, Roux L, Delavelle J, Picard F, Haengeli CA. Early onset and rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis after congenital measles infection. *Eur J Pediatr.* 2002; 161:438-441
122. Dasapoulou M, Covanis A. Subacute sclerosing panencephalitis after intrauterine infection. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 1251-1253.
123. Anlar B, Yalaz K, Imir T. The effect of Inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis: A controlled study. *Eur Neurol.* 1994; 34: 44-47.
124. Kissani N, Ouzzani R, Belaidi H, Ouahabi H, Chkili T. Epileptic seizures and epilepsy in subacute sclerosing panencephalitis (report of 30 cases) *Neurophysiol Clin* 2001;31: 398-405.
125. Anlar B, Yalaz K, Oktem F, Kose G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology.* 1997; 48: 526-528.
126. Lebon P, Boutin B, Dulac O, Ponsot G, Arthuis M. Interferon gamma in acute and subacute encephalitis. *Br Med J (Clin Res Ed.).* 1988; 296:9-11
127. Aysun S, Sanal O, Renda Y, Berkel I, Yalaz K, Ersoy F, et al. Cell-mediated immunity in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1984; 6: 391-394.
128. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med* 1998;338:1448–56.
129. Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1993; 15: 346-355
130. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology.* 1986; 36: 562-566.
131. 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.
132. 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.
133. Tomoda A, Shiraishi S, Hosoya M, Hamada A, Miike T. Combined treatment with interferon-alpha and ribavirin for subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 2001; 24: 54-59.
134. 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.
134. Del Toro-Riera M, Mcaya-Ruiz A, Raspall-Chaure M, Tallada-Serra M, Pasqual-Lopez I, Roig-Quillis M. Subacute sclerosing panencephalitis: Combined treatment with interferon alpha and intraventricular ribavirin. *Rev Neurol.* 2006; 42: 277-281.
135. Anlar B, Yalaz K, Kose G, Saygi S. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 1998; 13: 557-559
136. Robertson WC Jr, Clark DB, Karkesbery WR. Review of 32 cases of subacute sclerosing panencephalitis: effect of amantadine on natural course of disease. *Ann Neurol* 1980;8: 422–5.
137. Anlar B, Gucuyener K, Imir T, 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.
138. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 72–4.
139. Wisniewski A. Recognizing subacute sclerosing panencephalitis. *Nursing.* 2005; 35 : 27
140. Duman O, Balta G, Metinsoy M, Haspolat S. Unusual manifestation of subacute sclerosing panencephalitis: case with intracranial high-pressure symptoms. *J Child Neurol.* 2004; 19: 552-5.
141. Nunes ML, da-Costa JC, Stancher VM, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Clinical Aspects and Prognosis. The Brazilian Registry. *Arg Neuropsiquiatr* 1999;57(2-A):176-181.
142. Ergüven M, Fedakar A, Saltık S, İscan M, Usta M, Öcal S ve ark. Subakut sklerozan panensefalit. *Göztepe Tıp Dergisi.* 2006; 20: 20-22.
143. Gökçil Z, Odabasi Z, Aksu A, et al. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998;9: 43–8.

144. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci.* 1998; 154: 83-88.
145. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, Reichmann H. A 35 year-old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet.* 1998; 351:1926.
146. Kocabas Ö, Uran N, Hızlı T, Aydoğan A, Kavaklı T, Ecevit Ç. Subakut sklerozan panensefalitli olguların değerlendirilmesi. *Ege Pediatri Bülteni.* 2004; 11: 7-10.
147. Simsek E, Öztürk A, Yavuz C, Kocabay K. Subacute sclerosing panencephalitis associated with congenital measles infection. *Turk J Pediatr.* 2005; 47: 58-62.
148. 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.
149. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Turkey: Epidemiological Features. *J Trop Pediatr* 1988;34: 301-305.
150. Cobb WA. The periodic events of subacute sclerosing leucoencephalitis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966;21: 278-94.
151. Storm van Leeuwen W. Electroencephalographical and neurophysiological aspects of subacute sclerosing leucoencephalitis. *Psychiatry Neurol Neurochir* 1964;67: 312-22.
152. Oga T, Ikeda A, Nagamine T, Sumi E, Matsumoto R, Akiguchi I, et al. Implication of sensorimotor integration in the generation of periodic dystonic myoclonus in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Mov Disord* 2000;15(6):1173-83.
153. Mahdi AH, Familusi JB. Subacute sclerosing panencephalitis in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Trop Med* 1992;12: 95-104
154. Tsuchiya K, Yamauchi T, Furui S. MR imaging vs CT in subacute sclerosing panencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9: 943-946
155. Winer JB, Pires M, Kermod A, Ginsberg L, Rossor M. Resolving MRI abnormalities with progression of SSPE. *Neuroradiology* 1991;33: 178-80
156. Ölmez A, Yılmaz D, Tan H, et al. Cerebrospinal fluid pressures in subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 2007;29: 409-12.
157. Ayçiçek A, İşçan A, Çece H, et al. Pseudotumor cerebri secondary to subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol.* 2009;40:371-6.

8.EKLER

Tablo 11: 81 SSPE vakasının demografik özellikleri

Sıra no	Cinsiyet	Kızamık aşısı	Kızamık Geçirme Yaşı(Ay)	Tanı yaşı (Yıl)	Tanı NDİ	Tanı Evre	Başvuru Yakınması
1	erkek	aşılı	12	10	8	I A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
2	kız	bilinmiyor	12	7	26	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
3	kız	aşılanmamış	7	7	30	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
4	erkek	aşılı	?	8	35	II B	görme boz.+konuşma boz.
5	kız	bilinmiyor	36	8	24	I B	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
6	erkek	aşılanmamış	6	8	17	I B	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet

7	erkek	aşılı	4	8	10	I A	davranış değişikliği+men tal gerilik
8	erkek	aşılı	12	7	23	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
9	kız	aşılı	?	8	26	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
10	erkek	aşılanmamış	12	8	6	I A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
11	erkek	bilinmiyor	?	7	15	I B	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
12	kız	aşılı	24	12	18	I B	davranış değişikliği+men tal gerilik
13	kız	aşılı	?	9	10	I A	myoklonik atonik nöbet
14	kız	bilinmiyor	48	12	15	II A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
15	erkek	aşılı	9	9	14	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet

16	erkek	aşılı	4	4	16	I B	myoklonik atonik nöbet
17	erkek	aşılanmamış	?	8	14	II A	myoklonik atonik nöbet
18	erkek	bilinmiyor	12	9	36	II A	davranış değişikliği+mental gerilik
19	erkek	bilinmiyor	9	6	18	II A	davranış değişikliği+mental gerilik
20	erkek	aşılı	10	7	17	I B	davranış değişikliği+myoklonik atonik nöbet
21	erkek	aşılı	10	8	13	I B	davranış değişikliği+myoklonik atonik nöbet
22	erkek	bilinmiyor	?	9	16	I B	myoklonik atonik nöbet
23	erkek	aşılanmamış	48	8	33	II A	myoklonik atonik nöbet
24	erkek	bilinmiyor	12	8	14	II A	myoklonik atonik nöbet
25	erkek	aşılı	15	12	23	II A	davranış değişikliği+myoklonik atonik nöbet
26	kız	bilinmiyor	4	7	21	II B	papilödem+kibas
27	kız	aşılı	?	6	4	II B	papilödem+kibas

28	erkek	bilinmiyor	?	7	19	II A	davranış değişikliği+men tal gerilik
29	kız	aşılanmamış	36	9	14	II A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
30	erkek	aşılanmamış	60	8	23	II A	myoklonik atonik nöbet
31	kız	aşılı	9	9	16	II A	myoklonik atonik nöbet
32	erkek	aşılı	3	8	15	II A	davranış değişikliği+men tal gerilik
33	erkek	aşılanmamış	8	9	12	II A	myoklonik atonik nöbet
34	erkek	bilinmiyor	?	11	10	II A	myoklonik atonik nöbet
35	erkek	aşılanmamış	5	10	7	I A	davranış değişikliği+men tal gerilik
36	erkek	bilinmiyor	4	4	10	I A	myoklonik atonik nöbet
37	erkek	bilinmiyor	12	10	5	I A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
38	erkek	aşılanmamış	12	5	5	I A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
39	erkek	aşılı	12	6	28	II B	myoklonik atonik nöbet

