

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTİN, KLİNİK,
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (VEP),
BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER
(BAEP) ve ELEKTRORETİNOGRAFI (ERG)
BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahim ÇEKİN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Akın İŞCAN

ŞANLIURFA
2008

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

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTİN, KLİNİK,
GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (VEP),
BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYEL
(BAEP) ve ELEKTRORETİNOGRAFI (ERG)
BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdurrahim ÇEKİN

DANIŞMAN

Prof. Dr. Akın İŞCAN

ŞANLIURFA
2008

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince ve yaptığım çalışmalarında her zaman destek ve katkılarını esirgemeyen, tezimin konusunu belirleyen başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Akın İŞCAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Hiçbir konuda desteklerini esirgemeyerek beni teşvik edip yönlendiren başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Akif Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Doç. Dr. Kabil ŞERMATOV, Doç. Dr. Mansur TATLI, Doç. Dr. C. Dost ZEYREK Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin şekillenmesinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Doç. Dr. Yaşar ÖZKUL'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışmamda elektrofizyoloji konusunda sabrını ve desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Fatih Özmodanlı'ya, ayrıca Dr. Erhan YENGİL, Dr. Hüseyin AKSOY ve Uzm. Dr. Lokman TOKAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalışmalarında ve tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Sümeyya ERCAN, Dr. Salih DURAK, Dr. Murad CENGİZ, Dr. İrfan ALTINTAS, Dr. Mustafa AKÇALI, Dr. M. Fatih SARAÇOĞLU, Dr. Musa CURA, Dr. Mustafa VARMA, Dr. Faruk YILDIRIM, Dr. Şadiye AKBIYIK, Dr. Serkan AKKOYUN, Dr. İbrahim HOCANLI ve Dr. Maruf ÇELİK'e ve Çocuk Kliniği'nin değerli hemşirelerine ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili eşim Fatma'ya ve tüm yaramazlıklarına rağmen oğlum Edip Serhan'a, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, babama, kardeşlerime ve tüm insanlara teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Abdurrahim ÇEKİN

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii-iii
TABLolar DİZİNİ	iv
GRAFİKLER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii-ix
ABSTRACT	x-xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2. 1. Subakut Sklerozan Panensefalit	2
2. 1. 1. Epidemiyoloji	2
2. 1. 2. Patogenez	3
2. 1. 3. Patoloji	5
2. 1. 4 Klinik Özellikler	6
2. 1. 5. Tanı	6
2. 1. 6. Beyin Omirilik Sıvısı (BOS)	7
2. 1. 7. Elektroensefalografi	8
2. 1. 8. Beyin görüntüleme bulguları	9
2. 1. 9. Beyin biyopsisi	9
2. 1. 10. Erişkin dönemde SSPE	10
2. 1. 11. Gebelikte SSPE	10
2. 1. 12. Tedavi	10
2. 1. 13. Prognoz	13
2. 2. Retinanın yapısı ve fizyolojisi	14
2. 3. Uyarılmış potansiyeller	16
2. 3. 1. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)	17
2. 3. 2. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP)	19
2. 3. Elektroretinografi (ERG)	21

3. MATERYAL ve METOD	24
3. 1. Gascon evrelemesi	24
3. 2. Elektroretinografi	25
3. 3. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)	26
3. 4. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP)	26
3. 5. İstatistik	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1	Hasta ve kontrol grubun demografik özellikleri
Tablo 2	Hasta sayısı ve Gascon Evresi
Tablo 3	Hasta grubun beyin MRG bulguları
Tablo 4	Hasta grubun sağ ve sol göz ERG değerleri
Tablo 5	Kontrol grubun sağ ve sol göz ERG değerleri
Tablo 6	Hasta ve kontrol grubunun ERG değerleri
Tablo 7	Hasta grubun sağ ve sol göz VEP değerleri.
Tablo 8	Kontrol grubun sağ ve sol göz VEP değerleri.
Tablo 9	Hasta ve kontrol grubunun VEP sonuçları
Tablo 10	Hasta grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri
Tablo 11	Kontrol grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri
Tablo 12	Hasta ve kontrol grubunun BAEP değerleri
Tablo 13	Evre II ve Evre III hastaların ERG bulguları
Tablo 14	Evre II ve Evre III hastalarda VEP bulguları
Tablo 15	Evre II ve III hastalarının BAEP değerleri
Tablo 16	Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının ERG bulguları
Tablo 17	Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının ERG bulguları
Tablo 18	Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hastaların BAEP bulguları

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1	Hasta sayısı ile tanı yaşı
Grafik 2	Kontrol grubu sayısı ve yaş grafiği
Grafik 3	Hasta sayısı ve Gascon evreleri grafiği

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** Retinanın katmanları
- Şekil 2** ERG'nin negatif a ve pozitif b dalgası
- Şekil 3** ERG major komponentlerinin retinal dokudaki orijinleri
- Şekil 4** Bir VEP örneğinde P2 latansı
- Şekil 5** Bir BAEP örneğinde I, II, III, IV ve V. Dalgalar
- Şekil 6** Osilatuar potansiyellerin amplitüd ve latanslarının ölçüm metodu

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BAEP	Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyelleri
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	Beyin Omirilik Sıvısı
EEG	Elektroensefalografi
ELİSA	Enzim Bağlı İmmün Assay
EMG	Elektromiyografi
ERG	Elektroretinografi
Ig M	İmmunoglobulin M
Ig G	İmmunoglobulin G
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
İPL	İnterpik Latans
İVİG	İntravenöz İmmunoglobulin
ms	Milisaniye
μ V	Mikrovolt
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
OP	Osilatuar Potansiyeller
RNA	Ribonükleik Asit
SD	Standart Sapma
SSEP	Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyeller
SSPE	Subakut Sklerozan Panensefalit
VEP	Görsel Uyarılmış Potansiyeller

ÖZET

SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİTİN KLİNİK, GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (VEP), BEYİN SAPI İŞİTSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER (BAEP) ve ELEKTRORETİNOGRAFI (ERG) BULGULARI

Amaç

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı alan vakalarda Görsel ve işitsel uyarılmış potansiyeller ve elektroretinografi bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında, SSPE tanısı almış 30 hasta (19 erkek, 11 kız) incelendi. Tüm vakaların, tanı yaşı, cinsiyeti, klinik bulguları, VEP, BAEP ve ERG incelemeleri gerçekleştirildi. Hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 30 sağlıklı çocuğun (19 erkek, 11 kız), VEP, BAEP ve ERG kayıtları yapıldı. Veriler student t ve ki kare testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hasta grubun da ortalama tanı yaşı 8.3 ± 2.1 yıl, erkek/kız oranı 1.7 olarak, kontrol grubun da ortalama tanı yaşı 8.2 ± 2.2 , erkek/kız oranı 1.7 olarak bulundu. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cins bakımından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Hasta grubun da ERG incelemelerinde elde edilen OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüdüleri 5.5 ± 2.8 , 5.5 ± 2.8 ve 5.0 ± 2.4 mikrovolt olarak, OP1, OP2 ve OP3 latansları 34.7 ± 6.4 , 40.9 ± 5.9 ve 46.8 ± 5.4 millisaniye olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüdüleri anlamlı düşük ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0001$) ve OP1, OP2 ve OP3 dalga latansları anlamlı uzun bulundu ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0001$). Hasta grubun da VEP incelemede elde edilen P2 dalga amplitüdü 17.1 ± 10.3 μ V olarak, P2 dalga latansı 141.1 ± 30.3 ms olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda P2 dalga amplitüdü anlamlı düşük ($p = 0.0001$), P2 dalga latansı anlamlı uzun bulundu ($p = 0.0001$). Hasta grubun da BAEP incelemede elde edilen I.,III. ve V. dalga latansları ile III-V ve I-V

IPL'ları(interpik latansı) 1.5 ± 0.3 , 3.7 ± 0.4 , 5.9 ± 0.5 , 2.2 ± 0.3 ve 4.3 ± 0.4 ms olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubunda I, III. ve V. dalga latansları ile III-V ve I-V IPL'ları anlamlı düşüktü ($p=0.0001$, $p=0.03$, $p=0.0001$, $p=0.0001$ ve $p=0.01$). Beyin MRG incelemesinde sinyal intensite değişikliği olan vakalar ve beyin MRG incelemesi normal olan vakalar iki farklı grupta toplanarak değerlendirildi. Bu iki grup arasında ERG, VEP ve BAEP incelemesinde elde edilen bulgular bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç

Elde edilen bulgular SSPE'li hastalarda görsel ve işitsel yollarda belirgin bir etkilenmenin varlığını düşündürmektedir. Beyin MRG incelemesinde patoloji olmamasının söz konusu yollar da hasarlanmanın olmadığı bir kanıtı olamayacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler : SSPE, VEP, BAEP, ERG

ABSTRACT

CLINICAL FINDINGS AND VISUAL EVOKED POTENTIAL (VEP), BRAIN STEM AUDITORY EVOKED POTENTIAL (BAEP) AND ELECTRORETINOGRAPHY (ERG) RESULTS IN SUBACUTE SCLEROSING PANENCEPHALITIS PATIENTS

Aim:

It is aimed to achieve new data about the rare pediatric disease of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE), via electrophysiologic study that we performed to our SSPE patients..

Material and Method:

In this study we investigated 30 (19 male, 11 female) SSPE patients those admitted to Harran University Faculty of Medicine, Pediatric Neurology Department in past three years. Age of diagnosis, sex, Gascon Clinical Stages at the time of diagnosis, VEP, BAEP and ERG results of all patients were identified. VEP, BAEP and ERG recordings of 30 healthy controls (age and sex matched) were achieved. Data was evaluated by chi square test and student t-test.

Results:

Mean age of diagnosis and mean age of controls were 8.3 ± 2.1 years and 8.2 ± 2.2 years respectively. Male / Female ratio was 1.7 in both groups. There was no statistically significant difference between two groups in aspect of the age and sexes ($p > 0.05$). In ERG examination of the patient group OP1, OP2 and OP3 wave amplitudes were found to be 5.5 ± 2.8 , 5.5 ± 2.8 and 5.0 ± 2.4 microvolt and OP1, OP2 and OP3 wave latencies were found to be 34.7 ± 6.4 , 40.9 ± 5.9 ve 46.8 ± 5.4 miliseconds respectively. Compared to controls, OP1, OP2 and OP3 wave amplitudes were significantly lower ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0001$) and OP1, OP2 and OP3 wave latencies were significantly longer ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, $p = 0.0001$) in the patient group. P2 wave amplitudes and latencies in patient group were found to be 17.1 ± 10.3 μ V and 141.1 ± 30.3 ms respectively. Compared to controls, P2 wave amplitudes

were significantly lower ($p=0.0001$) and P2 wave latencies were significantly longer ($p=0.0001$) in the patient group. I., III. and V. wave latencies, III-V and I-V IPL's (interpeak latency) were found to be 1.5 ± 0.3 , 3.7 ± 0.4 , 5.9 ± 0.5 , 2.2 ± 0.3 and 4.3 ± 0.4 ms respectively. Compared to controls, I., III. and V. wave latencies, III-V and I-V IPL's were significantly lower ($p=0.0001$, $p=0.03$, $p=0.0001$, $p=0.0001$ and $p=0.01$). Patients were divided in to two groups in aspect of having having normal cranial MRI's and having cranial MRI's with signal intensity changes. There was no statistically significant difference between these two groups in aspect of ERG, VEP ve BAEP examination results ($p>0.05$).

Conclusion:

Our results suggest the presence of an obvious damage in visual and auditory tracts of SSPE patients. It is thought that, a normal cranial MRI may not be the proof for. nonavailableness of a damage in these tracts

Key words: *SSPE, VEP, BAEP, ERG*

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı, bölgemizde çocukluk çağında nadir görülen Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı alan vakalarda görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiller (BAEP) ve elektroretinografi (ERG) gibi elektrofizyolojik bulguları klinik evrelere göre değerlendirmek elde edilen bulguları yorumlayarak hastalık hakkında yeni bilgilere ulaşmaktır.

SSPE, beynin nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalığıdır. Bir çocukluk çağı hastalığı olan SSPE'nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Kızamık enfeksiyonundan sonra yıllar içinde ortaya çıkan hastalığın tipik bulguları olarak davranış değişiklikleri, myoklonus, mental kötüleşme, nöbetler, ekstrapiramidal disfonksiyon ve görme bozukluğu görülür. Hastalığın kesin tedavisi yoktur. Bugün için bir antiviral ve immünomodülatör ajan olan isoprinosin tedavide kullanılan başlıca ilaç oluşturmakla birlikte yararı açık değildir. İnterferon beta, interferon alfa, ribavirin, karbamazepin, intravenöz immünglobulin tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Tam veya kısmi remisyon nadiren görülebilmekle birlikte hastalık genellikle birkaç yıl içinde ölüm ile sonuçlanmaktadır (1-5).

Gelişmiş ülkelerde aşılama nedeniyle SSPE görülmemektedir. 1980'li yıllara kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda on vakadan daha az vaka rapor edilmektedir (6). Saha ve ark. (7) Hindistan'da SSPE'nin insidansını milyonda yirmibir olarak rapor etmişlerdir. Ancak Ortadoğu'da bu oran milyonda 2,4 kadardır (8-9).

Literatürde SSPE ile ilişkili koryoretinit, optik nörit, papillit, papil ödem, optik atrofi, nistagmus ve kraniyal sinir felçleri rapor edilmiştir (10-13). Oküler bulgular SSPE' li hastaların % 56' sında rapor edilmiştir (13). SSPE'nin klinik evreleri ile oftalmolojik bulguları arasındaki ilişki aydınlatılamamıştır. Literatürde SSPE'li hastalarda elektrofizyolojik çalışmaların sayısı oldukça azdır. BAEP'in değerlendirildiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (14). Yapılan VEP ve ERG çalışmaları, vaka bildirimini şeklinde olup, görme problemi olan SSPE'li vakaları içermektedir. Çalışmamız bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı araştırmadır. Bu çalışma ile SSPE'li vakalarda elektrofizyolojik bulguları değerlendirmeyi, elde edilen bulguları yorumlayarak hastalık hakkında yeni bilgilere ulaşmayı ve literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), persistan kızamık virus enfeksiyonunun sebep olduğu, santral sinir sisteminin ölümcül bir hastalığıdır. İlk olarak 1960 yılında Greenfield hem gri hem de beyaz cevheri tutan persistan virüs enfeksiyonu tanımlamasından itibaren SSPE terimi kullanılmaya başlanmıştır (15). 1933'te Dawson ilk olarak, progresif mental gerileme ve istemsiz hareketlere sahip bir çocuğun otopsisinde dominant olarak gri cevheri tutan oldukça çok miktarda nöronal inklüzyon cisimciklerinin olduğunu göstermiştir (16). Bu nedenle subakut inklüzyon cisimcik ensefaliti terimini kullanmıştır. Daha sonra 1939'da Pette ve Doring bir vakada nodüler panensefalit adını verdikleri gri ve beyaz cevheri eşit düzeyde tutan bir hastalık rapor etmişlerdir (17). Altı yıl sonra ise Van Bogaert beyaz cevherde glial proliferasyon ve belirgin demiyelinizasyon varlığına dikkat çekerek subakut sklerozan lökoensefalit terimini ileri sürmüştür (18). Hastalığın bir virüs enfeksiyonu olduğu Dawson tarafından ileri sürülmüş. Bouteille ve ark. 1965 yılında elektron mikroskobu ile beyinde kızamık virüsüne benzer viral yapıların varlığını göstermişlerdir (19). 1969 yılında bir SSPE hastasının beyin dokusundan kızamık virüsü elde edilmiştir (20). Daha sonra bu potansiyel olarak ölümcül hastalığın anlaşılması konusunda birçok gelişme meydana gelmiş, değişik tedavi yöntemleri denenmiştir.

2. 1. 1 Epidemiyoloji

SSPE, ABD'de yılda 10 vakadan daha az rapor edilmiş, 1960 ve 1970 yıllarında sıklığı 1 milyon çocukta bir vaka olarak rapor edilmiştir (6,21). Kızamık aşısının yaygın olarak yapılmasından sonra insidansı oldukça azalmıştır. Sıklığı ülkelere göre değişmekle birlikte yıllık insidansı gelişmekte olan ülkelerde hala oldukça yüksektir. Saha ve ark. (7) Hindistan'da SSPE'nin insidansını milyonda 21 olarak rapor etmişlerdir. Ortadoğu'da bu oran milyonda 2,4 kadardır (8,9). Türkiye'de ise yıllık insidans 1975-1987 arası 0.827/1.000.000 iken aşılamanın artması sonucu 1997-1999 arasında 0.461/1.000.000'a düşmüştür. 5 yaş altı tüm çocukların aşılmasını içeren 1985'teki kitle aşılama

kampanyasından 8-9 yıl sonra vaka sayısında belirgin azalma saptandı. Bu kampanyadan sonra aşılama oranı %30'dan %67'ye çıkmıştır (22,23).

Hastalar genellikle erken yaşlarda (<2 yaş) geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsüne sahiptir. Bir yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçiren çocuklarda 5 yaşından sonra geçirenlere göre SSPE gelişme riski 16 kat artmaktadır. İnkübasyon periyodu 10 yıldan daha kısa olan hastalık çocukluk döneminde görülmektedir.

Kızamık enfeksiyonu cinsiyet farklılığı göstermese de SSPE erkek çocuklarda daha yüksek (erkek/ kız= 3/1) insidansa sahiptir. Mental retarde, iki veya daha fazla kardeşe sahip çocuklar ve kırsal bölgelerde yaşayan çocuklarda insidans daha yüksektir. Ayrıca çok kalabalık ortamda yaşayan ve ailenin ilk çocuklarında daha yaygındır (24-27). Aaby ve ark. (28) kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanılan bölge gibi faktörlerin kızamık virüsüyle karşılaşma riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir. Epstein-Barr virüs veya parainfluenza tip 1 virüsü gibi diğer viral enfeksiyonların akut kızamık enfeksiyonunun seyrini değiştirebileceği ve bu virüslerin SSPE için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (29).

Yaygın aşılama gelişmiş toplumlarda SSPE'nin insidansını %90'dan daha fazla azaltmıştır (30). Aşılansız çocuklarda gelişen SSPE'den aşılama öncesi geçirilen subklinik kızamık enfeksiyonu sorumludur. Atenüe kızamık aşısının SSPE'ye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (15).

2. 1. 2 Patogenez

Kızamık virüsü paramiksovirus ailesinden morbillivirus subgrubuna ait bir RNA virüsüdür. SSPE semptomları ile akut enfeksiyon arasında uzun bir zaman aralığı olmasına rağmen, beyne virüs yerleşimi akut enfeksiyon sırasında olmaktadır (31). Kızamık virüsünün muhtemelen kızamığın akut deri döküntüleri sırasında serebral endotelial hücrelerin enfeksiyonu ile beyne ulaştığı düşünülmektedir (32). Dolaşımdaki inflamatuvar hücreler yoluyla giriş de muhtemeldir (33). Kızamık virüs partikülleri pleomorfik, altı protein içeren ve 100–250 nm çapa sahip küresel yapılardır. İç kapsid, üç protein ve RNA'nın sarmallı heliksinden meydana gelir. Dış zarf, peplomerlerin kısa yüzey glikoprotein uzantılarının iki tipini taşıyan matrix proteinden oluşur. Birinci peplomer konikal hemaglutinin (H) iken diğeri ise halter yapılı füzyon (F) proteindir. Zarf H ve F

proteinlerini taşır. M (matrix) protein zarf membranını içerisine oturur ve H ve F proteinin sitoplazmik kısımları ile etkileşir. Nöron dışı hücrelerde kızamık virüsü hem ekstrasellüler olarak hem de çok çekirdekli sınırsız oluşumuna yol açan hücre füzyonu biçiminde yayılarak sitopatik etki yapar. Buna karşılık şayet fibroblastlarla birlikte kültür edilmezse SSPE’li hastaların beyinlerinden çok az ekstrasellüler virüs üretilebilir (34). Yüksek seviyelerde nötralizan antikor SSPE hastalarının serum ve beyin omurilik sıvılarında mevcuttur; bu durumda kızamık virüsünün santral sinir sisteminde ekstrasellüler yayılmasının SSPE gelişiminden sorumlu olmadığı ileri sürülmüştür (35). Bir görüşe göre virüsün trans-sinaptik transmisyonu söz konusudur (36).

Hastaların beyin dokusundan elde edilen kızamık virüsü vahşi tip kızamık virüsünün replikasyonunu engelleyebilir ve klonal orijine sahip olabilir (31,38). Muhtemelen persistan viral enfeksiyona yol açan, viral genomdaki geniş nokta mutasyonları nedeniyle SSPE hastalarında M proteininde çok sayıda değişiklik tanımlanmıştır (39-45). Tip II transmembran protein H, hücre yüzey proteini cd 46’ya bağlanarak virüsün hücreye tutunmasına aracılık eder ve birleşme için esansiyel bir kofaktördür (46). H ve F proteinlerindeki değişiklikler persistan enfeksiyon ile ilişkili olabilirken, M proteini göreceli olarak çok değişmemiştir (47,48). 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 (49). 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 ekspresyonunda değişiklikler meydana gelebilmektedir (50). Bu gözlem hasta kanında anneden geçen kızamık antikorlarının bulunmasına rağmen, erken yaşta ortaya çıkan kızamık enfeksiyonun SSPE için yüksek risk oluşturmasını açıklayabilir (19). Persistan kızamık virüs enfeksiyonunun SSPE hastalarının vücudunun her yerinde bulunduğu dair bulgular vardır (51).

Son dönemdeki çalışmalarda SSPE hastalarında viral enfeksiyonun direkt etkisi veya sitokin aracılı yanıtlar sonucunda oligodendroglial ve nöronal hücreler gibi değişik hücre tiplerinin apoptozisinin insan santral sinir sistemindeki kızamık virüs enfeksiyonunun nöropatogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (52,53)

2. 1. 3. Patoloji

SSPE'inin erken döneminde uygulanan beyin biyopsisinde, meninks ve beyin parankiminin beyaz cevherinde olduğu kadar kortikal ve subkortikal gri cevherde de hafif inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliozis, 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 (54) Hastalığın ileri evrelerinde beyin geniş kapsamlı incelemesinde; hafiften orta düzeye kadar serebral korteks artofisinin meydana geldiği görülmüştür. Mikroskopik inceleme, kortikal yapıların organizasyon bozukluğu ve nöronal dejenerasyonu gösterir. Beynin pariyetooksipital bölgesi en şiddetli etkilenen bölgedir. Daha sonra sırasıyla en sık patolojik tutulum serebral hemisferlerin ön bölgeleri, subkortikal yapılar, beyin sapı ve spinal korddur. Beyin parankim ve meninkslerinde lenfosit, plazma hücreleri ve fagositlerin fokal veya diffüz perivasküler infiltrasyonu mevcuttur. Glial hücreler ve nöronların hem sitoplazmasında hem de nükleuslarında İnklüzyon cisimcikleri bulunur. Çok hızlı ilerleyen fatal hastalığı olan hastaların oligodendroglia ve nöronlarında homojen eozinofilik materyal içeren Cowdry tip A inklüzyon cisimcikleri, diffüz olarak görülür. Çok sayıda ve küçük yapıda olan Cowdry B inklüzyon cisimcikleri ise hemen daima beyin sapında mevcuttur. Sonraki çalışmalarda bu inklüzyon cisimciklerinin viral antijenleri içeren viral partiküllerle uyumlu olduğu gösterilmiştir (55). Yine nöron ve oligodendrositlerde nörofibriler yumaklar da görülebilir (56). İn situ hibridizasyon metodları yumakları içeren hücrelerin viral genom içerdiklerini göstermiştir. Dolayısıyla viral enfeksiyonun yumak formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (57). Hastalığın geç döneminde inflamasyonun tipik alanlarını ve hatta inklüzyon cisimciklerini bulmak zor olabilir. Histopatolojik değişiklikler parankim nekrozu ve gliozis şeklinde olmak üzere belirgindir (146). SSPE hastalarının beyin dokusundaki inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile ilgili çalışmalar, parankimal inflamatuvar infiltrasyonlarda daha sık olarak B hücrelerinin, perivasküler bölgede ise belirgin olarak CD4+ T hücrelerinin olduğu gösterilmiştir (58) Az sayıda infeksiyöz virüs beyin dokusundan üretilebilir. Buna karşın insitu hibridizasyon metodu veya polimeraz zincir reaksiyonu ile viral genom ortaya çıkarılabilir ve immunositokimyasal olarak viral antijen ayırt edilebilir (35, 59, 60).

2. 1. 4. Klinik Özellikler

Başlangıç semptomları genellikle siliktir ve hafif entelektüel bozulma ve belirgin nörolojik bulgu ve işaretler olmaksızın davranış değişikliklerini içerir. Ebeveynler ve öğretmenleri okul başarısında ilerleyici gerilemenin olduğunu fark edebilirler. 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 (6, 7, 61). 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 (62, 63). Park ve ark. (64) koryoretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünüm gösteren birçok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonlar tanımlamıştır.

Hastalığın ileri dönemlerinde kuadriparezi gelişir, spastisite artar, miyoklonus azalır veya kaybolur, belirgin sıcaklık değişikliklerine yol açan termoregülasyon kaybı ile birlikte otonomik yetmezlik gelişir. Duysal olarak progresif kötüleşme vardır ve komatoz tablo sonrası hasta vejetatif duruma gelir. Deserebre ve dekortike rijidite görülür, solunum gürültülü ve düzensiz hale gelir. Bu dönemde hasta sıklıkla hiperpreksi, kardiyovasküler kollaps veya hipotalamik bozukluklar nedeniyle kaybedilir (65).

2. 1. 5. Tanı

Myoklonus varlığında klinik tanı kolaydır. Bununla birlikte, hastalığın erken dönemlerinde garip davranış değişiklikleri sıklıkla hasta yakınları tarafından farklı algılanır.

Bu dönemde birçok hasta sık olarak psikiyatriistlere başvurur. Bazı hastalarda miyoklonus yoktur; atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (9). SSPE'nin miyoklonus ve bazı diğer progresif nörolojik hastalık tablosu gösteren belirtilerini diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırılması gerekmektedir. Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (1). Tanı tipik serebrospinal sıvı değişiklikleri ve karakteristik EEG paterni temelindedir. Dyken tanı kriterleri: 1- Klinik; progresif, subakut mental kötüleşme ve miyoklonus gibi tipik belirtiler, 2-EEG; periodik, stereotipik, yüksek voltaj deşarjlar, 3-BOS; oligoklonal bant veya yüksek gammaglobulin, 4-Kızamık Antikorları; serumda yüksek titre ($\geq 1:256$) ve/veya BOS'ta ($\geq 1:4$), 5-Beyin Biopsisi; panensefalitin gösterilmesi, hasta Dyken'in bu beş kriterinden üçünü karşılıyorsa SSPE tanısı alır (61).

2. 1. 6. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)

Subakut sklerozan panensefalite BOS değerlendirmesi genellikle normal olmakla birlikte protein artışı görülebilir ancak hücre yoktur. Serebrospinal sıvı'da protein artışının nedeni artmış gamaglobülin'dir. BOS'daki IgG sentezindeki büyük artış nedeniyle normal çocuklardaki 5–10 mikrogr/dl olan BOS IgG bu hastalarda 10-54 mikrogr/dl'e çıkar (66, 67). Çoğu vakada BOS'da lokal olarak sentezlenen gamaglobülinlerin artmış seviyesi santral sinir sisteminde bir inflamatuvar süreci veya enfeksiyon varlığını gösterir. Serebrospinal sıvı agar 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 (68).

SSPE hastalarında serebrospinal sıvıdaki IgG'nin çoğunun kızamık virüsüne karşı olduğu gösterilmiştir ve oligoklonal bantlar kızamık virüsü vasıtasıyla adsorbe edilebilmektedir (69). 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 antikoru miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (70, 71). Kullanılan değişik serolojik metodlar, kompleman fiksasyon, hemaglutinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve ELİSA'dır. ELİSA kızamık virüsüne spesifik IgM'e olduğu kadar IgG'nin tespitinde de yüksek duyarlılığa sahiptir (72).

Serebrospinal sıvıda kızamık virüsü genomunun tespiti ile SSPE'nin tanısı doğrulamak mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir (29).

2. 1. 7. Elektroensefalografi

Hastalığın erken döneminde EEG normal veya sadece orta düzeyde, spesifik olmayan jeneralize yavaşlama gösterir. Tipik EEG paterni miyoklonik fazda görülür ve hemen hemen tanı koydurucudur. EEG görüntüsü bilateral, senkronize, polifazik yüksek voltaj patlamaları, stereotipik delta dalgaları içeren periyodik komplekslerle karakterizedir. Dalga formları her komplekste eşittir. Bu periyodik kompleksler her 4-10 sn aralıklarla tekrarlar ve miyoklonik nöbetlerle bire bir ilişkilidir. Sıklıkla hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki süre kısalmıştır (73). SSPE'nin periyodik kompleksleri miyoklonik spazmlara eşlik etmediği vakit ilk olarak uyku sırasında görülür. Bu periyodik kompleksler hasta uyanık iken rutin EEG kaydı sırasında IV diazepam verildiğinde ortaya çıkarılabilir. Hastalığın geç döneminde zemin aktivitesi ağır şekilde bozulur ve yüksek amplitüdü ve irregüler dalgalardan oluşan yavaşlama gösterir. Terminal dönemde voltaj düşüklüğü görülebilir. İyi bilinen tip I periyodik elektroensefalografik komplekslere ek olarak periyodik komplekslerin diğer birkaç formu da tanımlanmıştır (9). Bu değişik tip periyodik kompleksler hastalığın prognozu ile ilişkili görünmektedirler. Tip II anormallikleri hızlı aktivite gibi hızlı diken dalgalarla karışık periyodik dev delta dalgaları ile karakterizedir. Periyodik komplekslerin bu tipinde zemin aktivitesi genellikle yavaştır. Tip III periyodik kompleksler dev delta dalgaları ile kesilen uzun sivri dalga deşarjları ile karakterizedir. Yakub ve ark. (9) EEG periyodik kompleksleri ile ilişkili myoklonus ve atoninin erken tanısı için duyarlı bir teknik olan video-split EEG'yi önermişlerdir. Bu araştırmacılar tip III periyodik komplekslerin kötü prognoz ile tip II periyodik komplekslerin ise daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

2. 1. 8. Beyin Görüntüleme Bulguları

Beyin görüntülemesi SSPE'nin erken tanısındaki rolü sınırlıdır. Hastalığın erken döneminde BBT (Beyin bilgisayarlı tomografi) normaldir. Hastalığın ileri dönemlerinde diffüz serebral ödeme bağlı interhemisferik fissür ve hemisferik sulkusların kapanması ve küçük ventriküller görülür. Hastalığın geç dönemlerinde jeneralize veya fokal serebral atrofi ve ventriküler genişleme görülebilir, fakat bazen, hastalığın başlamasından 5 yıl sonra bile BBT normal olabilir. Bazal gangliyon ve kortekste hipodens alanlar da bildirilmiştir (74).

MRG beyaz cevher anormalliklerini göstermede çok duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensite alanları tanımlanır. Çok sık olarak frontal bölgeden çok oksipital subkortikal beyaz cevherde görülür. Vakaların çoğunda gri madde ileri klinik ve MRG evrelerinde bile korunmuştur. Bununla birlikte Tuncay ve ark. (75) gri maddenin erken tutulumunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada erken lezyonlar çoğunlukla gri madde ve subkortikal beyaz cevherde görülmüştür. Bu lezyonlar asimetric olup ağırlıklı olarak serebral hemisferlerin arka bölümlerini tutmuşlardı. Daha ileri dönemde derin beyaz cevherde yüksek sinyal değişiklikleri ve şiddetli serebral atrofi gözlenmiştir.

Parankimal lezyonlar hastalığın süresi ile ilişkilidir. Kitle etkisi ve lezyonlarda kontrast tutulumu SSPE'nin olağan özelliği olmamasına rağmen, bazı araştırmacılar özellikle hastalığın erken dönemindeki birkaç hastada hafif kitle etkisi ve kontrast tutulumu rapor etmişlerdir (37).

Brismar ve ark. (55) beyaz cevher değişiklikleri ve atrofi derecesine dayanan bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. SSPE'nin bu radyolojik evreleme yöntemi hemen her zaman hastalığın klinik belirtileri ile tam olarak korele olmamasına rağmen hastalığın seyrinin takibinde yararlı olabilir.

2. 1. 9. Beyin Biyopsisi

Beyin biyopsisi SSPE tanısı konulması için nadiren gereklidir. Beyin biyopsisi erken dönemde tanımlanan tipik histopatolojik bulguları gösterecektir. İmmünofloresan teknik ile frozen kesit değerlendirmesi kızamık virüs antijen varlığını gösterebilir. Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu SSPE hastalarının parafine gömdürülmüş veya

dondurulmuş beyin dokusu örneklerinden kızamık virüs RNA'sının değişik bölgelerini tespit edebilir. Nükleik asit hibridizasyon teknikleri de kızamık virüsü genomunun gösterilmesinde kullanılmaktadır.