40	erkek	bilinmiyor	?	6	10	II B	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
41	erkek	bilinmiyor	18	6	37	II B	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
42	erkek	aşılanmamış	6	10	44	II B	myoklonik atonik nöbet
43	erkek	aşılı	3	11	26	II B	myoklonik atonik nöbet
44	kız	bilinmiyor	48	13	10	I A	myoklonik atonik nöbet
45	kız	aşılı	?	4	14	II B	Jenaeralize Tonik-Klonik
46	erkek	aşılanmamış	24	8	16	II A	myoklonik atonik nöbet
47	erkek	aşılanmamış	?	9	30	II A	myoklonik atonik nöbet
48	erkek	aşılanmamış	18	6	17	II A	myoklonik atonik nöbet
49	kız	aşılı	10	12	36	III B	davranış değişikliği+men tal gerilik
50	erkek	bilinmiyor	?	7	14	II A	myoklonik atonik nöbet
51	kız	aşılı	8	6	28	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet

52	kız	bilinmiyor	9	8	8	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
53	erkek	aşılı	3	8	16	II A	davranış değişikliği+men tal gerilik
54	kız	aşılanmamış	11	10	14	II A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
55	erkek	aşılanmamış	15	9	19	II A	myoklonik atonik nöbet
56	erkek	aşılanmamış	11	10	23	II B	davranış değişikliği+men tal gerilik
57	erkek	aşılı	28	9	21	II B	myoklonik atonik nöbet
58	erkek	aşılı	17	8	20	II A	myoklonik atonik nöbet
59	erkek	bilinmiyor	32	7	18	II A	myoklonik atonik nöbet
60	kız	bilinmiyor	10	8	30	III A	davranış değişikliği+men tal gerilik
61	kız	aşılı	12	7	24	I A	davranış değişikliği+men tal gerilik
62	kız	aşılanmamış	7	8	49	III B	myoklonik atonik nöbet
63	erkek	aşılı	36	6	30	II A	myoklonik atonik nöbet

64	erkek	aşılı	16	4	21	II B	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
65	kız	aşılı	60	10	12	II A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
66	erkek	bilinmiyor	24	8	30	II B	myoklonik atonik nöbet
67	kız	aşılı	11	6	14	II A	myoklonik atonik nöbet
68	erkek	aşılı	26	7	64	III B	myoklonik atonik nöbet
69	erkek	bilinmiyor	36	14	60	III B	myoklonik atonik nöbet
70	erkek	aşılı	10	7	14	II A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
71	erkek	bilinmiyor	36	8	41	III A	myoklonik atonik nöbet
72	kız	aşılı	36	7	38	III A	davranış değişikliği+myo klonik atonik nöbet
73	erkek	bilinmiyor	12	6	46	III B	myoklonik atonik nöbet
74	kız	bilinmiyor	26	14	40	IV	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
75	kız	aşılı	2	13	10	II A	myoklonik atonik nöbet

76	kız	bilinmiyor	10	4	18	II A	myoklonik atonik nöbet
77	kız	aşılanmamış	40	7	30	I B	papilödem+ kibas
78	erkek	aşılı	9	8	60	III B	davranış değişikliği+men tal gerilik
79	kız	bilinmiyor	16	8	34	III A	Jenaeralize Tonik-Klonik nöbet
80	erkek	aşılı	40	9	65	III B	papilödem+ kibas
81	kız	aşılı	12	5	40	III B	görme boz.+konuşma boz.

EK.2:**Tablo 12 : 81 SSPE vakasının takip MRG ve klinik evre bulguları**

	MRG6AY	EVRE6AY	MRG12AY	EVRE12AY	MRG18AY	EVRE18AY	MRG24AY	EVRE24AY
1	bs	Evre IIIA	bg	Evre IIIB				
2	normal	Evre IB	normal	Evre IIIB	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IIIA	ka+ska+dbc+skbc	Evre IIA
3	normal	Evre IIIA						
4	ka+ska+dbc+skbc	Evre IIB	ka+ska	Evre IIB			ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB
5	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc+skbc+bs+bg+pvt	Evre IIIB				
6	normal	Evre IIA					ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB
7	dbc+skbc+cb	Evre IV						
8	dbc+skc	Evre IIA	dbc+skc	Evre IIB				
9	normal	Evre IIA	dbc+skbc+cb	Evre IIIB				
10	normal	Evre IIA	ka+dka+dbc+skbc+ck	Evre IIIB	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IIIB	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IIIB
11	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IIIB	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IIIB			ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IV
12	dbc+skc	Evre IIB						
13	dbc+skc	Evre IIIA						
14	normal	Evre IIIA	ka+ska+pvt+ck	Evre IIIB	ka+ska+pvt+ck	Evre IIIB		
15	normal	Evre IIIA	ka+ska+dbc+skbc+bg	Evre IIIB				
16	normal	Evre IB	ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB			ka+ska+dbc+skbc+bs	Evre IIIB
17	ka+ska+dbc+skbc+bg	Evre IIIB	ka+ska+skbc+dbc+bg+cb+pvt	Evre IV				
18	ka+ska	Evre IIB						
19	dbc+skc	Evre IIB	ka+ska+dbc+skbc+bs	Evre IIIB			ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB

20	dbc+skc	Evre IIA	dbc+skc	Evre IIA	ka+ska	Evre IB	ka+ska+db c+skbc+pvt +ck	Evre IB
21	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA				
22	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIB						
23	normal	Evre IIB	ka+ska+dbc +skbc+bs+b g+pvt	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+bs +bg+pvt	Evre IIIA	ka+ska+db c+skbc+bs +bg+pvt	Evre IIIB
24	normal	Evre IIIA	normal	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+bg	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+pvt +ck	Evre IIIA
25	normal	Evre IB	ka+ska	Evre IIIB	bg	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+bg	Evre IIIB
26	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIB	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA			ka+ska+sk bc+dbc+bg +cb+pvt	Evre IV
27	ka+ska	Evre IIB	ka+ska+dbc +skbc+bs	Evre IIIB			ka+ska+db c+skbc+bs	Evre IV
28	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB	ka+ska+sk bc+dbc+bg +cb+pvt	Evre IIIB	ka+ska+sk bc+dbc+bg +cb+pvt	Evre IV
29	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIA	dbc+skbc+c b	Evre IV				
30	ka+ska+d bc+skbc+ bs+bg+pvt	Evre IV						
31	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIB	ka+dka+dbc +skbc+ck					
32	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIB	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB				
33	normal	Evre IIA	bg	Evre IIB				
34	normal	Evre IIA						
35	ka+ska+d bc+skbc	Evre IB						
36	normal	Evre IIA	normal	Evre IIIB	normal	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc	Evre IV
37	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc	Evre IV		
38	normal	Evre IIA						
39	normal	Evre IIA					dbc+skbc+ cb	Evre IIIA
40	normal	Evre IIB	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA			ka+ska+db c+skbc	Evre IIIB

41	normal	Evre IIA			normal	Evre IIB		
42	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIA	ka+ska+db c+skbc		ka+ska+db c+skbc	Evre IB
43	normal	Evre IIA			ka+dka+db c+skbc+ck	Evre IIIA	ka+ska+db c+skbc	Evre IV
44	normal	Evre IIIB	ka+ska	Evre IIIB			ka+ska+pv t+ck	Evre IIB
45	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA				
46	normal	Evre IIA					ka+ska+db c+skbc+bg	Evre IIIA
47	ka+ska	Evre IIA	ka+ska+skbc +dbc+bg+cb +pvt	Evre IIIB			ka+ska+db c+skbc+bs +bg+pvt	Evre IV
48	normal	Evre IIA					ka+ska+db c+skbc+bg	Evre IIIB
49	normal	Evre IA			bg	Evre IIIB		
50	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIB					ka+ska+db c+skbc	Evre IIIB
51	ka+ska	Evre IIIA						
52	normal	Evre IIIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB				
53	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIB						
54	dbc+skc	Evre IIIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB				
55	ka+ska	Evre IIA	ka+ska	Evre IIIB				
56			ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+pvt +ck	Evre IV		
57	dbc+skc	Evre IB	dbc+skc	Evre IIIB				
58	dbc+skc	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIB				
59	normal	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB				
60	normal	Evre IB	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIA	ka+ska+db c+skbc	Evre IIIB		
61	normal	Evre IA						
62	normal	Evre IIIB	normal	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc	Evre IV		
63	dbc+skc	Evre IIA	ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA			ka+ska+db c+skbc+pvt	Evre IV
64			ka+ska+dbc +skbc	Evre IIA				
65	normal	Evre IIA						

66	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIB					ka+ska+db c+skbc	Evre IIIB
67	ka+ska+d bc+skbc	Evre IA					ka+ska+db c+skbc	Evre IIIB
68	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIA						
69			ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIA				
70	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIA	ka+ska+dbc +skbc+pvt+b g	Evre IIIB				
71			ka+ska+dbc +skbc	Evre IIIB				
72							ka+ska+db c+skbc+bs +bg+pvt	Evre IV
73	dbc+skc	Evre IIA	dbc+skc	Evre IIIB				
74	ka+ska+d bc+skbc+ bs+bg+pvt	Evre IIIB						
75	dbc+skc	Evre IIA						
76	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIA				ka+ska+db c+skbc+pvt +ck	Evre IIIB	ka+ska+db c+skbc+pvt +ck
77			dbc+skbc+p vt	Evre IIIB				
78	ka+ska+d bc+skbc+ bs+bg+pvt	Evre IIIB		14	dbc+skbc+ cb			
79	normal	Evre IIA						
80	dbc+skbc +pvt	Evre IIIA						
81	ka+ska+d bc+skbc	Evre IIIA				ka+ska+db c+skbc+pvt +ck	Evre IV	

	MRG30AY	EVRE30AY	MRG36AY	EVRE36AY	MRG42AY	EVRE42AY
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20			ka+ska+dbc+ skbc+pvt+ck	Evre IB		
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39	ka+ska+dbc+ skbc+bs+bg+ pvt	Evre IIIB				
40			ka+ska+dbc+ skbc	Evre IIIB		
41			ka+ska+dbc+ skbc	Evre IIIB	ka+ska+dbc+sk bc	Evre IIIB
42						
43						
44	ka+ska+pvt					
45	ka+ska+dbc+ skbc	Evre IV				
46	ka+ska+dbc+ skbc+pvt+ck	Evre IIIA	ka+ska+dbc+ skbc+pvt+ck	Evre IIIA		
47						

48	ka+ska+dbc+skbc+bs	Evre IIIB				
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61	ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB			ka+ska+dbc+skbc	Evre IB
62						
63	ka+ska+dbc+skbc+pvt	Evre IIIB			ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB
64						
65						
66						
67	ka+ska+dbc+skbc	Evre IIIB				
68			ka+ska+dbc+skbc+pvt+ck	Evre IV		
69						
70						
71	ka+ska+dbc+skbc+bg	Evre IV				
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						

	MRG48AY	EVRE48AY	MRG60AY	EVRE60AY	MRG72AY	EVRE72AY
1						
2						

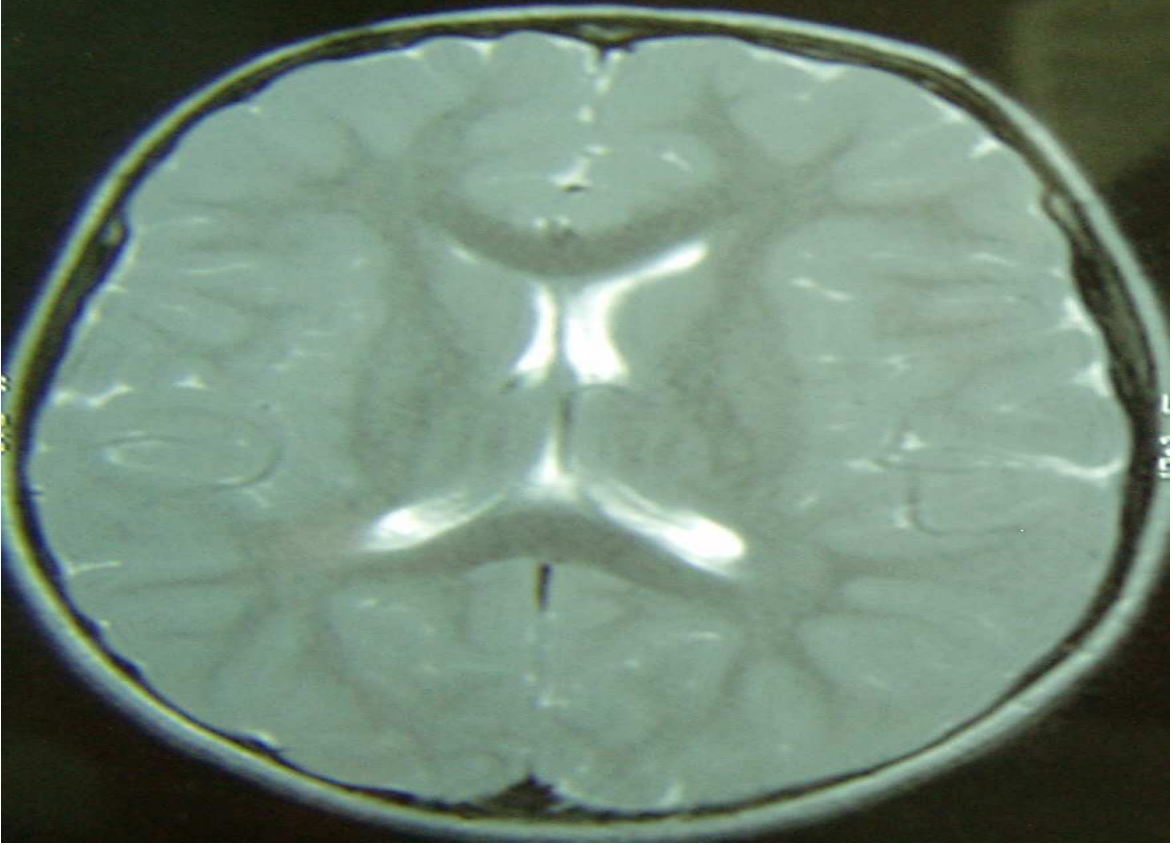
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16			dbc+skbc+cb	Evre IV		
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39	ka+ska+dbc+ skbc+bs+bg+ pvt	Evre IV				
40			ka+ska+dbc+ skbc	Evre IV		
41			ka+ska+dbc+ skbc	Evre IV		
42						
43						
44						

45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69					ka+ska+dbc+ skbc	Evre IV
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						

ka; kortikal atrofi, ska; subkortikal atrofi, dbc; derin beyaz cevher, skbc; subkortikal beyaz cevher, bg; bazal ganglion, bs; beyin sapı, cb; serebellum, ck; korpus kallozum, pvt; periventriküler tutulum

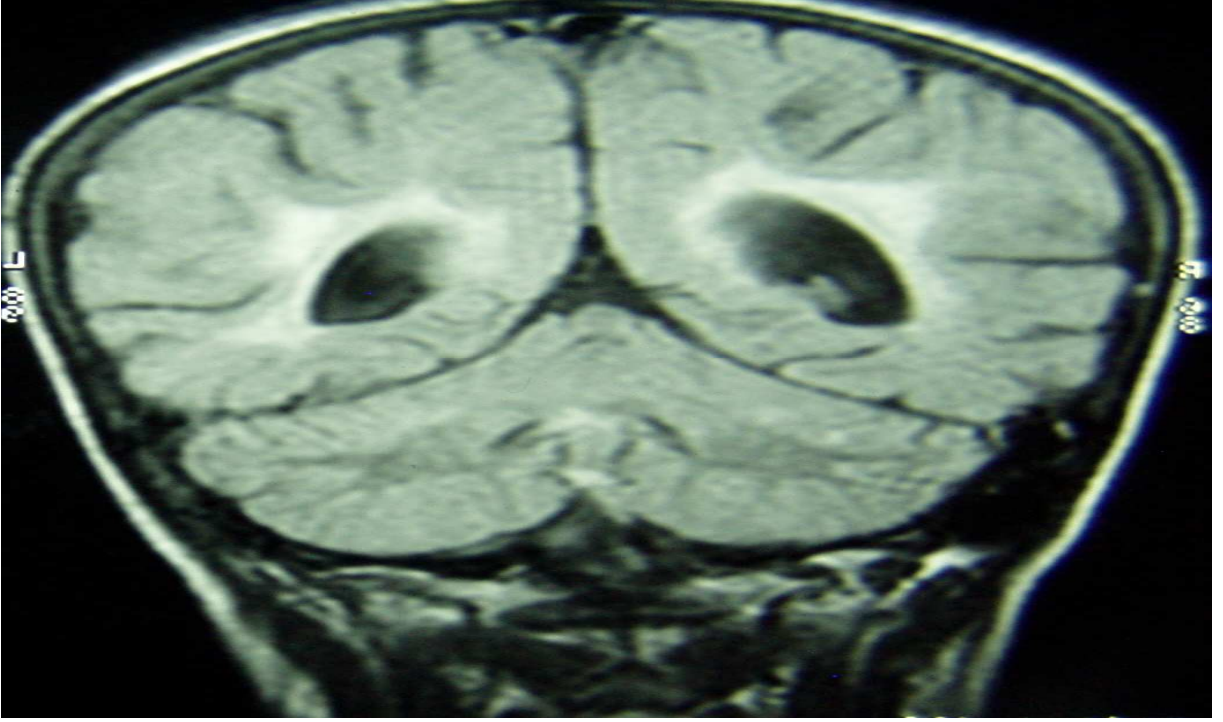
EK.3: Bazı SSPE vakalarımızın tanı, takip MRG ve klinik evreleri