2. 1. 10. Erişkin Döneminde SSPE

Çocukluk ve adolesan dönem hastalığı olan SSPE hayatın ileri döneminde ortaya çıktığında kolayca tanınmayabilir. Şimdiye kadar 18 yaşından büyük 50 SSPE vakası rapor edilmiştir. Yetişkin dönemde SSPE hastalarının ortalama tanı yaşı 25.4 (20-35 yaş) yıldır. Erişkinlerde görme ile ilgili bulgular, özellikle de kortikal körlük klinik olarak en sık başvuru şeklidir. Yetişkin yaş grubunda sık olarak agresif bir seyir izleyerek eksitusla sonuçlanmaktadır (77). Gökçil ve ark. (3) yetişkin dönemde ortaya çıkan SSPE vakalarında oral isoprinozin ve interferon alfa kombinasyonunun tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir.

2. 1. 11. Gebelikte SSPE

SSPE gebelik sırasında çok hızlı bir şekilde ilerleyebilir. Bu hızlı kötüleşmenin kısmen gebeliğin immünolojik ve hormonal değişikliklerine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Birkaç SSPE vaka raporunda, intrauterin veya erken peripartum dönemde fetus ölümü bildirilmiş (78). Thiel ve ark. (79) 28. gestasyonel haftada sezeryan ile sağlıklı bir bebek doğuran yirmi yaşında bir SSPE'li vaka bildirmişlerdir. Bebeğin serum analizinde kızamık virüs IgG antikorları titresinin giderek azaldığı ve 6 ay sonra kaybı olduğu tesbit edilmiştir. Gebelikte, kortikal körlük en sık mevcut belirti olarak rapor edilmiş, karakteristik miyoklonuslar ve eklampsiye benzer klinik tablo tanımlanmıştır.

2. 1. 12. Tedavi

Bugün için SSPE'nin kesin tedavisi mevcut değildir. Randomize olmayan bazı çalışmalarda uzun süreli tedavi verildiğinde bazı antiviral ajan ve immünomodülatör ajanların hayatta kalma süresini uzattığı bildirilmiştir. Bazı hastaların uzun süre spontan remisyona girmeleri ve SSPE'li hastaların değişik doğal seyirlere sahip olması tedavinin başarısını tartışılır hale getirmiştir (65,80,81).

İsoprinozin (inosipleks): İsoprinozin kızamık virüsüne karşı vücudun immünolojik sisteminin aktivasyonunu sağlayan bir antiviral ajandır. İsoprinosin etkisini CD4+ lenfosit sayısını, interferon fonksiyonlarını, IL-1, IL-2 üretimini ve doğal öldürücü hücre fonksiyonlarını arttırarak gösterir. İsoprinozin'in SSPE'li hastaların tedavisinde etkinliği tartışmalıdır (82). Birkaç kontrolsüz çalışmada isoprinozinin hayatta kalma süresini uzattığı ve bazı hastalarda klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir (83, 84). Nunes ve ark. (85), valproik aside dirençli miyoklonusların kontrolünde triheksifenidil ve isoprinozin kombinasyonunun iyi sonuçlar verdiğini gözlemişlerdir. İsoprinozin, 100 mg/kg/gün dozunda kullanılır ve önemli yan etkisi yoktur. Bununla birlikte hiperürisemi ve böbrek taşlarına yol açabildiğinden serum ürik asit seviyeleri izlenmelidir (49). İsoprinozin tedavisine rağmen sıklıkla relapslar görülmekte ve hastalar remisyona girdikten sonra bile uzun süre ilaca devam edilmesi önerilmektedir.

İnterferon alfa: SSPE'de rölaps ve doğal remisyonların patofizyolojisi bilinmemekle birlikte virüsün replikasyonu ile vücudun immün yanıt arasındaki dengenin belirleyici olabileceği düşünülmektedir (29). 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. (86) 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. 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 (87, 88). Gökçil ve ark. (3) bazıları isoprinozin almış bazıları almamış tümü interferon alfa almış olan 53 hastayı gözden geçirmişler ve 30 (%59) hastada iyileşme veya anlamlı stabilizasyon gözlemişlerdir (3). Aynı zamanda yetişkin SSPE hastalarında oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombinasyon ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı kızamık antikoları, renal ve hepatik fonksiyonlar tedavi boyunca takip edilmelidir. Tedavi BOS'tan

kızamık antikörlerinin kaybolması ile sonlandırılır. Sistemik (subkutan) interferon alfa ile birlikte 5.000.000 ünite/gün intratekal interferon alfa eş zamanlı olarak verilerek lenfoid glandüler kızamık virüslerinin periferik rezervuarları tedavi edilebilir. İnterferon alfanın yan etkileri ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjitir. Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme olması durumunda tedavi geçici olarak durdurulur. Her ne kadar intraventriküler interferon alfa ve oral isoprinozin ile tedavi edilen hastaların çoğunda ciddi düzeyde yan etkiler olmamışsa da uzun sürede tekrarlanan tedaviler alt ve üst motor nöron toksisitesi, interferon alfanın indüklediği ensefalopati ve menenjit görülebilir (89).

Ribavirin: Antiviral bir ilaç olan ribavirin SSPE'nin hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur. Günümüzde bu ilaç SSPE hastalarında kullanılmaktadır. Tomoda ve ark. (4) tedaviye yanıtız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventriküler interferon alfa ile kombine intravenöz ribavirin kullanmıştıır. Her iki hastada da ileri progresyon olmadığı gözlenmiştir. Bir hastada kombine tedavi başlanmasından sonraki 3 ayda disfaji, idrar inkontinansı ve hipertonsitenin gerildiği görülmüştür. Hosoya ve ark. (90) benzer şekilde ribavirin ve intraventriküler interferon alfayı yüksek dozda kullanmışlar ve benzer yanıt almışlar.

SSPE tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar:

Amantidine virüsün replikasyonu imkanı 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 (91). H2 reseptör antagonisti olan cimetidine SSPE'nin tedavisinde kullanılmış, Anlar ve ark. (92) iki aylık çalışma periyodunda cimetidine ile tedavi edilen 7 hastada kötüleşme gözlemezken, plasebo grubundaki 7 hastada anlamlı derecede kötüleşme gözlemiştirlerdir. Farklı yayınlarda interferon beta ve inosipleks, intravenöz immünglobülin, plazmaferezis ve kortikosteroidlerle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir (93,94). Bugün için SSPE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolu mevcut değildir. İsooprinozin, alfa veya beta interferon ve İVİG tercih edilen yaklaşımlardır.

Semptomatik Tedavi:

İyi bir genel hasta bakımı SSPE'nin tedavisinde çok önemli yere sahiptir.

Karbamazepin ve klonazepam gibi antikonvülsanlar myoklonusların kontrolünde etkilidir. Eğer spastisite belirgin ise ve hastanın bakımını etkiliyorsa, baklofen ve diğer spazm çözücüler kullanılabilir.

2. 1. 13. Prognoz

SSPE, ilerleyici bir hastalıktır ve ölüm genellikle 1-3 yıl içerisinde meydana gelir. Klasik formdan ayrı, çok yavaş progresif kronik form, haftalar içerisinde ölüme yol açan fulminan form, remisyon ve relapslarla giden formlar gözlenebilmektedir. Akut fulminan SSPE’de hasta hızlı kötüleşerek tanıdan sonraki üç ay içerisinde ölüm ya da ölüme yakın klinik tablo görülür. Risk ve ark. (65) yaklaşık %10 hastada fulminan seyir tesbit etmişlerdir. Hızlı seyreden SSPE vakalarında hastalığın farklı evreleri tanımlanmayabilir. Akut fulminan gidişe yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Çok erken dönemde kızamık enfeksiyonu geçirmek, viral virulans, bozulmuş konak defans mekanizmaları ve eşlik eden diğer viral enfeksiyonlar gibi faktörlerin hastalığın fulminan seyretmesinden sorumlu olabileceği bildirilmiştir (95–97). SSPE’de %5 oranında spontan uzun süreli iyileşme görülebilir. Santoshkumar ve ark. (81) yaklaşık 17 ayda progresif nörolojik kötüleşme gösteren, tamamiyle yatağa bağımlı, kendi bakımını yapamayacak duruma gelen bir kadın SSPE hastası rapor etmişlerdir. Grunewald ve ark. (80) yaklaşık 25 yıl remisyonunda kalan bir kadın hastayı rapor etmişlerdir. Remisyon hastalığın herhangi bir döneminde meydana gelebilir ve relaps olmadan önce remisyon süresi değişik uzunlukta seyreder. Santoshkumar ve ark. (81) SSPE’de hayatta kalma süresi ve spontan remisyonun tahmininde bazı faktörlere dikkat çekmişlerdir. 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 iyiyeye gidişin habercisi görünmektedir. Ancak bu gözlemlerin doğrulanması için daha ileri araştırmalar gerekmekte ve bugün için SSPE’de spontan düzelmenin nasıl oluştuğu bilinmemektedir.

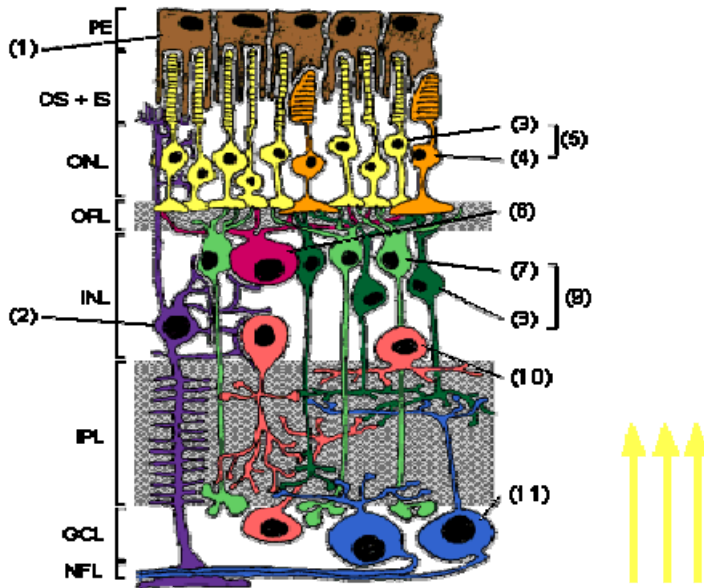
2. 2. RETİNANIN YAPISI VE FİZYOLOJİSİ

Retina, koni ve basil adı verilen fotoreseptörlerle, bipolar hücre, gangliyon hücresi, horizontal hücre ve amakrin hücre diye sınıflandırılan 4 tip nöronu içeren, 10 katmandan oluşan sinirsel bir zardır (Şekil 1). Retinanın dış tabakalarına yakın özelleşmiş nöronlar olan koni ve basil hücreleri bipolar hücrelerle sinaps yapar; bipolar hücreler de gangliyon hücreleri ile sinaps yapar. Retinanın nöral elemanları Müller hücreleri olarak da bilinen glial hücrelerle birbirlerine bağlanırlar. Gözün retina tabakasındaki gangliyon hücrelerinin uzantıları bir araya gelerek optik siniri oluştururlar. Retinanın nazal ve temporal yarısından gelen görsel impulsları taşıyan optik sinir telleri sella tursika bölgesine kadar gelir. Burada, her iki gözün nazal retinasından gelen lifler çaprazlaşıp karşıya geçer. Çaprazlaşan sinir tellerinin oluşturduğu yapıya optik kiyazma denir. Kiyazmadan sonra görme lifleri optik trakt adını alır. Optik trakttaki lifler – ışık refleksinin aferent telleri bir tarafa bırakılırsa – talamustaki genikulat lateral cisim adı çekirdekte sonlanır. Yani, retinadan başlayarak talamusa kadar kesintiye uğramadan uzanan görme yolları burada sinaps yapar ve optik radyasyon adını alarak temporal ve pariyetal lobların derinliklerinden geçip oksipital lobların iç yüzlerindeki primer görme korteksine (kalkarin korteks) ulaşır.

Retinadaki fotoreseptörler iki tip üst düzey özelleşmiş nöronları içerir: koni ve basiller. Basiller loş ışıkta (skotopik cevap) görme için gereklidir. Retinada 120 milyon basil mevcuttur. Koniler renk algılamasından sorumludurlar ve yeterli gün ışığında görme keskinliğini ayarlarlar (fotopik cevap). Retinada en yüksek konsantrasyon makulada olmak üzere 7 milyon koni bulunur. Basil ve koniler retinanın dış kenarını oluştururlar. Bunların dış segmentleri ışığa duyarlı pigmentleri içerir. Basillerdeki rodopsin adı verilen pigment, ışığa maruz kaldığında birkaç ara üründen geçerek renksiz A vitaminine kadar parçalanabilen, esas olarak ışığın abzorbsiyonundan sorumlu karotenoid grubu bir molekül olan retinal ve destek görevi yapan bir protein olan opsinden oluşur. Konilerdeki pigmentler, henüz tam aydınlatılmamış olmakla beraber her biri uzun (566 nm), orta (543 nm) ve kısa (445 nm) dalga boylarına duyarlı fotopigmentlerdir. Fotoreseptörlerin dış ve iç segmentleri destekleyici fonksiyonları olan pigment epitel hücreleri ile çevrilmiştir.

Horizontal hücreler retina dış tabakasının internöronlarıdır. Bilgiyi fotoreseptörlerden alıp yatay olarak diğer fotoreseptör terminalleri üzerine feed-back etki şeklinde iletirler. Bipolar hücreler de bilgiyi fotoreseptörlerden alıp, iç pleksiform tabakada amakrin ve

gangliyon hücrelerine iletirler. İki farklı tipte bipolar hücre bulunmaktadır; depolarize ve hiperpolarize eden bipolar hücreler. Bu hücre tipleri, on (açık) ve off (kapalı) gangliyon hücreleri algılama alanlarının başlangıcını oluştururlar (98). Amakrin hücreler iç retinanın internöronlarıdır. Yatay sinapslarla diğer amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri ile ilişkiindedirler. Feed-back mekanizması ile de bipolar hücrelerin terminalleri ile bağlantıdadırlar. Fotoreseptörler ışığa hiperpolarizasyonla cevap verirler. Oluşan reseptör potansiyeli, reseptör gövdesinden uçtaki sinaptik bölüme voltajın elektriksel yayılması ile iletilir (elektrotonik ileti). Reseptör potansiyeli sinapslardan nörotransmitterlerin serbestleşmesini kontrol eder. Karanlıkta salınım fazla, tam aydınlık durumunda reseptör hiperpolarize olduğu zaman salınım azalır. Nörotransmitterler bipolar ve horizontal hücrelerde sinyaller yaratırlar. Bu sinyaller aksiyon potansiyelleri ile değil elektrotonik yayılma ile iletilirler. Basil ve konilerden salınan nörotransmitterler depolarize edici bipolarleri inhibe ederken, hiperpolarize edici bipolarlerde eksitasyon yaratırlar. Işığın hiperpolarizasyon etkisi basil ve konilerden nörotransmitter salınımını azaltır; böylece ışıkta nörotransmitterlerin bipolar depolarize edici hücreler üzerindeki inhibisyonu kalkarken, hiperpolarize edici bipolar hücreler inhibe olur. Horizontal hücreler koni ve basillerden serbestlenen nörotransmitterlere depolarize edici bipolar hücreler gibi cevap verir; yani ışıkla uyarılırlar. Bununla birlikte yatay olarak diğer bipolar hücreleri ve fotoreseptörleri inhibe ederler. Bu nedenle horizontal hücreler dış retinanın yatay inhibitör yolunu oluştururlar. Gangliyon hücreleri bilgiyi lateral genikülat cisme aksiyon potansiyelleri ile taşırlar. Her bir gangliyon hücresi ışık uyarısına sadece belli bir retinal alanda karşılık verir. Bu alana “karşılıyıcı alan” adı verilir. Karşılıyıcı alanın merkezinin uyarımı “on” cevabını meydana getiriyorsa dış kısımlarının uyarısı “off ” yanıtına neden olur. Bu merkezi-çevresel rakip düzen, merkezi görsel sistemin başlangıçtaki kodlayıcı basamaklarını oluşturur.



Şekil 1 Retinanın katmanları; retinal pigment epiteli (PE, 1), Müller hücreleri (2), fotoreseptörler (5): Rodlar (basiller) (3) ve koniler (4), horizontal hücreler (6), bipolar hücreler (9): Basil (7) ve koni bipolar hücreleri (8), amakrin hücreleri (10), gangliyon hücreleri (11). OS, IS: Rod ve koni tabakası, ONL: Dış nükleer tabaka, OPL: Dış pleksiform tabaka, INL: İç nükleer tabaka, IPL: İç pleksiform tabaka, GCL: Gangliyon hücre tabakası, NFL: Nörofibriller tabaka.