Şekil 6: Vaka 2 takip MRG görüntüleri ve klinik Evre

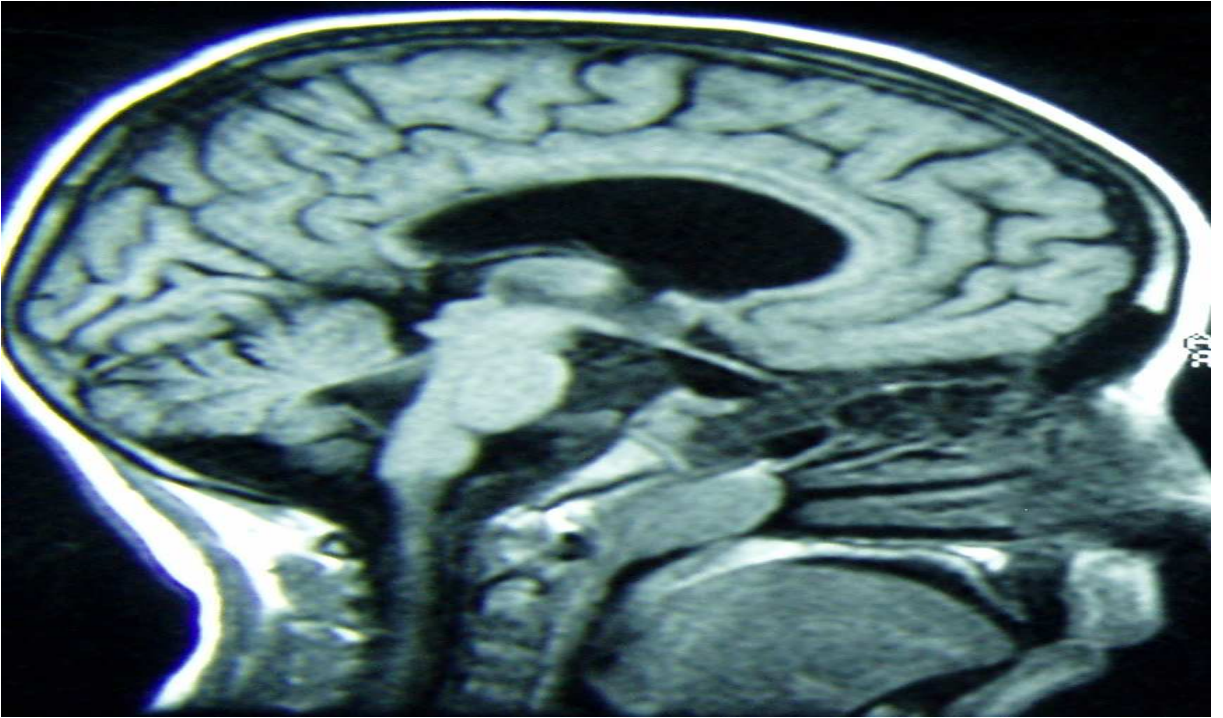


İlk bulgu; Davranış değişikliği, myoklonik atonik nöbet, klinik Evre IIA

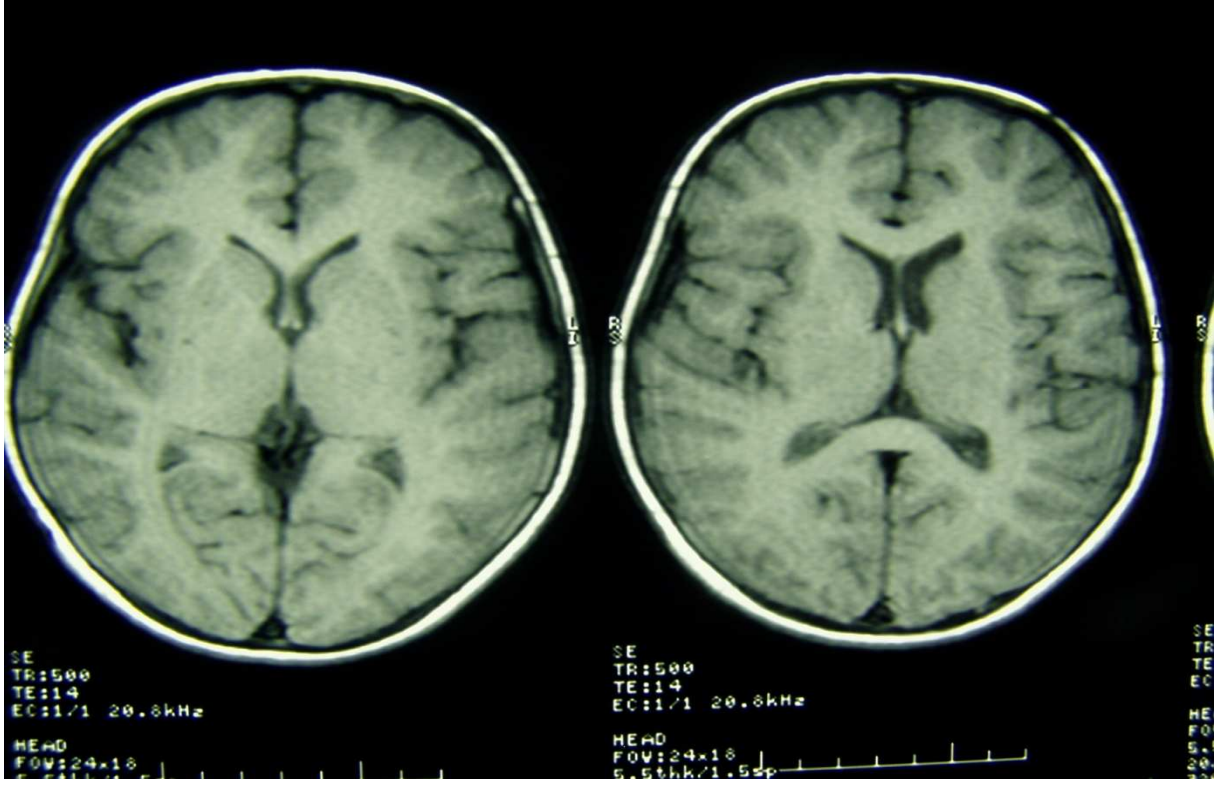
Şekil 7: Tanıdan 12 ay sonra MRG, klinik Evre IIIB



Şekil 8: Tanıdan 24 ay sonra MRG, klinik evre IIA

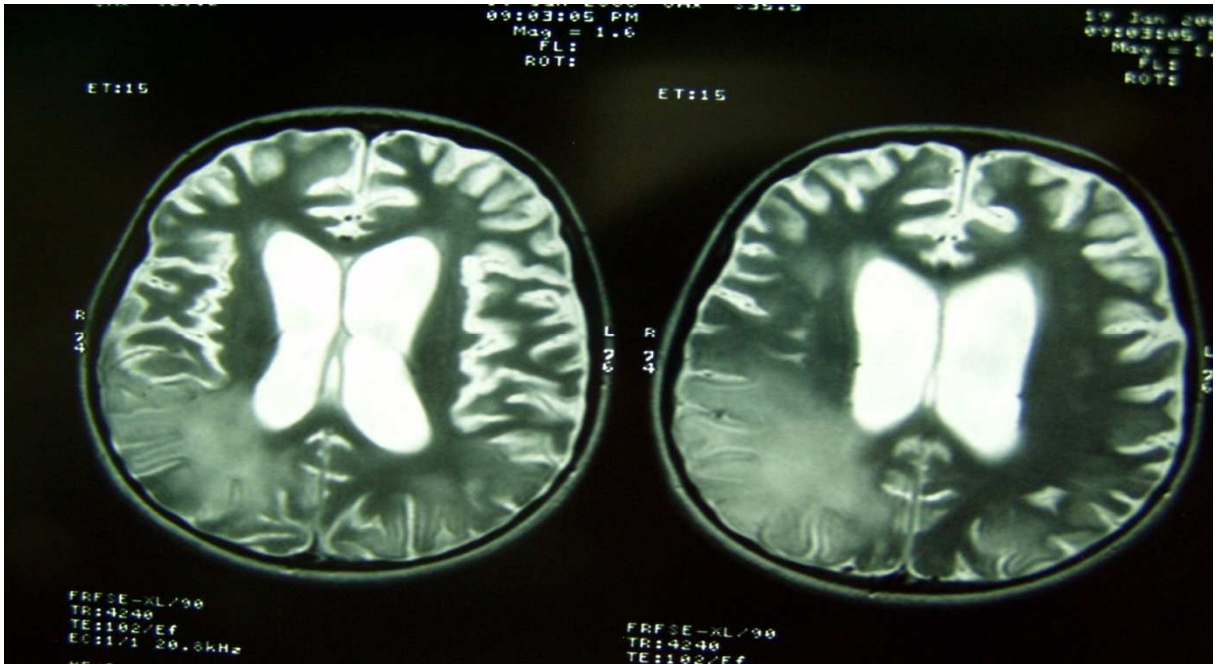


Şekil 9: Vaka 23 takip MRG bulguları ve klinik evre

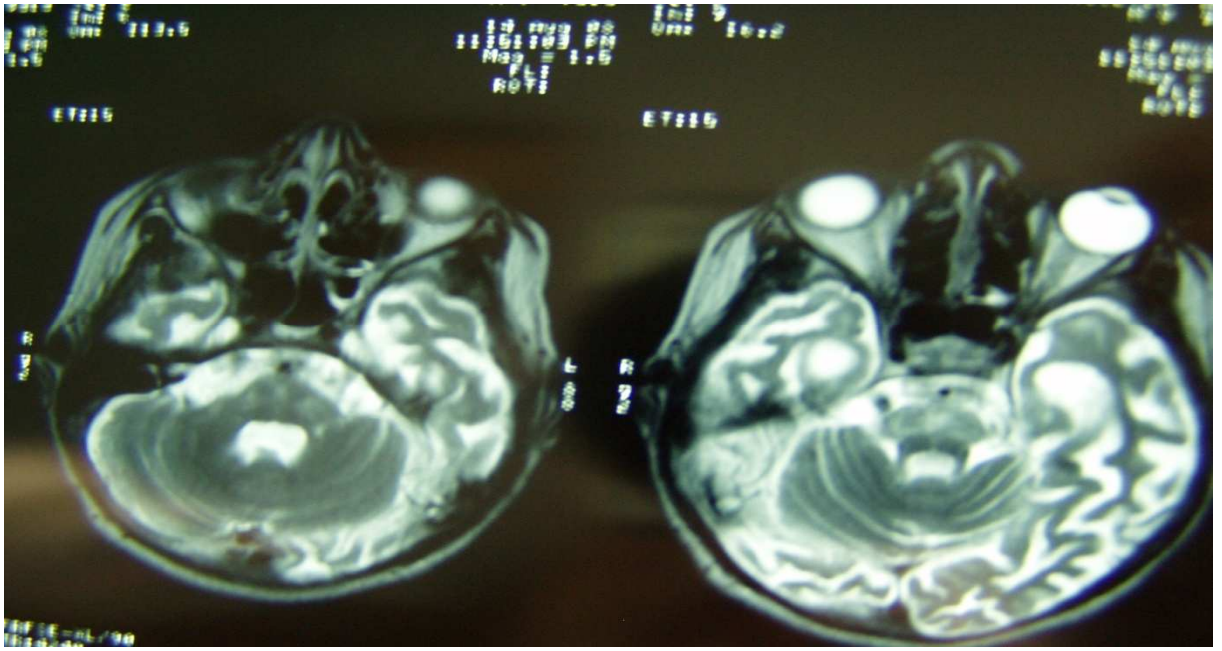


İlk bulgu: Myklonik-atonik nöbet, klinik evre IIA

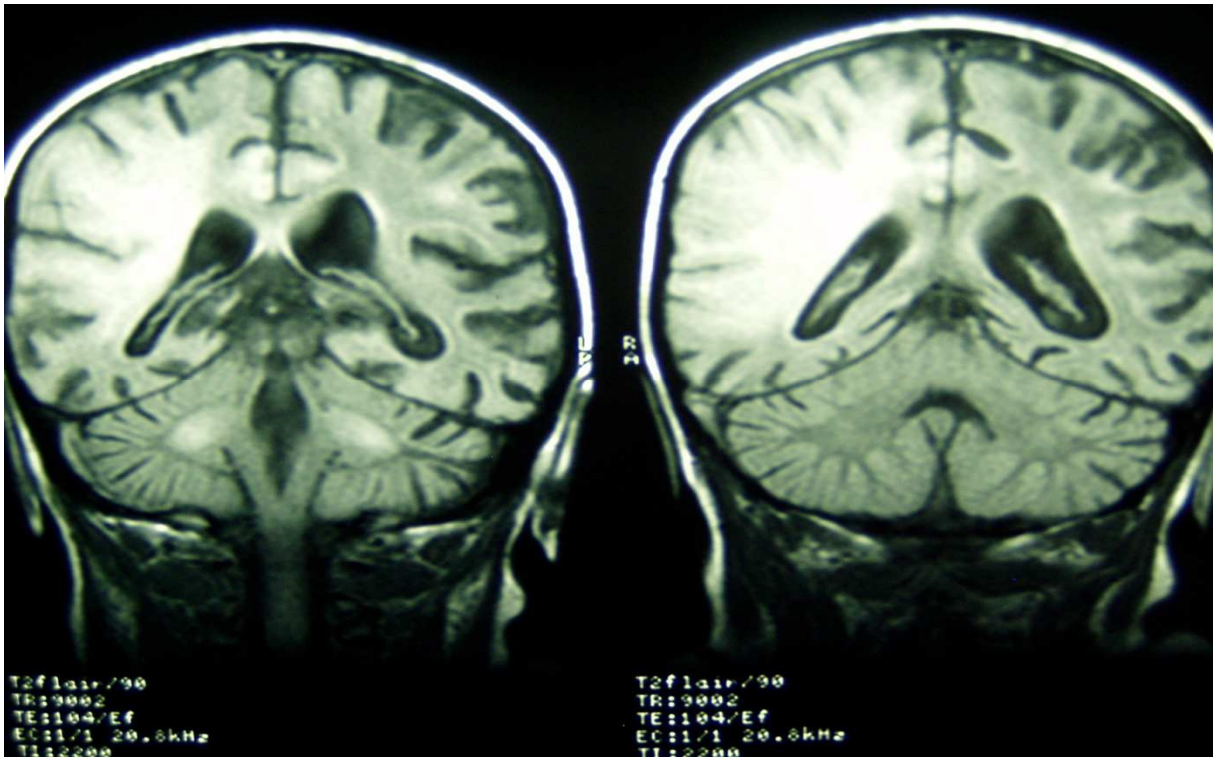
Şekil 10: Tanıdan 12 ay sonra MRG, klinik evre IIIB