2. 3. UYARILMIŞ POTANSİYELLER

Uyarılmış potansiyeller, uyarılabilen dokularda çeşitli uyarılarla ortaya çıkan, ekstrasellüler yapıardan türetilen elektriksel sinyaller olarak da tanımlanabilir. Bu potansiyellerin ölçülmesi insan sinir sisteminde normal veya patolojik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan zararsız bir yöntemdir. Ölçüm için senkronize bir uyarıyla önemli bir miktarda nöron uyarılması gereklidir. Uyarma olayında uyarılan hücrelerde ekstrasellüler volümden (+) iyonlarının içe net akımı doğar, böylece elektriksel çift kutup oluşur. Uyarı pratikte kayıpsız olarak uyarılabilen membranlar üzerinden iletilir. Korteksin komplike geometrisi, nöronal elemanların çokluğu ile uyarıcı ve inhibe edici çalışma sistemleri ve bilgilerin çok boyutlu yayılımı, kortikal iletilebilen uyarılmış potansiyellerin oluşumunu belirler. Potansiyel akımındaki belirleyici jeneratörler post-sinaptik potansiyeller olup, aksiyon potansiyellerinin görevi yoktur (99).

Uyarılmış potansiyeller belli sinir yollarına tekrarlanan uyarıların, o sinir yollarında iletilebilmesini yansıtmaktadır. Uyarı alanı ile korteks arasında afferent yolda zaman olarak belirli bir başlangıçtan sonra farklı yerler üzerinden iletilebilirler. Uyarının senkronizasyonu ve

uyarılan elemanların sayısı cevabın amplitüdünde rol oynar. Uyarımın iletilmesindeki bozukluklar, latans uzaması, amplitüt azalmasına yol açan gecikmeler ve desenkronizasyon defektleri ile ortaya çıkarlar. Elde edilen eğrilerin stimulus sonrası latans zamanları ve amplitütlerinin patolojik değişikliklere bağlı olarak farklılaşması ile tanıya gidilir. Uyarılmış potansiyellerin değerlendirilmesinde uyarım sonrası gecikmeler kısa, orta ve uzun olarak tanımlanır. Kısa latanslı uyarılmış potansiyeller ya beyin sapından kaynaklanmaktadır ya da sinir uyarımıyla gerçekleşir. Orta ya da uzun latanslı uyarılmış potansiyeller ise genel olarak kortikal orijinlidir.

Uyarılmış potansiyeller üç şekilde uygulanabilir; görsel uyarılmış potansiyeller (VEP-visually evoked potentials), beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP-brain stem auditory evoked potentials) ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyeller (SSEP-somatosensory evoked potentials). SSEP, dorsal spinal kolonun ve duyuşal korteksin bütünlüğünü değerlendirmede yardımcıdır; BAEP ise 8. kranial sinir ve ponsun üzerindeki işitme yollarının bütünlüğünü değerlendirmede faydalıdır.

2. 3. 1. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)

Görsel uyarılmış potansiyeller (Visually evoked potentials -VEP), görsel uyarılmış kortikal potansiyeller (visually evoked cortical potentials-VECP), görsel uyarılmış yanıt (visually evoked response-VER) aynı anlamda kullanılan tanımlardır. 1982 uyarılmış potansiyeller kongresinde VEP daha çok taraftar bulmuştur (103).

Optik uyarılar sağlam uyanık insanda duyuşal algılamalara neden olur. Nörofizyolojik olarak ilk kez 1934'de Adrian ve Matthews ışık uyarımlar uygulandıktan sonra oksipital EEG'de eşit frekansta potansiyel değişimler olduğunu göstermişlerdir (99).

VEP, görme yollarının gözden başlayarak beyine kadar olan mesafedeki olayların görsel uyarı verilerek incelenmesi esasına dayalı bir yöntemdir. VEP testi; flaş şeklinde ışık yakıp-söndürme şeklinde oksipital korteksin görme fonksiyonuna verdiği cevabın ölçülmesi ilkesine dayanır. Yüzey elektrodlarının kullanımında kafa derisi alkolle temizlenerek yağ ve ölü deri dokusundan arındırılır. Elektrod direncini düşürmek için jel kullanılır. Aktif elektrot orta hatta, protuberencia oksipitalisin 2-3 cm üzerine konur. İnaktif elektrot mastoid, kulak veya alına konur. Aktif elektrot nöral sinyalleri ve çevre parazitleri, inaktif elektrod ise nöral potansiyeller haricindeki tüm potansiyelleri toplar. Bu iki elektrod arasındaki fark yalnızca

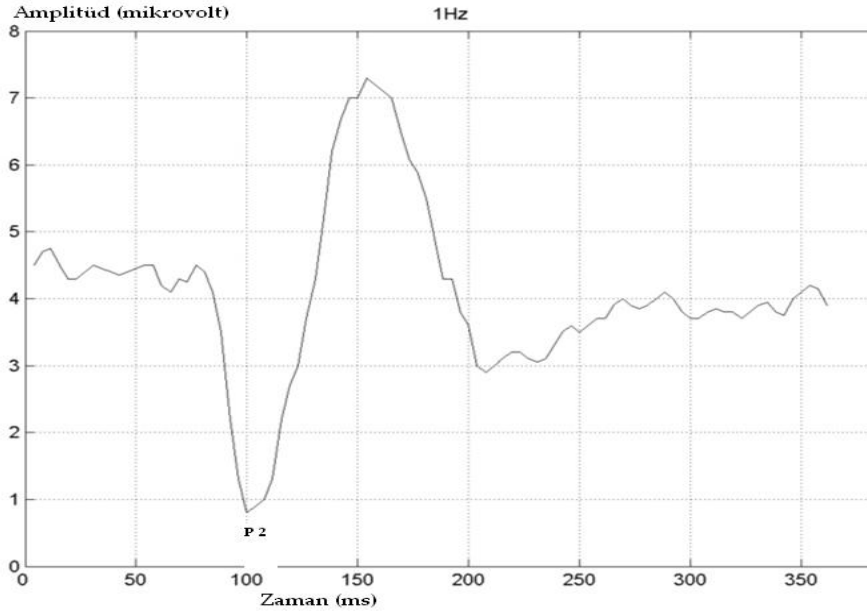
okspital korteksin belirli bölgesinin nöral aktivitesini yansıtır. En iyi referans elektrot yeri retinaya olan uzaklığın makul ölçülerde olması nedeniyle kulak memesidir. Flaş uyarım kullanıldığında VEP'in normal olması için ise retinanın ışığa duyarlı olması, optik sinirden okspital kortekse kadar iletim hızının normal olması, kortikal görme merkezinin ve yüksek merkezlerle bağlantısının normal olması gerekmektedir (103, 104). Elektrotların kaydettiği dalgaların latansı ve amplitüdü ölçülür, bu dalgalar sade ve basittir. Latans, uyarı verildiği andan dalganın pik yaptığı ana kadar geçen zamandır. Amplitüd, izoelektrik hat ile dalganın tepe noktası arasındaki değerdir. Birimler, latanslar için ms, amplitüdü için ise μV cinsindedir.

VEP aracılığıyla verilen ardışık sinyallerle yapılan kayıtlar sonucu görme sisteminin herhangi bir bölgesindeki patolojiyi ortaya çıkarılır. Flaş VEP çocuk yaş grubuna uyumluluğu nedeniyle diğer VEP tekniklerine tercih edilir. Flaş VEP göze karanlık ortamda 15-40 dakika arasında sinyal gönderilerek yapılır. Retinada ışık uyarımı ile provoke olan potansiyel, optik sinir, kiyazma ve optik traktus yolu ile korpus genikulat lateral cisme gelir. Buradan kaynaklanan genikulokalkınarius lifleri, optik radyasyon içinde primer görme korteksinde sonlanır (Alan 17). Buradan da sekonder (Alan 18) ve tersiyer (Alan 19) görme korteksine bağlantı sağlanır. VEP'in amacı retinokortikal iletimi ve görme korteksindeki aktiviteyi de kapsayan yüksek afferent görme merkezlerinin durumunu bildirir verileri elde etmektir (99).

Ölçülen P2 amplitüdülerinde her iki göz arasında %50-60 oranında fark varsa önemlidir. Tek taraflı P2 latansının uzaması optik kiazmanın anterior bölgesindeki patolojiyi gösterir (Şekil 4). İki taraflı P2 latans gecikmesi her iki gözde patoloji olduğunu gösterir (posterior veya anterior optik kiazmada) (105). VEP gangliyon hücreleri ile okspital korteks arasındaki görme yolları bozukluklarının tanısında kullanılmaktadır. Optik sinir liflerinde iletimin bozulduğu durumlar, lateral genikulat cisim patolojilerinde, optik radyasyo ve okspital korteks bozukluklarında ve düzeltilmemiş refraksiyon kusurlarında VEP'den elde edilen cevaplarda amplitüd ve latansda çeşitli değişiklikler oluşarak tanıya götürücü olmaktadır (106).

Akut optik nöritte, reversal (tekrarlayan) VEP'te P2 amplitüdün düşük çıkması görmenin etkilendiğini gösterir. Akut dönemi takiben VEP'te bir miktar düzelme olur ama görme fonksiyonu tam olmadığı sürece VEP'te bozukluk devam eder. Optik nöritte değişken paternli VEP %100 anormaldir. Daha klinik bulgular ortaya çıkmadan VEP'te anormallik gösterilebilir. Reversal paternli VEP demyelizan hastalıklarda yüksek sensitiviteye

sahipken, multipl sklerozda spesifik değildir. Nadir vakalarda VEP normal olmasına karşın kortikal görme kaybı saptanır, çünkü oksipital lobta lokalize olan 17., 18. ve 19. alanlarda destrüksiyon vardır (105).



Şekil 4: Bir VEP örneğinde P2 latansı

2. 3. 2. Beyin sapı işitsel potansiyelleri (BAEP)

İşitsel klik uyarana yanıt olarak saçlı deriden ilk 8-10 ms'de elde edilen erken latanslı potansiyellere beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP) denir. Bunlar beyin sapındaki işitsel yapıların aktivasyonundan elde edilirler ve özellikle nörolojik ve odyolojik problemlerde son 20 yıldır geniş bir klinik uygulama alanı bulmuştur.

Kayıtlar verteksin ortasından (Cz) ve mastoid çıkıntılara (veya kulak memesine) konulan yüzeyel elektrodlarla yapılır. Her kulak için 2 kez olmak üzere en az 1000 stimulus verilir ve elde edilen potansiyellerin (sinyal 500.000-1.000.000 kez büyütülür) tekrarlanabilirliğini göstermek için üst üste kayıt şekli kullanılır. İlk 10 ms içinde Romen rakamı ile gösterilen 7 potansiyel saptanır. I den V'e kadar olan dalgalar hemen hemen herkeste saptanmasına karşın IV ve VII. dalgalar sadece %43-84 oranında saptanır (Şekil 5). IV ve V. dalgalar BAEP in en belirgin komponentleridir. (107)

Deneysel klinikopatolojik çalışmalar I. dalganın işitme sinirinden, II. dalganın koklear nukleustan , III. dalganın superior oliver kompleksten, IV. dalganın lateral lemniskus ve

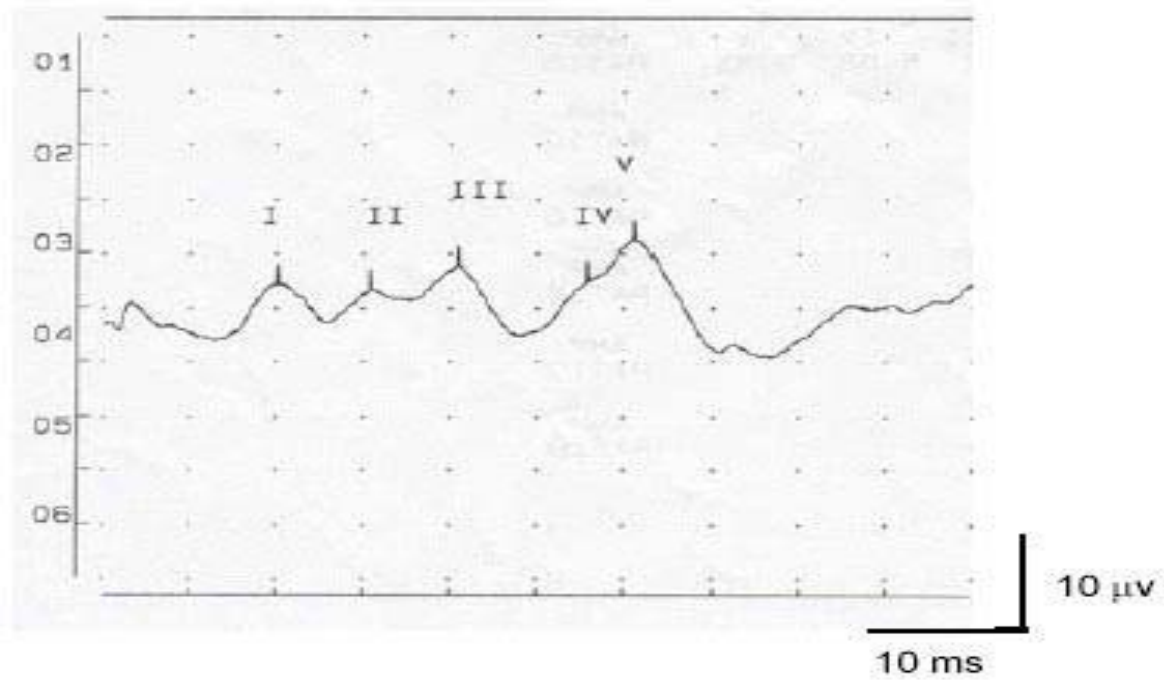
nukleusundan, V. dalganın inferior kollikulustan kaynaklandığını göstermiştir. BAEP komponentlerinin çeşitli jeneratörlerden gelen potansiyellerin üst üste binmesinden oluştuğu düşünülmektedir. Sinaptik fonksiyonu aksonal iletme göre daha fazla etkileyen hipotansiyon, anestezi ve anoksiye oldukça dirençli olduğu için BAEP potansiyellerinin daha çok traktuslardan kaynaklandığı kabul edilmektedir. (108).

BAEP; II, IV, VI. dalgalar belirgin olmadıkları için I., III ve V. dalgalar dikkate alınarak klinik değerlendirilmesi yapılır. BAEP komponentlerinin absolut latansları birçok faktörden etkilendiği için nörolojik uygulamada çok faydalı değildir. Diğer yandan interpeak latans (IPL) daha sabittir ve santral iletimi gösterir. Hipotermi ve beyin immatüritesi dışında anormal IPL uzaması santral işitsel iletimin disfonksiyonunu gösterir. I-III IPL proksimal 8. sinir ve beyin sapı işitsel yolların daha kaudal segmentteki iletimini gösterir. Aksine III-V IPL santral işitsel yolların mezensefalon bölümünün ve ponstaki iletimin bir ölçümüdür. I-V intervali beyin sapı boyunca total santral iletimi yansıtır. Latans anormallikleri, absolut latans ve IPL ın ortalamasına 3 SD eklenerek (%99 güvenirlilik sınırı) bulunmaktadır. I. ve V. dalga amplitüd ölçümleri en pozitif kısımdan takip eden en negatif noktaya kadar ölçülür. Bireyler arası farklılıktan dolayı absolut amplitüd değerleri klinik olarak önemli değildir (108).

En önemli noktalardan birisi I. dalgayı belirlemektir. Çünkü beyin sapı işitsel yollarındaki santral iletim, bu dalganın tepesinden itibaren değerlendirilir. I. dalga işitme sinirinin ekstraaksiyal kısımdan çıktığı için periferik işitsel yapıların lezyonları I. dalgayı ve sonraki BAEP komponentlerini etkiler. Ayrıca normal latanslı I. dalga ve bundan sonraki BAEP komponentlerinin anormalliği santral tutuluşu gösterir.

Aşağıdaki durumlarda BAEP'lerin anormal olduğu kabul edilmelidir.

1. İşitme kaybı ile açıklanamayan I den V'e kadar dalgaların yokluğu
2. I., II. veya III. dalgadan sonraki dalgaların kaybı
3. Özellikle diğer anormallikler ile birlikte olan V/I amplitüd oranında belirgin düşme
4. I-III, III-V ve I-V tepeler arası latansların uzaması. I-III veya III-V IPL bazen I-V intervali normal olduğunda bile anormal olabilir.
5. Orta ve iç kulak disfonksiyonu olmayan durumlarda kulaklar arası I-III, III-V ve I-V IPL farklılığı.



Şekil 5: Bir BAEP örneğinde I, II, III, IV ve V. dalgalar

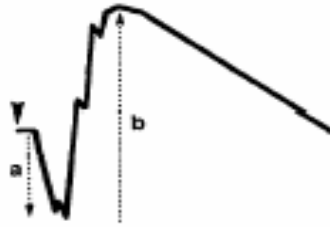
2. 4 ELEKTRORETİNOGRAFI

Görsel uyarıya cevap olarak retina tarafından oluşturulan elektriksel potansiyellerdir. ERG'ler ilk defa Holmgren tarafından direkt olarak gözden 1865 yılında kaydedilmiştir; ancak klinikte ERG'lerin rutin kullanımı, güvenilir diferansiyel yükselticiler ve güvenli kontak lenslerin 1950'lerde gelişimine kadar gerçekleşmemiştir (100). Üç tip ERG mevcuttur, flaş ERG, fokal ERG ve pattern ERG. Flaş ERG, ganglion hücrelerine kadar post sinaptik retina patolojilerini ortaya çıkarır ve dış retinal tabakaların entegrasyonunu değerlendirir. Retinal cevap farklı retinal tabakalardan kaynaklanan dalgaların toplamıdır. Klinikte ERG, normal karanlığa adapte gözde erken reseptör potansiyelinden sonra değişik retinal elemanlarca üretilen başlıca 3 komponentten oluşur;

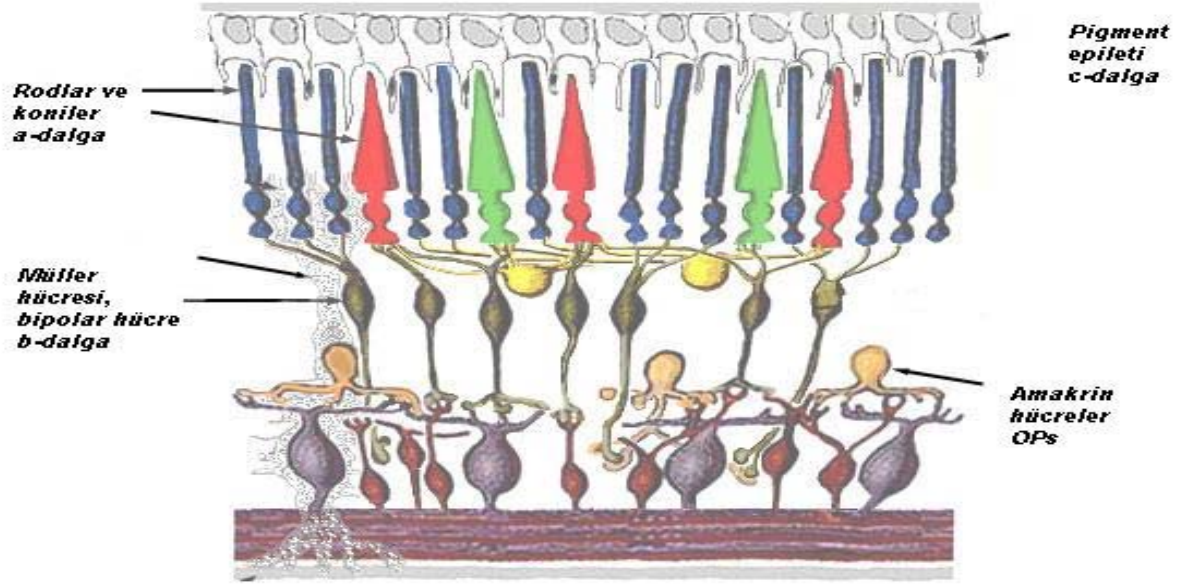
- 1) Geç reseptör potansiyeli (a-dalgası),
- 2) Müller hücre potansiyelleri (b-dalgası),
- 3) İç retinal potansiyeller (osillatuvar dalgalar).

Normal ERG dalga paterni, verilen görsel uyarana karşı gelişen negatif ve pozitif dalgalardan oluşur (Şekil 2). Negatif “a” dalgası fotoreseptör potansiyelinin çıkan fazıyla oluşur. Büyük “b” dalgası Müller hücrelerinde meydana gelir ve glial hücrelerdeki K^+ aracılı akımlarla alakalıdır. Müller hücre yanıtı, depolarize olan bipolar hücrelerin aktivitesini yansıtır. Osillatuvar potansiyeller b- dalgasının çıkan fazında görülen dalga çıkıntılarıdır ve iç pleksiform tabakadan kaynaklanır. Klinikte çok önemi olmayan c-dalgası ise pigment epitel hücrelerince oluşturulur ve b- dalgasını takiben izlenir (Şekil 3) (101, 102).

Klinikte flaş ERG’ler retinis pigmentosa, konjenital akromatopsi, konjenital gece körlüğü ve santral retinal arter oklüzyonu tanısında faydalıdır. Fokal ERG makulopatileri saptar ve pattern ERG de gangliyon hücre bozukluklarını gösterir.



Şekil 2: ERG'nin negatif a ve pozitif b dalgası



Şekil 3: ERG major komponentlerinin retinal dokudaki orjinleri

3. MATERYAL VE METOD

Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Ana Bilim Dalına başvuran ve SSPE tanısı almış hastalar üç yıl (2004-2006) içinde incelendi. Harran Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmaya alınan hastaların 19'u (%63.33) erkek, 11'i (%36.66) kız idi. Hastaların, tanı yaşı, cinsiyeti, tanı esnasındaki klinik evreleri belirlendi. Hastalığın evrelendirilmesi için Gascon tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. (87).

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 yürümei 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).

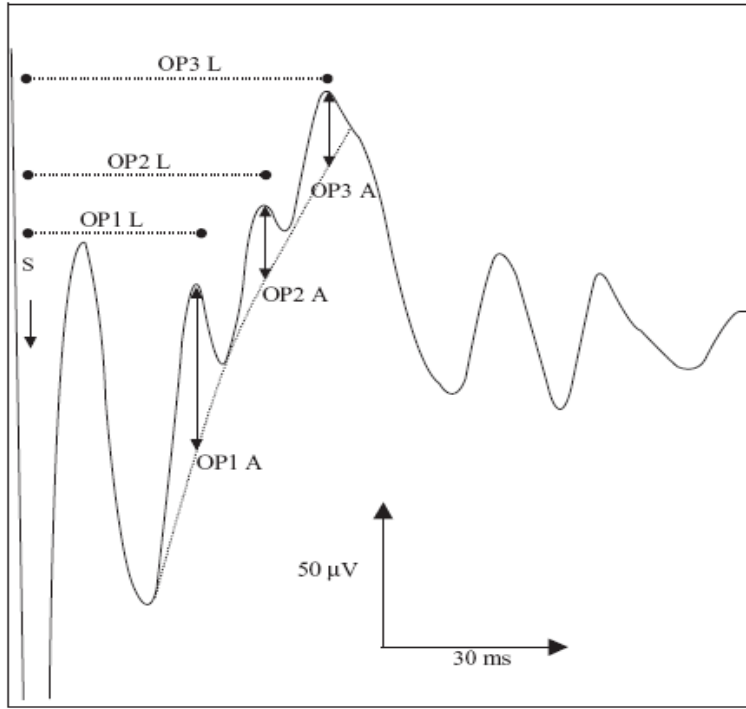
Evre IIIB: Spontan konuşmanın kaybı, anlama yeteneğinin azalması/yok olması, körlük. Miyoklonik spazmlar. Yatağa bağımlılık. Disfaji. EEG'de zemin aktivitesini delta dalgalarının oluşturması. Başka anormal hareketler: kore, balismus.

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

Hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, 30 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen bireyler hasta ve kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Elektrofizyolojik çalışma öncesi ve sonrası hasta grubun gözdibi incelemesi yapıldı. Hasta grubun da beyin MRG bulguları incelendi. Ebeveynelerinden izin alınan heriki grubun VEP, BAEP ve ERG kayıtları yapıldı. Kayıtlar Nihon Kohden marka EMG cihazı ile yapıldı.

3. 2. Elektoretinografi

Her bir olguya, skotopik ERG için, modifiye ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision) protokolüne uygun bir şekilde unipolar korneal elektrotlar ile uygulandı (112). Skotopik ERG kaydından önce tüm olguların gözleri %1 tropikamid ile dilate edildi. Ardından karanlık ve sakin bir odada 30 dakika karanlık alan adaptasyonu sağlandı. Topikal korneal anestezi için proparacain hidroklorid uygulanmasını takiben unipolar korneal lens elektrodu sağ göze yerleştirildi. Toprak elektrot ise bileğe takıldı. Referans elektrotlar lateral kantustan 1 cm uzakta temporal bölgeye yerleştirildi. Işık stimülasyonu led-Goggles ile verildi. ERG'nin osilatuvar potansiyelleri Nihon Kohden marka EMG sistem kullanılarak kaydedildi. Filtre seti high-cut 300 Hz, low-cut olarak ayarlandı. Osilatuvar potansiyellerin amplitüdüleri Segava metodu ile, osilatuvar potansiyel dalgasının taban çizgisinden dalga'nın tepe noktasına kadar olan yükseklik olarak ölçüldü (110). Osilatuvar potansiyellerin latansları, uyarının başlangıcından osilatuvar potansiyel dalgasının piki arasındaki süre olarak ölçüldü (Şekil 6) (111). Her öge için 20 ardışık stimulus ortalaması alındı. Sağlıklı kontrol grubu ile hasta grup değerleri karşılaştırıldı.



Şekil 6: Osilatuar potansiyellerin amplitüd ve latanslarının ölçüm metodu

3.3. Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP)

Olgular, karanlık bir odada, sedye üzerine yatar pozisyona alındı. Gümüş elektrot ile aktif elektrot, uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanılarak, ayrı ayrı oksipital bölgeye yerleştirdi (O1, O2). Referans elektrot ön frontal (Fz) bölgeye yerleştirildi. İmpedans elektrotlar 5 kiloohm'dan düşük tutmak için bu bölgeler sıvı temizleyici jel ile silindi. High-cut, low-cut 100 Hz-1 Hz olarak ayarlandı. Analiz zamanı 300 ms olarak belirlendi. Stimulatör cihaza bağlı Led-Goggles ile yapıldı. Kayıtlar Nihon-kohden EMG cihazı ile yapıldı. Kaydedilen P2 dalgasının amplitüdü cinsinden dalganın tabanından tepe noktasına kadar olan mesafe olarak ölçüldü. P2 dalgasının latansı uyarının başlangıcından dalganın oluşumuna kadar geçen süre olarak belirlendi.

3.4. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BAEP)

BAEP, Nihon-kohden marka EMG cihazı ile geniş yüzeyli muayene masasına yatar pozisyonda kayıtları yapıldı. Aktif ve referans elektrotların yerleştirileceği Az ve Cz noktaları uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi kullanılarak belirlendi. Bu noktalar

empedansları 5 kiloohm altında olması için sıvı temizleyici jel ile silindi. Gümüş disk elektrotlar Cz'ye referans, kulaklara (A1, A2) aktif ve toprak elektrot bileğe "Ten 20 EEG pastası" ile yapıştırıldı. Her bir kulağa ayrı ayrı 105 dB alternan klik uyarım, karşı kulağa -40 dB maskeleyici beyaz gürültü uygulanarak monoaural kayıtlama yapıldı. Her kayıt sırasında klik uyarım verilen tarafın aktif elektroduyla referans elektrodu eşleştirildi. Analiz süresi 10 ms klik stimulus süresi 0.1 ms, filtre bandı genişliği 200-2000 Hz arasında tutuldu. Her bir kulağa 800 uyarı verilerek BAEP kayıtlarından I., III., ve V. Dalga latansları ile I-III, III-V, I-V interpike latansları belirlendi.

3.6. İstatistik

Kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel analiz student t ve χ^2 testi ile yapıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veriler Windows ile uyumlu SPSS 11.5 paket programı kullanılarak değerlendirildi

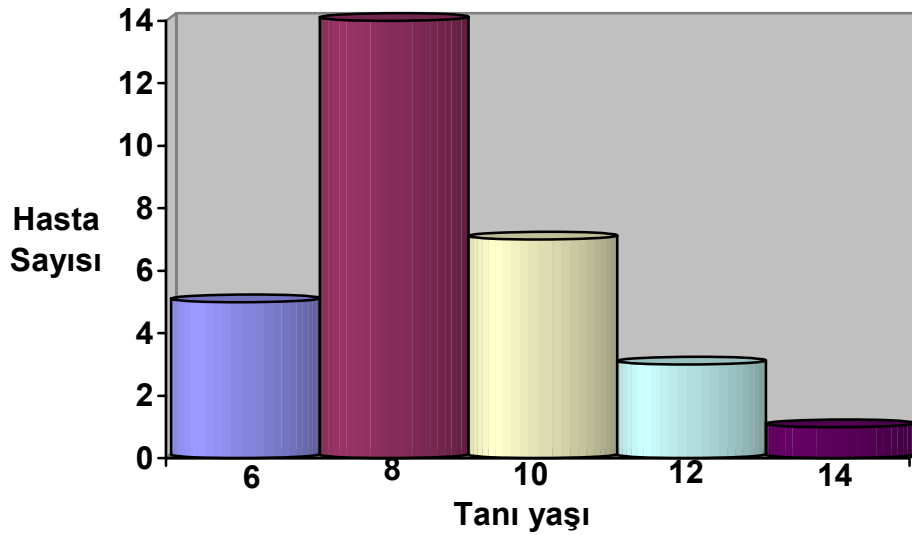
4. BULGULAR

Hasta grubun tanı yaşı grafiği Grafik 1’de gösterilmiştir. Hasta grubun ortalama tanı yaşı 8.3 ± 2.1 (yaş sınırları 5 –14 yaş) yıl, kızların ortalama tanı yaşı 8.5 ± 1.9 (yaş sınırları 6–12 yaş) yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı 8.2 ± 2.3 (yaş sınırları 5 –14 yaş) yıldır. Hasta grubun da ortalama tanı yaşları bakımından cinsler arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.682$). Kontrol grubu ve yaş grafiği Grafik 2’de gösterilmiştir. Kontrol grubun yaş ortalaması 8.2 ± 2.2 idi. Yaş ortalaması bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur ($p=0.858$). En sık tanı yaşı 8 yaş idi. Tablo 1’de hasta ve kontrol grubun demografik özellikleri görülmektedir.

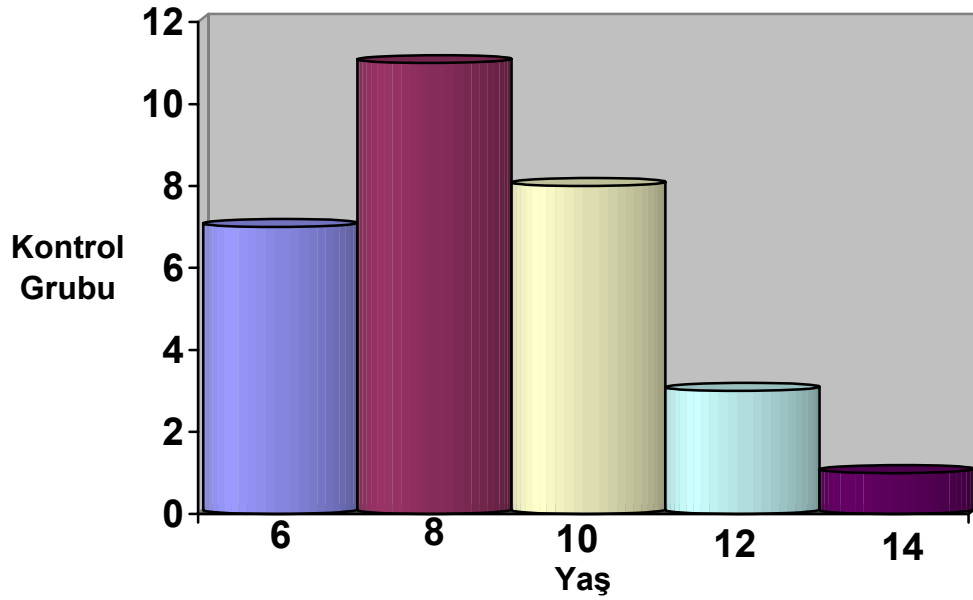
Tablo 1: Hasta ve kontrol grubun demografik özellikleri

Karakteristikler	Hasta grubu (n=30) (Ortalama±SS)	Kontrol grubu (n=30) (Ortalama±SS)	P
Yaş	8.3±2.1	8.2±2.2	$P=0.858$
Cins (E/K)	19/11	19/11	$P=1.0$