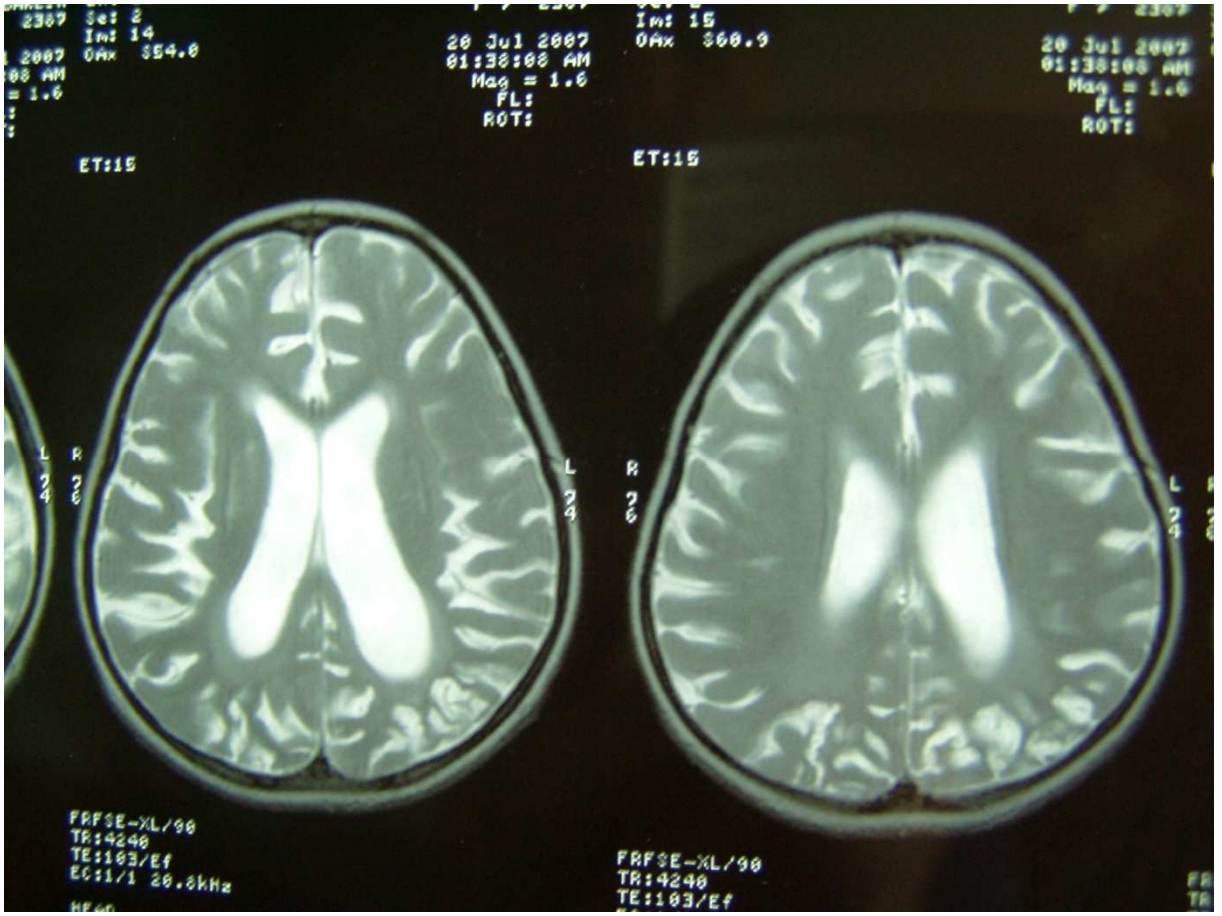
Şekil 11 : Tanıdan 18 ay sonra MRG, klinik evre IIIB