SS: Standart Sapma



Grafik 1: Hasta sayısı ile tanı yaşı

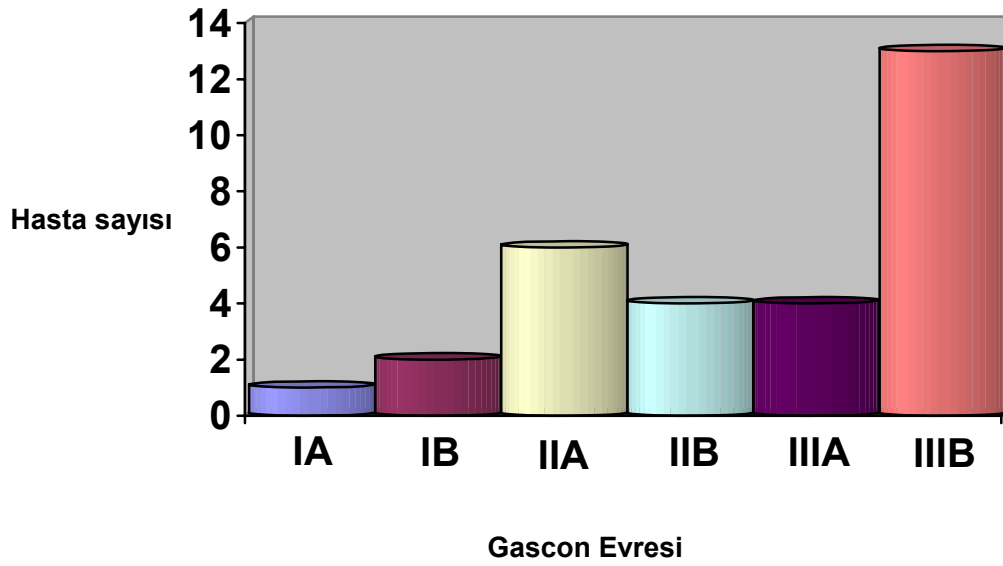


Grafik 2: Kontrol grubu sayısı ve yaş grafiği

Hasta grubu Gascon evreleme sistemi ile evrelendirilmesi Grafik 3 ve Tablo 2’de gösterilmiştir. Hastaların 1’i Evre IA’da, 2’si Evre IB’de, 6’sı Evre IIA’da, 4’ü Evre IIB’de, 4’ü Evre IIIA’de ve 13’ü Evre IIIB deydi. Hastaların 3’ü Evre I, 10’u evre II ve 17’si Evre III’teydi

Tablo 2: Hasta sayısı ve Gascon evresi

Evre	Evre IA	Evre IB	Evre IIA	Evre IIB	Evre IIIA	Evre IIIB
Hasta sayısı	1	2	6	4	4	13



Grafik 3: Hasta sayısı ve Gascon evreleri grafiği

Hasta grubun beyin MRG bulguları tablo 3'te gösterilmiştir. Hasta grubun da 15 hastada beyin MRG bulguları normal, 15 hastada ise normal değildi. MRG bulguları anormal olanların, 10'unda kortiko-subkortikal tutulum, 2'inde periventriküler tutulum, 2'inde atrofi ve 1'inde bazal gangliyon tutulumu mevcuttu. Evre IA ve IB olan hastalarında MRG bulguları normal. MRG bulguları normal olmayan hastaların, 2'i Evre IIA'da, 3'ü Evre IIB'de, 1'i Evre IIIA'da ve 9'ü Evre IIIB'deydi.

Tablo 3: Hasta grubun beyin MRG bulguları

Beyin MRG bulguları	Klinik Evre (Gascon Sınıflaması)						Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Vaka sayısı (n)	1	2	6	4	4	13	30
Normal	1	2	4	1	3	4	15
Kortiko-subkortikal tutulum	0	0	2	3	0	5	10
Periventriküler tutulum	0	0	0	0	0	2	2
Atrofi	0	0	0	0	1	1	2
Bazal gangliyon tutulumu	0	0	0	0	0	1	1

Hasta grubun da elektrofizyolojik çalışma öncesi göz dibi incelenen 30 hastanın 8'inde (%26.6) optik atrofi bulguları saptandı. Optik atrofi hastaların 2'si kız, 6'si erkekti.

Hasta grubun sağ ve sol göz ERG değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Hasta grubun da, sağ ve sol gözde kaydedilen OP1, OP2 ve OP3 dalgalarının latans ve amplitüdüleri sağ ve sol göz arasında karşılaştırıldı. OP'lerinin amplitüd ve latansları bakımından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden hasta grubun da altmış gözün OP'lerinin latans ve amplitüd değerleri tek bir grupta toplandı.

Tablo 4: Hasta grubun sağ ve sol göz ERG değerleri

	Sağ göz (n=30 göz)	Sol göz (n=30 göz)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
OP1 dalga amplitüd (μ V)	5.3±2.7	5.6±3.0	0.645
OP1 dalga latansı (ms)	34.7±6.1	34.6±6.7	0.959
OP2 dalga amplitüd (μ V)	5.4±2.8	5.5±2.8	0.916
OP2 dalga latansı (ms)	40.8±5.9	40.9±6.0	0.954
OP3 dalga amplitüd (μ V)	4.8±2.3	5.2±2.5	0.565
OP3 dalga latansı (ms)	47.2±5.0	46.3±5.9	0.497

Kontrol grubun sağ ve sol göz ERG değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir. Kontrol grubun da, sağ ve sol gözde kaydedilen OP1, OP2 ve OP3 dalgalarının latans ve amplitüdüleri sağ ve sol göz arasında karşılaştırıldı. OP'lerinin amplitüd ve latansları bakımından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden altmış gözün OP'lerinin latans ve amplitüd değerleri tek grupta toplandı.

Tablo 5: Kontrol grubun sağ ve sol göz ERG değerleri

	Sağ göz (n=30 göz) Ortalama±SS	Sol göz (n=30 göz)	P
OP1 dalga amplitüd (µV)	8.1±2.4	7.6±1.8	0.338
OP1 dalga latansı (ms)	30.5±3.2	30.7±3.0	0.885
OP2 dalga amplitüd (µV)	7.6±1.5	7.5±1.5	0.863
OP2 dalga latansı (ms)	36.3±3.5	36.2±3.3	0.957
OP3 dalga amplitüd (µV)	7.9±2.5	7.4±1.3	0.329
OP3 dalga latansı (ms)	42.4±4.3	42.5±4.4	0.935

Hasta ve kontrol grubu ERG bulguları Tablo 6’da görülmektedir. ERG ile kaydedilen OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüd değerleri hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$). OP1, OP2 ve OP3 dalga latans değerleri hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı uzun saptandı ($p=0.0001$).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun ERG değerleri

	Hasta grubu (n=60 göz) (ortalama±SS)	Kontrol grubu (n=60 göz) (ortalama±SS)	P
OP1 dalga amplitüdü (µV)	5.5±2.8	7.9±2.1	<i>P=0.0001</i>
OP1 dalga latansı (ms)	34.7±6.4	30.6±3.0	<i>P=0.0001</i>
OP2 dalga amplitüdü (µV)	5.5±2.8	7.5±1.5	<i>P=0.0001</i>
OP2 dalga latansı (ms)	40.9±5.9	36.2±3.4	<i>P=0.0001</i>
OP3 dalga amplitüdü (µV)	5.0±2.4	7.7±2.0	<i>P=0.0001</i>
OP3 dalga latansı (ms)	46.8±5.4	42.5±4.3	<i>P=0.0001</i>

Hasta grubun sağ ve sol göz VEP değerleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Hasta grubun da sağ ve sol gözde kaydedilen P2 dalgasının latans ve amplitüdü sağ ve sol göz arasında karşılaştırıldı. P2 dalga amplitüd ve latansı bakımından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden altmış gözün P2 dalga latans ve amplitüd değerleri aynı grupta toplandı.

Tablo 7: Hasta grubun sağ ve sol göz VEP değerleri.

	Sağ göz (n=30 göz)	Sol göz (n=30 göz)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
P2 dalga amplitüdü (μ V)	17.2±10.3	17.1±10.5	0.956
P2 dalga latansı (ms)	140.7±30.0	141.6±31.0	0.904

Kontrol grubun sağ ve sol göz VEP değerleri Tablo 8’de gösterilmiştir. Kontrol grubun da sağ ve sol gözde kaydedilen P2 dalgasının latans ve amplitüdü sağ ve sol göz arasında karşılaştırıldı. P2 dalga amplitüd ve latansı bakımından sağ ve sol göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden altmış gözün P2 dalga latans ve amplitüd değerleri tek grupta toplandı.

Tablo 8: Kontrol grubun sağ ve sol göz VEP değerleri.

	Sağ göz (n=30 göz)	Sol göz (n=30 göz)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
P2 dalga amplitüdü (μ V)	25.0±8.7	26.2±8.7	0.598
P2 dalga latansı (ms)	114.4±9.3	115.1±7.8	0.755

Hasta ve kontrol grubu VEP bulguları Tablo 9’da görülmektedir. VEP kaydedilen P2 dalga latans değerleri hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı uzun saptandı ($p=0.0001$). P2 dalga amplitüd değerleri hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.0001$).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunun VEP sonuçları

	Hasta grubu(n=60 göz) (Ortalama±SS)	Kontrol grubu (n=60 göz) (Ortalama±SS)	P
P2 dalga amplitüdü (μ V)	17.1±10.3	25.6±8.7	<i>P=0.0001</i>
P2 dalga latansı (ms)	141.1±30.3	114.8±8.5	<i>P=0.0001</i>

Hasta grubun da en son yapılan göz dibi incelmesinde 30 hastanın 14’üne (%46.7) ulaşılamadı. Göz dibi incelenen 16 hastanın (% 53.3) 6’sında (% 37.5) göz dibi bulguları normal, 10 hastada göz dibi (% 62.5) bulguları anormal saptandı. Gözdibi bulguları anormal

olan hastaların 3'ünde (% 30) sadece optik atrofi, 2'sinde (% 20) sadece makula dejenerasyonu, 5'inde (% 50) hem optik atrofi hem de makula dejenerasyonu saptandı. İncelenen 16 hastanın 12'si ile iletişime geçilemediğinden görme değerlendirilemedi. Değerlendilebilen diğer 4 hastada ise obje fiksasyonu vardı.

Hasta grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir. Hasta grubun da sağ ve sol kulakta kaydedilen I., III. ve V. dalga latans ile I-III, III-V ve I-V IPL değerleri sağ ve sol kulak arasında karşılaştırıldı. I., III ve V. dalga latansı ile I-III, III-V ve I-V IPL'ı bakımından sağ ve sol kulak arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden altmış kulağın BAEP değerleri tek grupta toplandı.

Tablo 10: Hasta grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri

	Sağ kulak (n=30)	Sol kulak (n=30)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
I. dalga latansı (μV)	1.5±0.2	1.5±0.3	0.426
III. dalga latansı (μV)	3.7±0.4	3.7±0.4	0.838
V. dalga latansı (μV)	5.9±0.5	5.9±0.5	0.863
I-III intermik latansı (μV)	2.1±0.3	2.1±0.3	0.989
III-V intermik latansı (μV)	2.2±0.3	2.2±0.3	0.978
I-V intermik latansı (μV)	4.3±0.4	4.3±0.4	0.984

Kontrol grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri Tablo 11'de gösterilmiştir. Kontrol grubu için sağ ve sol kulakta kaydedilen I., III. ve V. dalga latans ile I-III, III-V ve I-V IPL değerleri sağ ve sol kulak arasında karşılaştırıldı. I., III ve V. Dalga latansı ile I-III, III-V ve I-V IPL'ı bakımından sağ ve sol kulak arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bu yüzden altmış kulağın BAEP değerleri tek grupta toplandı.

Tablo 11: Kontrol grubun sağ ve sol kulak BAEP değerleri

	Sağ kulak (n=30 kulak)	Sol kulak (n=30 kulak)	P
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	
I. dalga latansı (µV)	1.4±0.1	1.4±0.1	0.728
III. dalga latansı (µV)	3.5±0.3	3.5±0.3	0.909
V. dalga latansı (µV)	5.6±0.4	5.6±0.4	0.915
I-III intermik latansı (µV)	2.1±0.2	2.1±0.2	0.961
III-V intermik latansı (µV)	2.0±0.3	2.0±0.3	0.950
I-V intermik latansı (µV)	4.2±0.3	4.2±0.3	0.961

Hasta ve kontrol grubu BAEP değerleri Tablo 12’de görülmektedir. BAEP ile kaydedilen I.,III. ve V. dalga latans değerleri hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu. (p=0.0001, p=0.03, p= 0.0001). BAEP ile kaydedilen I-V ve III-V intermik latans değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu (p=0.0001, p=0.019). I-III IPL’ı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.697).

Tablo 12 : Hasta ve kontrol grubunun BAEP değerleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
	(n=60 kulak)	(n=60 kulak)	
	(ortalama±SS)	(ortalama±SS)	
I. dalga latansı (ms)	1.5±0.3	1.4±0.1	P=0.0001
III. dalga latansı (ms)	3.7±0.4	3.5±0.3	P=0.035
V. dalga latansı (ms)	5.9±0.5	5.6±0.4	P=0.0001
I-III intermik latansı (ms)	2.1±0.3	2.1±0.2	P=0.697
III-V intarpik latansı (ms)	2.2±0.3	2.0±0.3	P=0.0001
I-V intermik latansı (ms)	4.3±0.4	4.2±0.3	P=0.019

Gascon klinik evrelemesine göre Evre II ve Evre III teki hastalar ERG değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir. ERG ile kaydedilen OP1, OP2 ve OP3

dalga amplitüdüleri bakımından Evre II ve Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). OP1, OP2 ve OP3 dalga latanslarına bakımından Evre II ve Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13: Evre II ve Evre III hastaların ERG bulguları

	Evre II (n=20 göz) Ortalama±SS	Evre III (n=34 göz) Ortalama±SS	P
OP1 dalga amplitüdü (μ V)	5.6±3.2	5.8±2.7	$P=0.807$
OP1 dalga latansı (ms)	35.3±5.9	34.3± 6.7	$P=0.581$
OP2 dalga amplitüdü (μ V)	6.0±3.5	5.5±2.5	$P=0.532$
OP2 dalga latansı (ms)	41.8±4.6	40.5±6.7	$P=0.446$
OP3 dalga amplitüdü (μ V)	5.7±2.4	4.7±2.4	$P=0.136$
OP3 dalga latansı (ms)	48.3±3.0	46.3±6.5	$P=0.215$

Gascon klinik evrelemesine göre Evre II ve Evre III teki hastalar VEP değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 14'te gösterilmiştir. VEP ile kaydedilen P2 dalga amplitüdü bakımından Evre II ile Evre III'teki hastalar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). P2 dalga latansı bakımından Evre II ve Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 14: Evre II ve Evre III hastalarda sağ ve VEP bulguları

	Evre II (n=20 göz) (ortalama±SS)	Evre III (n=34 göz) (ortalama±SS)	P
P2 dalga amplitüdü (μ V)	17.5±10.7	16.4±10.8	$P=0.707$
P2 dalga latansı (mV)	141.3±16.8	142.4±38.1	$P=0.907$

Gascon klinik evrelemesine göre Evre II ve Evre III teki hastalar BAEP değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 15'te gösterilmiştir. BAEP ile kaydedilen I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, III-V, I-V İPL'lerine bakımından Evre II ve Evre III hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15: Evre II ve III hastalarının BAEP değerleri

	Evre II (n=20 kulak)	Evre III (n=34 kulak)	P
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
I. dalga latansı (ms)	1.5±0.1	1.6±0.3	P=0.161
III. dalga latansı (ms)	3.7±0.3	3.7±0.5	P=0.632
V. dalga latansı (ms)	5.9±0.5	5.9±0.5	P=0.739
I-III intermik latansı (ms)	2.2±0.3	2.2±0.3	P=0.213
III-V intermik latansı (ms)	2.1±0.2	2.2±0.3	P=0.127
I-V intermik latansı (ms)	4.4±0.4	4.3±0.3	P=0.543

Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının ERG değerleri tablo 16'da gösterilmiştir. Beyin MRG bulguları normal olan hasta grubunun 30 gözünün ERG değerleri ile MRG bulguları normal olmayan hasta grubunun 30 gözünün ERG değerleri karşılaştırıldı. MRG bulguları normal olan grupta, OP1, OP2, ve OP3 dalga latans değerleri, MRG bulguları normal olmayan gruba göre, anlamlı uzun bulundu ($p=0.003$, $p=0.0001$, $p=0.001$). OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüd değerleri bakımından MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 16: Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının ERG bulguları

	Beyin MRG bulguları normal olmayan grup n=30	Beyin MRG bulguları normal olan grup n=30	P
	göz, Ortalama±SS	göz, Ortalama±SS	
OP1 dalga amplitüdü (μ V)	5.7±2.7	5.3±3.0	0.562
OP1 dalga latansı (mV)	32.3±4.7	37.0±7.0	0.003
OP2 dalga amplitüdü (μ V)	5.3±2.5	5.7±3.2	0.545
OP2 dalga latansı (mV)	38.3±4.7	43.4±3.2	0.0001
OP3 dalga amplitüdü (μ V)	4.7±2.3	5.2±2.44	0.431
OP3 dalga latansı (mV)	44.5±5.1	49.0±4.8	0.001

Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının VEP değerleri tablo 17’de gösterilmiştir. Beyin MRG bulguları normal olan hastaların 30 gözünün VEP değerleri ile MRG bulguları normal olmayan hastaların 30 gözünün VEP değerleri karşılaştırıldı. P2 dalga latans ve amplitüdü bakımından MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 17: Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hasta gruplarının ERG bulguları

	Beyin MRG bulguları normal olan grup n=30 göz, Ortalama±SS	Beyin MRG bulguları normal olmayan grup n=30 göz, Ortalama±SS	P
P2 dalga amplitüdü (μ V)	16.9±11.2	17.4±9.5	0.860
P2 dalga latansı (mV)	141.6±28.0	140.7±32.9	0.904

Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hastaların BAEP değerleri tablo 18’de gösterilmiştir. Beyin MRG bulguları normal olan hastaların 30 kulağının BAEP değerleri ile MRG bulguları normal olmayan hastaların 30 kulağının BAEP değerleri karşılaştırıldı. I., III. ve V. dalga latansı ile I-III, III-V ve I-V IPL’ları bakımından MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 18: Beyin MRG bulguları normal olan ve olmayan hastaların BAEP bulguları

	Beyin MRG bulguları normal hastalar n=30 Ortalama±SS	Beyin MRG bulguları normal olmayan hastalar n=30 kulak, Ortalama±SS	P
I. dalga latansı (mV)	1.5±0.2	1.5±0.3	0.525
III dalga latansı (mV)	3.7±0.5	3.6±0.3	0.665
V. dalga latansı (mV)	5.9±0.6	5.9±0.3	0.695
I-III interpik latansı (mV)	2.0±0.4	2.2±0.3	0.078
III-V interpik latansı (mV)	2.3±0.3	2.2±0.3	0.764
I-V interpik latansı (mV)	4.3±0.4	4.4±0.4	0.763

5. TARTIŞMA

SSPE kızamığın geç bir komplikasyonu olup, genellikle entellektüel gerileme ve davranış değişiklikleri ile başlayan fatal bir hastalıktır. Hastalar mental yıkım ve miyoklonik ataklar ile beraber aylar veya birkaç yıl içerisinde yüksek beyin fonksiyonlarını yitirerek koma tablosuna girer.

Etkilenen kortekste enfekte nöronların fagositozuna bağlı olarak nöron kaybı gerçekleşir (113, 114, 109). Hastalığın klinik seyrine paralel olarak beyin dokusunda atrofi ve etkilenen beyaz cevher alanlarında gliosis oluşur (113-115). Gri cevherin tutuluşuna beyaz cevher tutulumu eşlik eder ve oligodendroglialarda sekonder demiyelinizasyon oluşur. Etkilenen beyin dokusunda perivasküler lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonu orta yoğunlukta olarak gözlenir. Gri ve beyaz cevherde belirgin mikrogial hücre artışı mevcut olup süreç ilerledikçe reaktif astrogliosis giderek artar (109, 113-115). Özetle, nöronal ve glial viral hücre inklüzyonları, subakut inflamatuvar değişiklikler, subakut demiyelinizasyon ve gliosis, hastalığın karakteristik histopatolojik bulgularıdır (61).

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 (54, 109, 113-115).

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Kızamık hastalığından ortalama 6-8 yıl sonra SSPE oluşması konakta bağışıklık sisteminde sorun olduğunu düşündürmüştür (113, 114, 109). Yapılan çalışmalarda, insan vücuduna giren kızamık virüsünün yapısında değişimin oluştuğunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda, uzun bir latent dönem sonunda, SSS'ne yerleşen virüste M protein; membran füzyonuna neden olan F glikoproteini ve hemaglutininde yapısal değişiklik olduğu gösterilmiştir (48, 113, 109, 116). 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 (54). Oligodendrogliaların bu inflamatuvar süreçte ikincil olarak enfekte oldukları ve bunun sonucunda sekonder demiyelinizasyon gerçekleştiği düşünülmektedir (117).

Başlangıç semptomları genellikle silik olup hafif entellektüel bozulma ve belirgin nörolojik bulgu ve işaretler olmaksızın davranış değişiklikleri ve okul başarısında ilerleyici gerileme dikkati çeker. Hastalık, spesifik olmayan belirtiler, motor fonksiyonlarda artan kayıp ve çok sık tekrarlayan miyoklonik nöbetlerle seyredir. Miyoklonik nöbetler başlangıçta başta daha sonra ise gövde ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Miyokloniler heyecan durumunda belirginleşirken, uyku esnasında kaybolur. Miyokloniler düşme, periyodik baş düşmeleri veya yürümede zorluğa neden olur. Miyoklonuslar 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 bazen ataksi, distoni ve diskinezi görülebilir. Jeneralize tonik-klonik nöbetler ve parsiyel nöbetler seyrek değildir.

Görme ile ilgili bulgular genellikle nörolojik bulgular ile aynı zamanda bazen de nörolojik bulgulardan yıllar önce görülebilir (62, 63). Park ve ark. (64) koryoretinit ile seyreden bir hastada retinanın nükleer tabakasında bir çok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonu göstermişlerdir. Nguyen ve ark. (118) 9 yaşında SSPE'li erkek hastada multifokal subretinal lezyonlar rapor etmişlerdir. Nelson ve ark. (120) literatürü gözden geçirerek elde ettikleri 2'si kendilerine ait 22 olguluk oküler tutulumlu SSPE serilerinde; 8'i maküler koryoretinit, 6'si periferik koryoretinit, 7'si papil ödem, 4'ü optik atrofi, 3'ü optik diskte temporal solukluk olmak üzere 28 oküler lezyon saptamışlardır. SSPE'de görülen fokal koryoretinit sıklıkla maküler bölgeyi etkiler fakat diğer retinal alanları da tutabilir. SSPE de koryoretinitin tipik lezyonu maküler bölgede ödem, retinal kıvrımlar ve yüzeysel hemorajilerdir. Geç dönemde lezyon; depigmente bir alanı çevreleyen yamalı pigmentasyon alanı olarak görülür SSPE nin koryoretinitinde patolojinin; retina pigment epiteli (granülarite, kırmızı-turuncu renk değişimi) ve nöroepitelyumda (ödem, hemoraji) daha belirgin olduğu, koryokapillarisin sınırlı olarak tutulduğu saptanmıştır (119). İlk kez 1970 yılında Nelson ve ark. (120) tarafından SSPE nedeniyle ölen bir çocuktaki foveal nekroz alanına bitişik ganglion hücrelerinde Cowdry tip A intranükleer inklüzyonlar gösterilmiştir. Font ve ark. (121) enfekte retina hücrelerinin elektron mikroskopik incelemesinde kızamık virusu ile uyumlu filamentöz yapıları ve immünflouresan teknikle kızamık antijenini saptamışlardır.

SSPE tüm dünyada görülmekle birlikte kızamığın sık görüldüğü Asya, Ortadoğu gibi bölgelerde daha sık görülmektedir (65). Hastalığın sıklığı yılda bir milyon kişi başına 1 vaka olarak bulunmuştur (122). Kızamık aşısının düzenli olarak yapıldığı gelişmiş ülkelerde SSPE çok nadir olarak görülmektedir.

SSPE'nin erkek çocuklarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Erkek/kız oranı Brismar ve ark.'nın (55) çalışmasında 4.2, Öztürk ve ark. (123) çalışmasında 2, Anlar ve ark. (37) çalışmasında 4.2 bulunmuştur. Garg bu oranı 3 olarak bildirmiştir (29). Çalışmamızda erkek/kız oranı 1.7 olup Öztürk ve ark.'nın oranına yakın bulundu. ABD'deki ulusal SSPE veri tabanı bilgilerine göre hastaların %85'i 5 ile 15 yaş arasında başvurmuştur (30). 1980 yılından önce bildirilen hastaların ortalama yaşı yaklaşık 10 iken 1980 ile 1984 yılları arasında bu ortalama 14'e yükselmiştir (124). Yalaz ve ark. (125) SSPE'nin ortalama başlangıç yaşını 12.5 olarak bildirmiştir. Öztürk ve ark. 'nın (123) çalışmasında SSPE'li hastaların ortalama tanı yaşı 13.1 olarak bulunmuştur. SSPE'nin primer kızamık enfeksiyonunu izleyen ortalama 6-8 yıllık bir latent süreden sonra başladığı, inkübasyon süresinin genellikle bir dekadı aşmadığı bildirilmiştir (29). Son birkaç dekada SSPE başlangıç yaşının erken yaşlara doğru kaydığı bildirilmiştir. Anlar ve ark. (126) 1975-1999 yılları arasında hastalığın başlangıç yaşının ortalama 13'den ortalama 7.6'ya kaydığını bildirmiştir. Bu durum, latent sürede 9.9 yıldan 5.9 yıla değişen bir kısalmayı göstermektedir (126). Çalışmamızda hastalarımızın ortalama tanı yaşı 8.3 olup SSPE'nin erken yaşa doğru kaydığına işaret eden önceki çalışmaları desteklemektedir.

Literatürde SSPE'li hastalarda elektrofizyolojik çalışmaların sayısı çok azdır. Yapılan çalışmalar, vaka bildirimleri olup, görme problemi olan SSPE'li vakaları içermektedir. Çalışmamız bu konuda yapılmış en geniş kapsamlı araştırmadır. Çalışmamızda ERG ile kaydedilen OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüdüleri hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$). OP1, OP2 ve OP3 dalga latansları hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı uzun saptandı ($p=0.0001$, $p=0.0001$, $p=0.0001$). SSPE'li hastalarda ERG incelemesini konu alan bir çalışma literatürde mevcut değildir. Retina fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ERG çok değerli bilgiler sağlar. Normal ERG dalga paterni, verilen görsel uyarana karşı gelişen negatif ve pozitif dalgalardan oluşur (Şekil 2). Negatif "a" dalgası fotoreseptör potansiyelinin çıkan fazıyla oluşur. Büyük "b" dalgası Müller hücrelerinde meydana gelir ve glial hücrelerdeki K^+ aracılı akımlarla alakalıdır. Bilindiği üzere retinanın nöral elemanları Müller hücreleri ile birbirlerine bağlanırlar. Müller

hücre yanıtı, depolarize olan bipolar hücrelerin aktivitesini yansıtır. Bipolar hücreler, fotoreseptör hücrelerinden gelen uyarıları diğer hücelere iletir ve sinyal integrasyonunda rol oynarlar (Şekil 1). Bu hücrelerin bir alıcı kısmı bir de iletici bir kısmı vardır bu nedenle bipolar, -iki kutuplu- olarak adlandırılır. Osilatuvar potansiyeller b- dalgasının çıkan fazında görülen dalga çıkıntılarıdır (101-102). Osilatuvar potansiyeller, ERG'nin önemli komponentleridir. Osilatuvar potansiyellerin orijini kesin olarak bilinmemesine karşın, proksimal retinada bipolar hücreler, amakrin hücreler ve ganglion hücreleri arasındaki nörol etkileşimlerden meydana geldiklerine inanılmaktadır . İç pleksiform tabakadaki inhibitör feedback halkasının aktivitesi osillasyonların başlangıcı olabilir (127, 128). Osilatuvar potansiyeller, artmış göziçi basınç, santral retinal vasküler oklüzyon, uzamış sistemik hipertansiyon, prematür retinopatisi, retinal toksisite ve retinal distrofi ve dejenerasyonun bir çok tipi gibi çok çeşitli göz hastalıklarının tanısında kullanılabilir (127-133). ERG diabetli hastalarda retina fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda retinopatisi olmayan, kısa süreli diabetik hastalarda ERG sonuçları normal bulunurken retinopatinin varlığı ve ilerlemesi ile birlikte osilatuvar potansiyel amplitüdünde azalma, dalga oluşum zamanında gecikme saptanmıştır (134, 135). Sadece retinopatili hastalarda değil retina fonksiyonlarının değerlendirilmesi istenen tüm hasta gruplarında ERG'nin klinik kullanımı giderek artmaktadır. Tanısal amaç için basil ve koni osillatuvar potansiyelleri olarak ayırmak önemlidir, çünkü görme yollarında patolojik süreçler esnasında rod ve kon hücreleri sıklıkla ayrı ayrı etkilenmektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda kısa latanslı (OP2 ve OP3) osilatuvar potansiyellerin koni görme yollarındaki aktivasyondan uzun latanslı (OP4 ve OP5) osilatuvar potansiyellerin basil görme yollarındaki aktivasyondan kaynaklandığı varsayılmaktaydı (136-138). Bununla birlikte karanlığa adapte gözlerde alınan ERG kayıtlarında elde edilen osilatuvar potansiyeller basil ve koni yollarından elde edilen sinyaller ile oluşturulduğu bildirilmektedir (136). En son fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kısa latanslı OP2 ve OP3 osilatuvar potansiyellerin basil görme yollarından, uzun latanslı (OP4 ve OP5) osillatuvar potansiyellerin hem basil hem de koni görme yollarından kaynaklandığı bildirilmiştir (139). Osilatuvar potansiyellerin amplitüdüleri iç retinal fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli bir parametredir (128 ,132). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, osilatuvar potansiyellerin amplitüdünde düşüş, latanslarındaki uzama retinal hücre hasarı ile ilişkili bulunmuştur (140). Font ve ark. (121) SSPE'li hastaların enfekte retina hücrelerinde elektron mikroskopunda kızamık virusu ile uyumlu filamentöz

yapıları ve immünflouresan teknikle kızamık antijenini saptamışlardır. SSPE'li hastalarımızda, osilatuar potansiyellerinin amplitüdlerinde kontrol grubuna göre anlamlı düşme ve latanslarında anlamlı uzama saptanması, bu hastalarda retinal hücre hasarının varlığını düşündürmektedir.

ERG, oftalmoskopik olarak normal değerlendirilen durumlarda dahi tamamen anormal retinal fonksiyonları ortaya koyabilir (141). Çalışmamızda gözdebi oftalmoskopik incelemeleri normal olan bir kısım hastalarımızın ERG parametreleri anormal bulundu.

Horyd W ve ark. (131) 110 SSPE'li hastalarda, hastalığın birbirini izleyen klinik evrelerinde, 634 adet VEP kaydını değerlendirmişler. Birbirini izleyen klinik evrelerde potansiyeller arasında anlamlı fark bulmuşlar ve hastalığı prognozunun öğrenilmesi ile görme sisteminin hasarı hakkında kıymetli bilgiler vereceği için SSPE'li hastalarda VEP kaydını önermişler. Nilufer Berker ve ark. (142) bilateral optik atrofi ve maküler dejenerasyon saptanan SSPE li bir vakada P2 dalga latansında uzama bulmuşlar. Bizim çalışmamızda SSPE'li vakalarda kaydedilen P2 dalga latansı kontrol grubu ile kıyaslandığında hasta grubun da anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$). P2 dalga amplitüd değerleri ise hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). VEP' te iki negatif, iki pozitif dalga elde edilir. Bunlardan en önemli dalga P2 dalgasıdır. Normalde 100. milisaniyede oluşur. Görme keskinliği söz konusu ise amplitüd, herhangi bir lezyon söz konusu ise latans değerlendirmede önem kazanır. Normalde latans % 2-5, amplitüd % 25'e varan değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle latans her zaman için daha güvenilir bir parametredir. Seleker ve ark. (143) akut vizyon azalması ile başvuran 14 hastanın VEP kayıtlarını almışlar. Bu 14 hastadan daha önce Multipl Skleroz atağı geçirenlerin tümünde P2 latansı uzun bulunmuştur. Bu çalışmada P2 latansındaki uzamanın MS tanısını desteklediği sonucuna varmışlar. SSPE'nin erken döneminde uygulanan beyin biyopsisinde, meninks ve beyin parankiminin beyaz cevherinde olduğu kadar kortikal ve subkortikal gri cevherde sıklıkla nöronal dejenerasyon, gliozis, 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 (54) Hastalığın ileri evrelerinde beynin geniş kapsamlı incelemesinde; hafiften orta düzeye kadar serebral korteks artofisinin meydana geldiği görülmüştür. Mikroskopik inceleme, kortikal yapıların organizasyon bozukluğu ve nöronal dejenerasyonu gösterir. Beynin parietooksipital bölgesi en şiddetli etkilenen bölgedir. VEP kayıtlarında P2

latanslarındaki uzama vizüel nöral sistemlerde fonksiyonel depresyonu düşündürür (76). Hastalarımızda P2 dalga amplitüdün anlamlı düşüş bulunması, görme keskinliğinin azaldığını düşündürmektedir. P2 dalga latansındaki anlamlı uzama görme alanı olan oksipital kortikal yollarda hastalığa bağlı etkilenmeyi veya demiyelinizasyonu göstermektedir.