Şekil 12 : Tanıdan 24 ay sonra MRG, klinik evre IIIB

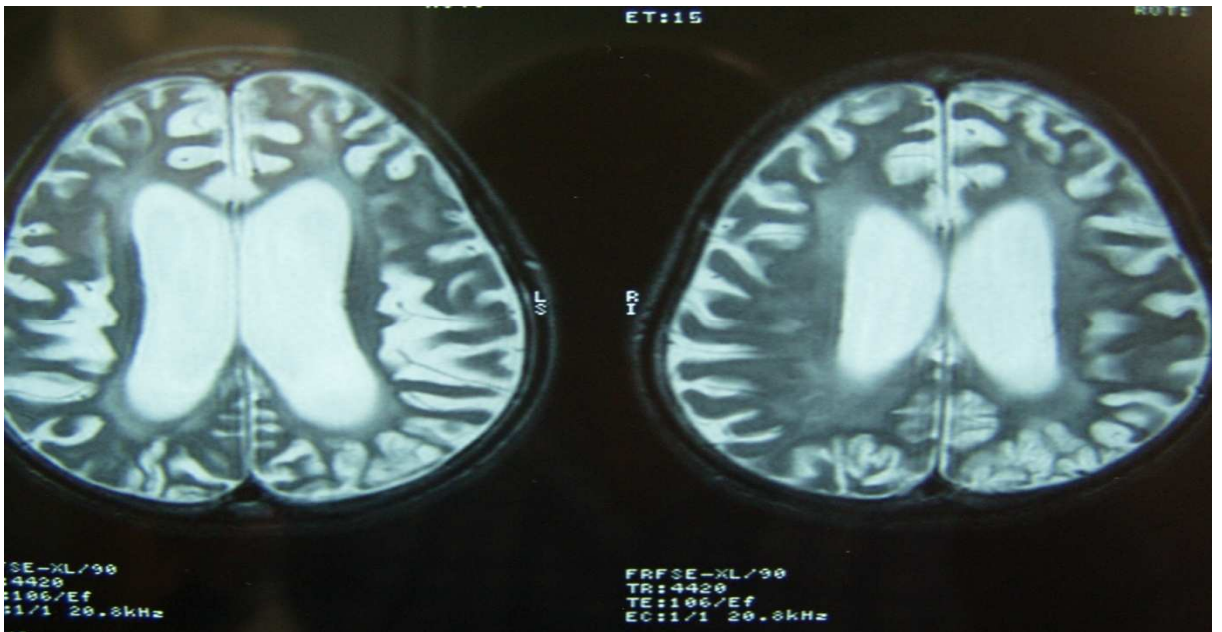


Şekil 13: Vaka 28 takip MRG ve klinik evre

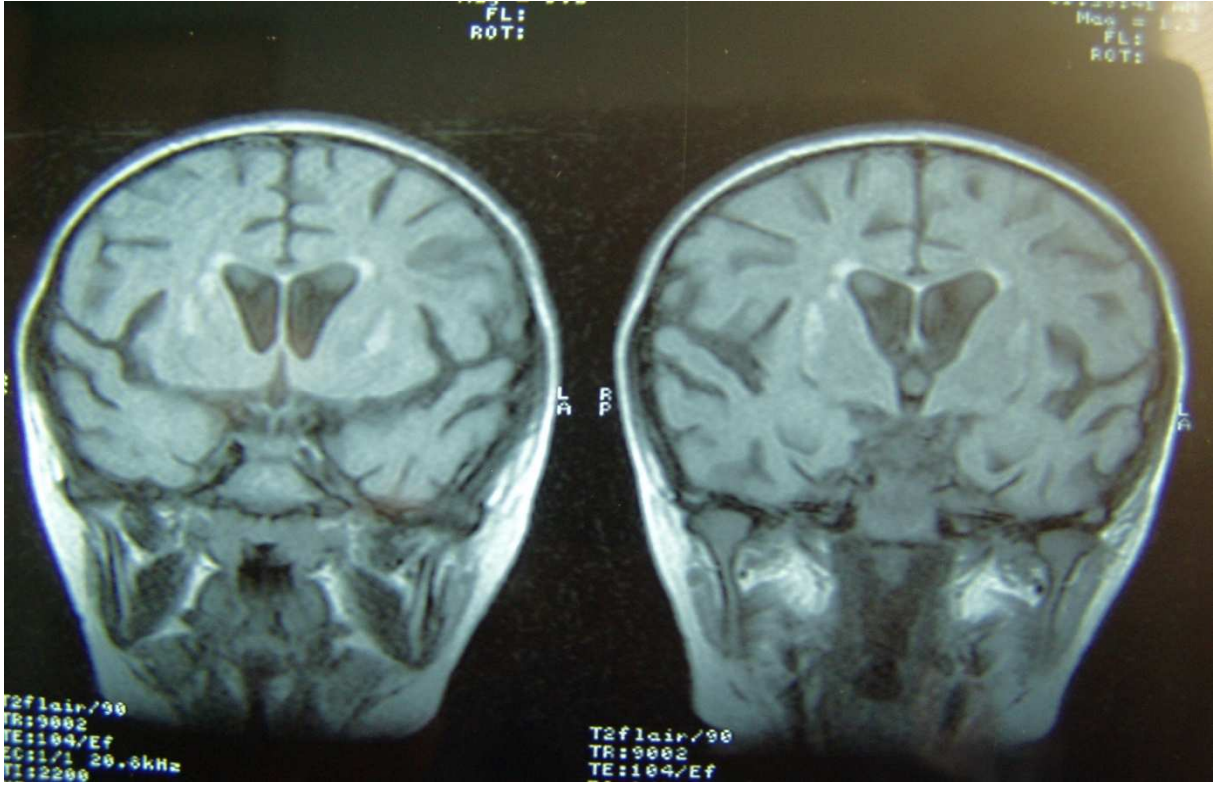


İlk bulgu: Davranış değişikliği+mental gerilik+myoklonik nöbet , klinik evre IIA

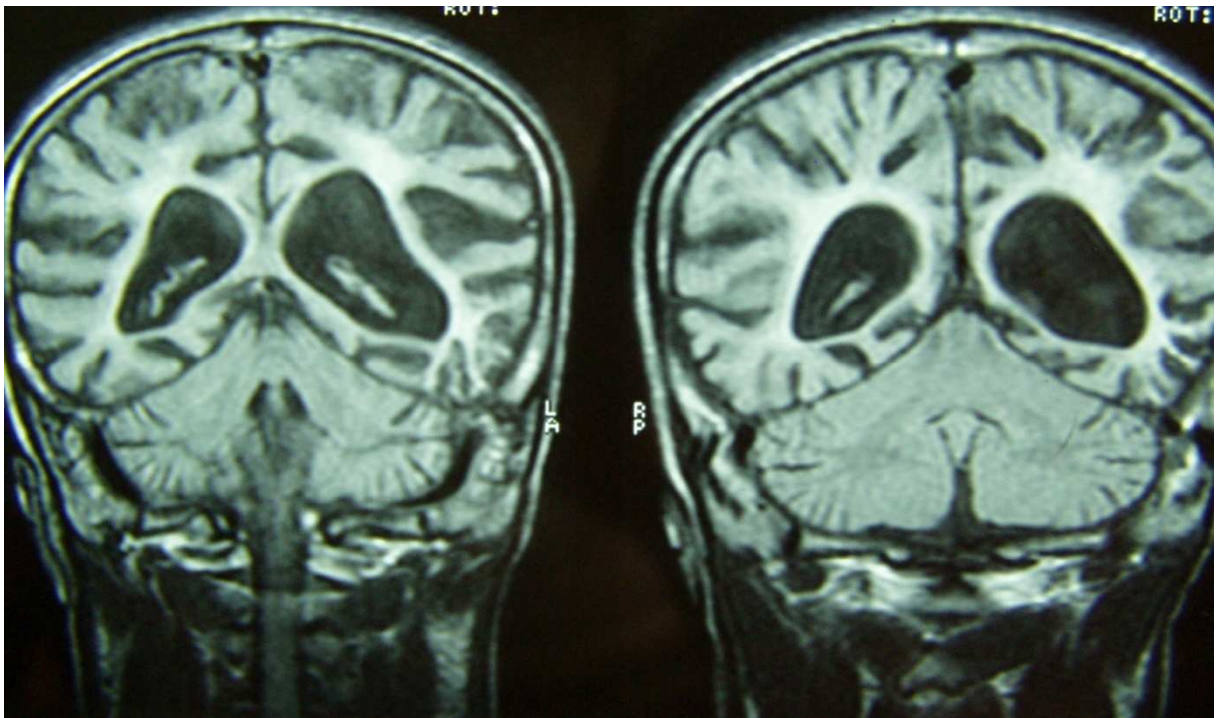
Şekil 14 : Tanıdan 12ay sonra MRG, klinik evre IIIB



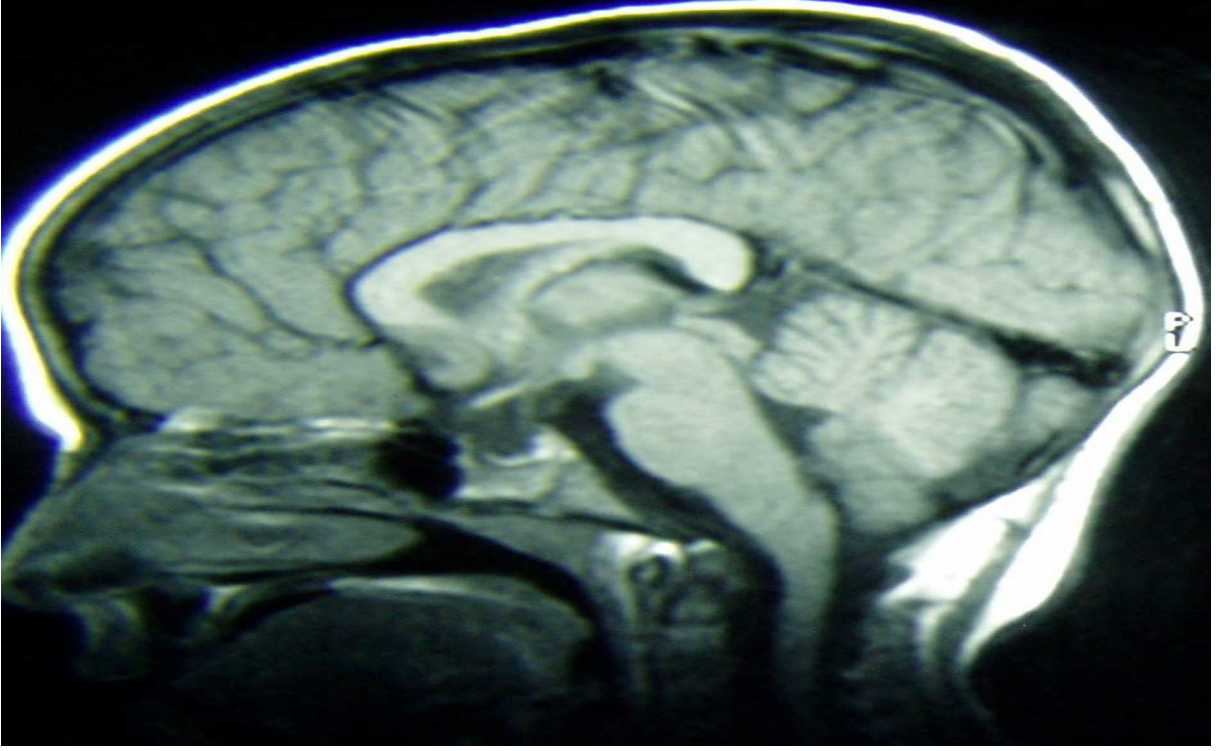
Şekil 15: Tanıdan 18 ay sonra MRG, klinik evre IIIB



Şekil 16: Tanıdan 24 ay sonra MRG, klinik evre IV

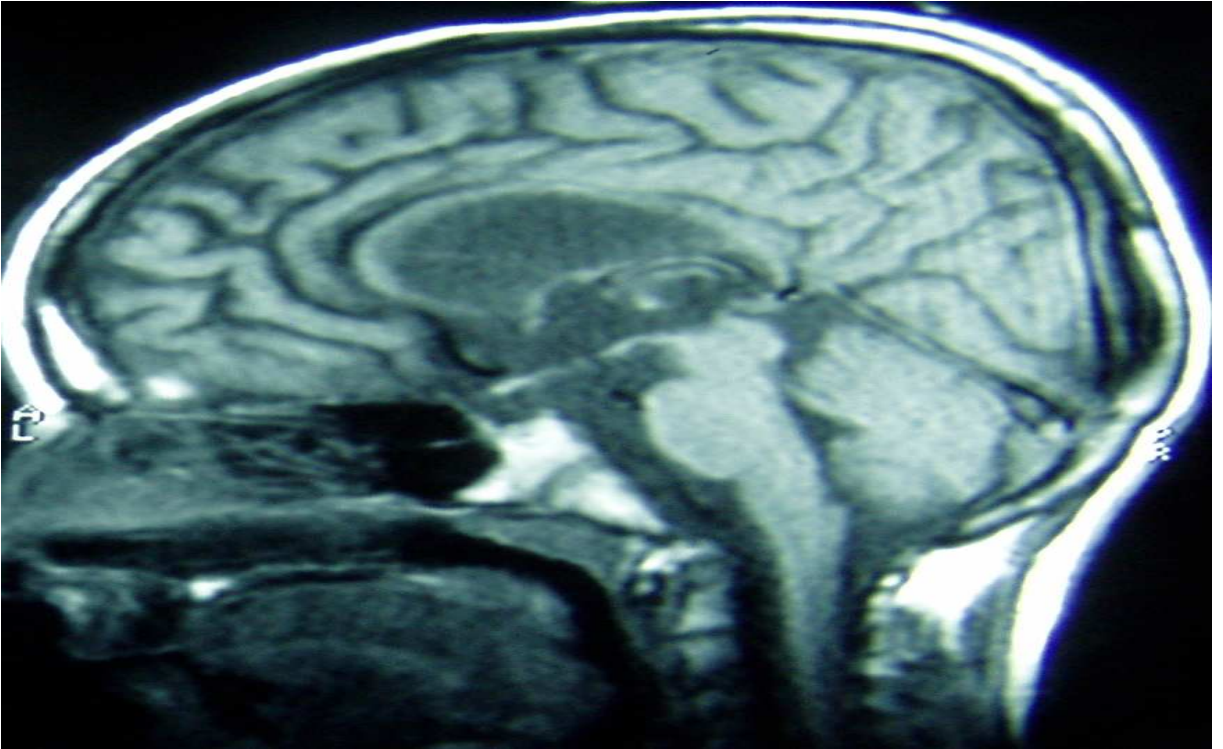


Şekil 17: Vaka 46 Takip MRG ve klinik evre

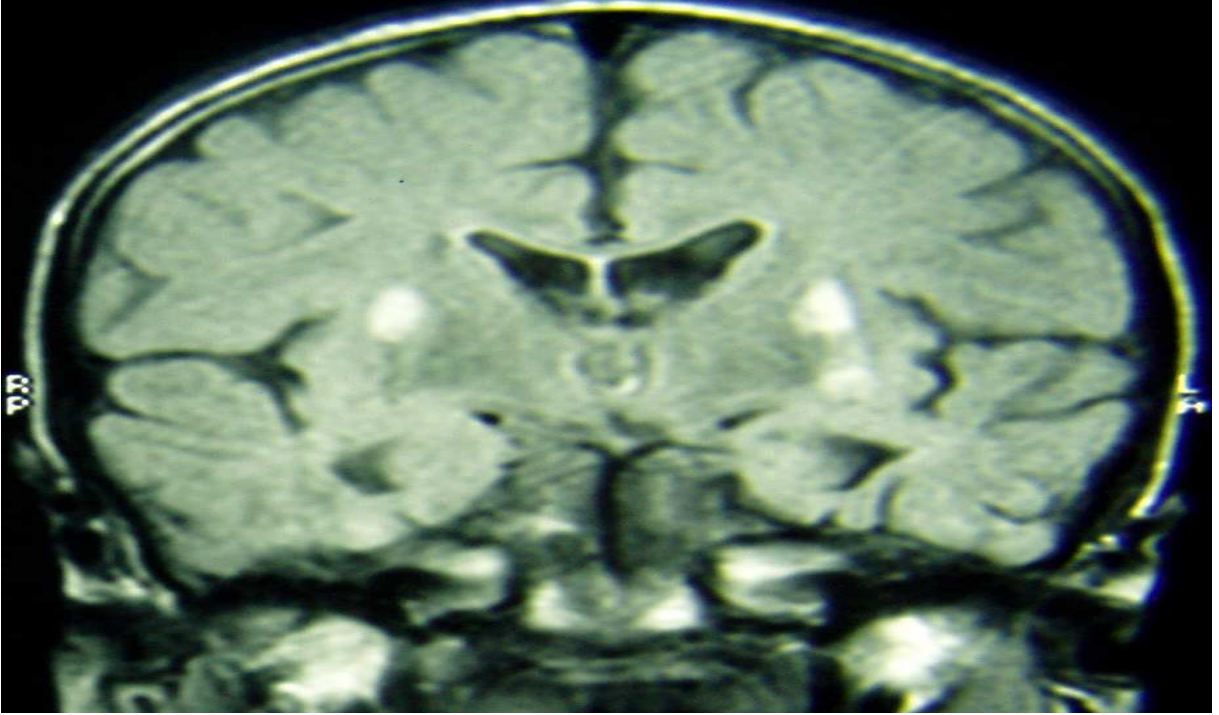


İlk bulgu: Jenaralize tonik –klonik nöbet, klinik evre IIA

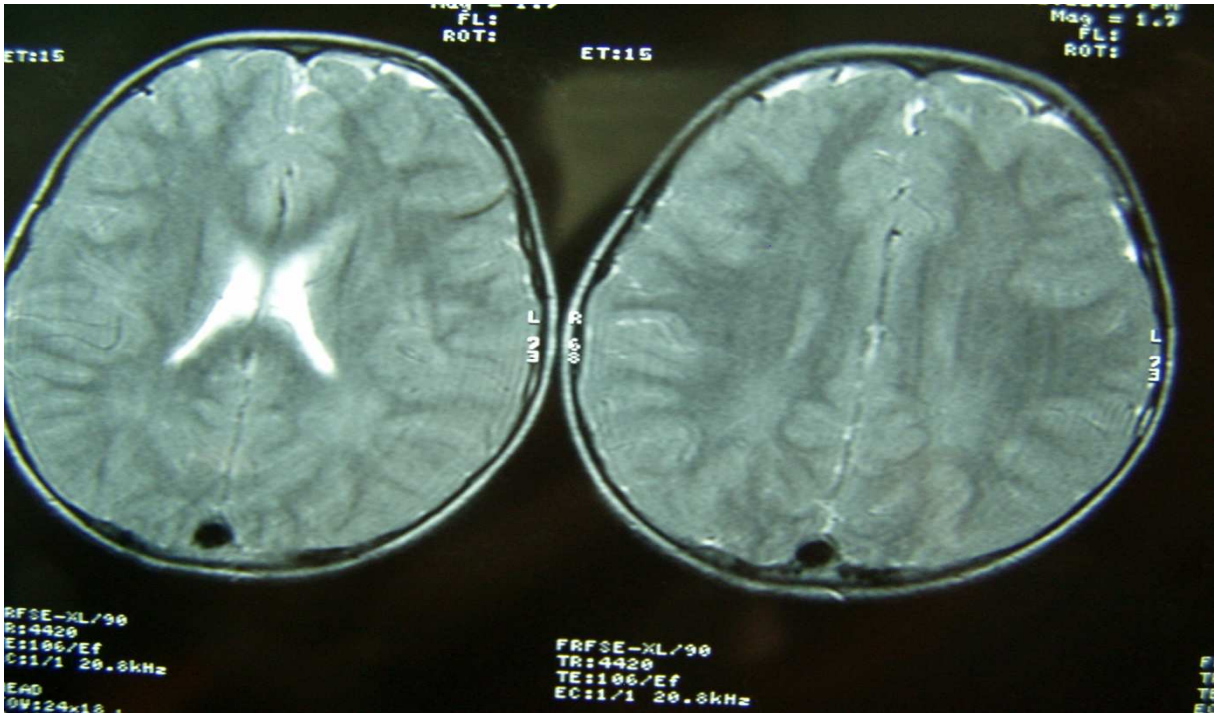
Şekil 18: Tanıdan 30 ay sonra MRG bulgusu, klinik evre IIIB



Şekil 19: Tanıdan 36 ay sonra MRG, klinik evre IIIB



Şekil 20: Vaka 54 takip MRG ve klinik evre



İlk bulgu: Beyin ödemi-KİBAS, klinik evre IIA

Şekil 21: Tanıdan 6 ay sonra MRG, klinik evre IIIA