Arunudaya ve ark. (14) 25 SSPE'li hastalara BAEP kaydı yapmışlar. Sekiz hastanın 3'ünde I-III IPL'de uzama ve 5 hastada da III-V IPL'de uzama bulmuşlar. İnagaki M ve ark. (144) 17 SSPE'li hastadan 98 seri BAEP kaydı elde edip değerlendirmişler, fulminan seyirli iki vakada, I-V İPL'inde anlamlı uzama saptamışlar. Evre IV'te beyin MRG'de beyin atrofi olan bir vakada I-V İPL'da uzama saptamışlar. Nonfulminan seyirli SSPE hastalarında yapılan incelemelerde BAEP normal bulunmuştur. Rizzo ve ark.(145) SSPE'li bir hastalarda BAEP incelemesinde I-V ve III-V İPL'da anlamlı uzama bulmuşlar ve SSPE'li hastalarda BAEP incelemesinin virusun santral sinir sistemindeki yaygınlığının gösterilmesinde yararlı olabileceğini düşünmüşler. SSPE, başlıca oksipital ve frontal lob olmak üzere kortiko-subkortikal tutulumla karakterizedir. Hastalarımızda 10'unda kortikosubkortikal tutulum mevcuttu. Bazal gangliyon ve beyin sapı tutulumu seyrek olarak görülür. İlerleyen dönemlerde Evre III ve IV beyin sapında demiyelinizasyon tanımlanmıştır (146). Miyao ve ark. (147) Evre IV'teki bir hastada BAEP incelemesinde latanslarda anlamlı uzama bulmuşlar. Hecox ve ark. (148) SSPE'li bir çocukta BAEP intermik latansinde uzama saptamış. Uzun dönem takip edilen veya fulminan seyreden SSPE'li hastalarda, hastalığın beyin sapına yayılımının gösterilmesi açısından BAEP kaydının yararlı olabileceği bildirilmiştir (144). Çalışmamızda son evre olan IV. Evrede BAEP incelemesi yapılmamıştır. Çalışmamızda, BAEP ile kaydedilen I., III. ve V. dalga latansları bakımından hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$). I-V ve III-V IPL'ı hasta grubun da kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p<0.05$). I-III IPL'ı hasta grubun da kontrol grubuna anlamlı uzun değildi ($p=0.697$). Hastalarımız fulminan seyirli olmamalarına karşın BAEP sonuçlarının anormal olması İnagaki M ve ark. larının yapmış olduğu çalışmayı desteklememektedir. Anormal BAEP sonuçları hastalarda görülebilen beyin sapı demiyelinizasyona bağlı olabilir.

Deneysel klinikopatolojik çalışmalar BAEP I. dalganın işitme sinirinden, II. dalganın koklear nukleustan , III. dalganın superior oliver kompleksten, IV. Dalganın lateral lemniskus ve nukleusundan, V. dalganın inferior kollikulustan kaynaklandığını göstermiştir. BAEP komponentlerinin çeşitli jeneratörlerden gelen potansiyellerin üst üste binmesinden oluştuğu

düşünülmektedir. Sinaptik fonksiyonu aksonal iletme göre daha fazla etkileyen hipotansiyon, anestezi ve anoksiye oldukça dirençli olduğu için BAEP potansiyellerinin daha çok traktuslardan kaynaklandığı kabul edilmektedir (113). BAEP komponentlerinin latansları birçok faktörden etkilendiği için nörolojik uygulamada çok faydalı değildir. Diğer yandan IPL daha sabittir ve santral iletimi gösterir. Hipotermi ve beyin immatüritesi dışında anormal IPL uzaması santral işitsel iletimin disfonksiyonunu gösterir (110). I-III IPL proksimal 8. sinir ve beyin sapı işitsel yolların daha kaudal segmentteki iletimini gösterir. III-V IPL santral işitsel yolların mezensefalon bölümünün ve pontadaki iletimin bir ölçümüdür. I-V intervali beyin sapı boyunca total santral iletimi yansıtır. I. dalgayı belirlemek önemlidir. Çünkü beyin sapı işitsel yollarındaki santral iletim, bu dalganın tepesinden itibaren değerlendirilir. I. dalga işitme sinirinin ekstraaksiyal kısımdan çıktığı için periferik işitsel yapıların lezyonları I. dalgayı ve sonraki BAEP komponentlerini etkiler. Ayrıca normal latanslı I. dalga ve bundan sonraki BAEP komponentlerinin anormalliği santral tutuluşu gösterir. BAEP analizinde elde edilen dalgaların lezyon seviyesini göstermede önemi bulunmakta, III. dalgadaki değişikliklerin alt beyinsapı-pontomedüller bölge fonksiyonları, 5. dalgadaki değişikliklerin üst beyinsapı-mezensefalon hakkında bilgi verdiği bilinmektedir (149). Çalışmamızda, I., III ve V. dalga latansları ile I-V ve III-V IPL'ı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulunduğundan SSPE'li hastalarımızda, işitsel iletimin periferik işitme siniri dahil pontomedüller bölgeden mezensefalona kadar etkilendiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, Evre II ve Evre III hasta grupları ERG, VEP ve BAEP değerleri açısından kendi aralarında karşılaştırıldı. ERG ile kaydedilen OP1, OP2 ve OP3 amplitüdlerine bakıldığında Evre II ve Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). VEP ile kaydedilen P2 dalga amplitüdü bakımından Evre II ile Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). P2 dalga latansı bakımından Evre II ve Evre III'teki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). BAEP ile kaydedilen I., III. ve V. dalga latansları ile I-III, III-V, I-V IPL'ları bakımından Evre II ve Evre III hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızda Evre IV'te olan hastamızın bulunmaması nedeniyle SSPE'nin son dönemindeki VEP, BAEP ve ERG değişiklikleri incelenememiştir. Evre I'de olan az sayıdaki hastaya ilişkin veriler ise yetersizdir. Bu nedenle bu çalışmamız büyük oranda Evre II ve III'de olan hastaların durumunu yansıtmaktadır.

SSPE'li hastalarımızda ERG, VEP ve BAEP değerlerinin Evre II'den Evre III'e geçişte değişimiyebileceği sonucuna varıldı.

Çalışmamızda OP1, OP2, ve OP3 latansları bakımından beyin MRG bulguları normal olan grupta MRG bulguları normal olmayan gruba göre anlamlı uzun bulundu ($p=0.003$, $p=0.0001$, $p=0.001$). Beyin MRG bulguları normal olan grubun OP latanslarındaki uzama ilgiçti. OP1, OP2 ve OP3 amplitüdüleri bakımından beyin MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

VEP ile kaydedilen, P2 dalga latans ve amplitüdüleri bakımından beyin MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

BAEP ile kaydedilen. I., III. ve V. dalga latansı ile I-III, III-V ve I-V IPL'ları bakımından beyin MRG bulguları normal olan ve MRG bulguları normal olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Bu sonuçlar, beyin MRG bulguları normal olan hastalarda, ERG, VEP ve BAEP bulgularının normal olamıyabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Bu sonuçlar SSPE'de beyin MRG'sinde tutulumun saptanmadığı vakalarda bile görsel ve işitsel yolların ciddi hasarlanmanın varlığını göstermiştir.

6. SONUÇLAR

1. Vakaların 19'u (%63.33) erkek, 11'i (%36.66) kız olmak üzere toplam 30 vaka çalışmaya alındı. Erkek/kız oranı 1.72 idi.
2. Ortalama tanı yaşı 8.3 ± 2.1 yıl, erkek/kız oranı 1.7, kızların ortalama tanı yaşı 8.5 ± 1.9 yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı 8.2 ± 2.3 yıl olarak bulundu. Hasta grubu da erkek ve kızların ortalama tanı yaşları arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). Kontrol grubunun yaş ortalaması 8.2 ± 2.2 , erkek/kız oranı 1.7 idi. Ortalama tanı yaşı bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p < 0.05$). En sık tanı yaşı 8 yaş idi.
3. Hasta grubu Gascon evreleme sistemi ile evrelendirildi. Hastaların 1'i evre IA'da, 2'si Evre IB'de, 6'sı Evre IIA'da, 4'ü Evre IIB'de, 4'ü Evre IIIA'de ve 13'ü Evre IIIB'deydi.
4. Hasta grubunun da OP1, OP2 ve OP3 dalga amplitüdüleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p < 0.05$).
5. Hasta grubunun da OP1, OP2 ve OP3 dalga latansları kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$).
6. Hasta grubunun da P2 dalga latansı kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunun da P2 dalga amplitüdü kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p < 0.05$).
7. Hasta grubunun da I., III. ve V. dalga latansları kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$). Hasta grubunun da I-V ve III-V interpike latansları kontrol grubuna göre anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$).
8. Beyin MRG bulguları normal olan gruba da OP1, OP2, ve OP3 latansları beyin MRG bulguları normal olmayan gruba göre anlamlı uzun bulundu ($p < 0.05$).

Bu sonuçlar SSPE'de beyin MRG'sinde tutulumun saptanmadığı vakalarda bile görsel ve işitsel yolların ciddi hasarlanmanın varlığını göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. 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
2. 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.
3. 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.
4. 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
5. Anlar B, Yalaz K, Öktem F, et al. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular α -interferon. Neurology 1997; 48:526-528.
6. 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
7. Saha V, John TJ, Mukundan P, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in South India. Epidemiol Infect 1990;104:151- 6.
8. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC, et al. Descriptive epidemiology of some rare neurological diseases in Benghazi, Libya Neuroepidemiology 1988;7:159-64
9. Yakub BA. Subacute sclerosing panencephalitis(SSPE): early diagnosis, prognostic factors and natural history .J Neurol Sci 1996;139: 227-34.
10. Johnston HM, Wise GA, Henry JG. Visual deterioration as presentation of subacute sclerosing panencephalitis. Arch Dis Child 1980;55:899-901.
11. Gravina RF, Nakanishi AS, Faden A. Subacute sclerosing panencephalitis. Am J Ophthalmol 1978;86:106-9
12. .Kennedy PGE, Gardner TC, Kocen RS. Subacute sclerosing panencephalitis presenting as transient homonymous hemianopia. JNNP 1983;46:186-7.

13. Cochereau-Massin I, Gaudric A, Reinert P, Lehoang P, Rousselie F, Coscas G. Changes in the fundus in the subacute sclerosing panencephalitis: Apropos of 23 cases. *J Fr Ophthalmol* 1992;15:255-61.)
14. G.R. Arunodaya. A.B. Taly, S.K. Shankar, V. Ravi, H.S. Swamy. Central and peripheral conduction in subacute scleroring panencephalitis
15. Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. *Brain* 1950;73:141–66.
16. Dawson JR Jr. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Am J Pathol* 1933;9:7–15.
17. Pette H, Doring G. Uber einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. *Deutsche Zeitschrift fur Nervenheilk* 1939;149:7–44.
18. Van Bogaert L. Une leocoencephalite sclerosante subaigue *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1945;8:101–20.
19. Bouteille M, Fontaine C, Vedrenne CL, et al. Sur uncas d'encephalite subaiguea inclusions. Etude anatomoclinique et ultra structurale. *Rev Neurol (Paris)* 1965;113:454–8.
20. Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 1969;221:974.
21. Gascon JT, Duenas DA, Sever JL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): report of the SSPE registry. *JAMA* 1972;220:959–62.
22. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: Epidemiological features. *J Trop. Pediatr* 1988;34:301-305.
23. Tunçbilek E, et al. The vaccination situation of children between 0-5 years of age after the accelerated vaccination campaign and the comparison with pre-campaign results. *Turkish J Pop Stud* 1986;8:5-36
24. 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.
25. 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.
26. Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta Neurol Scand* 1998;98:49–54.

27. Modlin JR, Halsey NA, Eddins DL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979;94:231–6.
28. 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
29. R K Garg. Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002;78:63-70
30. Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol* 1989;5:339–41.
31. Baczko K, Lampe J, Liebert UG, et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology* 1993;197:188–95.
32. 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.
33. McQuaid S, Kirk, Zhou A-L, et al. Measles virus infection of cells in perivascular infiltrates in the brain in subacute sclerosing panencephalitis; confirmation by non-radioactive in situ hybridization, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1993;85:154–8.
34. Katz M. Clinical spectrum of measles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;191:1–12.
35. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *N Eng J Med* 1986;314:1689-1700. Case 25-1986
36. 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.
37. Anlar B, Saatci I, Kose G, et al. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47:1278–83.
38. 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.
39. 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.

40. Cattaneo R, Schmid A, Spielhofer P, et al. Mutated and hypermutated genes of persistent measles virus which caused lethal human brain diseases. *Virology* 1989;173:415–25.
41. Ballart I, Huber M, Schmid A, et al. Functional and nonfunctional measles virus matrix genes from lethal human brain infection. *J Virol* 1991;65:3161–6.
42. Hirano A, Ayata M, Wang AH, et al. Functional analysis of matrix proteins expressed from cloned genes of measles virus variants that cause subacute sclerosing panencephalitis reveals a common defect in nucleocapsid binding. *J Virol* 1993;67:1848–53.
43. Sidhu MS, Crowley J, Lowenthal A, et al. Defective measles virus in human subacute sclerosing panencephalitis brain. *Virology* 1994;202:631–41.
44. Billeter MA, Cattaneo R, Spielhofer P, et al. Generation and properties of measles virus mutations typically associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1994;724:367–77.
45. 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.
46. Cattaneo R, Rose JK. Cell fusion by the envelope glycoproteins of persistent measles viruses, which caused lethal human brain disease. *J Virol* 1993;67:1493–502.
47. 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.
48. Cathomen J, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 1998;72:1224–34.
49. Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med* 1998;338:1448–56
50. Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature* 1979;279:529–30.
51. Brown HR, Goller NL, Rudelli RD, et al. Post-mortem detection of measles virus in non-neural tissues in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1989;26:263–8.
52. Anlar B, Soylemezoglu F, Elibol B, et al. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics* 1999;30:239–42.

53. McQuaid S, McMahon J, Herron B, et al. Apoptosis in measles virus-infected human central nervous system tissues. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997;23:218–24.
54. Allen IV, McQuaid S, McMahon J, et al. The significance of measles virus antigen and genome distribution in the CNS in SSPE for mechanisms of viral spread and demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:471–80.
55. 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
56. Ikeda K, Akiyama H, Kondo H, et al. Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. *Neurosci Lett* 1995;194:133–5.
57. McQuaid S, Allen IV, McMahon J, et al. Association of measles virus with neurofibrillary tangles in subacute sclerosing panencephalitis: a combined in situ hybridization and immunocytochemical investigation. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:103–10.
58. 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.
59. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 1997;44:213–20.
60. Katayama Y, Kohso K, Nishimura A, et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J Clin Microbiol* 1998;36:299–301.
61. Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis: current status. *Neurol Clin* 1985;3:179–196.
62. Green SH, Wirtschafter J. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:780–7.
63. 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).
64. 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.

65. Risk WS, Haddad FS. The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis: a study of 118 cases from the Middle East. *Arch Neurol* 1979;56:610–14.
66. Mehta PD, Kane A, Thorner M. Quantification of measles virus specific immunoglobulins in serum, CSF and brain extract from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Immunol* 1977;118:2254–61.
67. 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.
68. 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.
69. Mehta PD, Thormar H, Kulczycki J, et al. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1994;724:378–84.
70. 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.
71. 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.
72. Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr* 1993;60:37–41.
73. Kuroiwa Y, Celesia G. Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch Neurol* 1980;37:15–20.
74. Modi GH, Campbell BP. Subacute sclerosing panencephalitis. Changes on CT scan during acute relapse. *Neuroradiology* 1989;31:433–4.
75. Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996;38:636–40.
76. Lewis E.G, Dustman R.E. and Beck E.C. Visual and somatosensory evoked potential characteristic of patients undergoing hemodialysis and kidney transplantation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 1978, 44: 223-231

77. Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of literature. *Mov Disord* 1997;12:342–53.
78. Wirguin I, Steiner I, Kidron D, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol* 1988;45:1324–5.
79. Thiel A, Nau R, Fischer F, et al. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology* 1996;46:1604.
80. Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, et al. A 35-year old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet* 1998;351:1926.
81. Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontaneous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Neurol Sci* 1998;154:83–8.
82. Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986;32:383–424.
83. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, et al. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1982;i:1034–7.
84. Haddad FS, Risk WS. Inosiplex treatment in 18 patients with SSPE. A controlled study. *Ann Neurol* 1980;7:185–8.
85. Nunes ML, da-Costa JC, da-Silva LF. Trihexyphenidyl and isoprinosine in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1995;13:153–6.
86. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology* 1986;36:562–6.
87. Gascon G, Yamanis S, Crowell J, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993;15:346–55.
88. Cianchetti C, Marrosu MG, Muntoni F, et al. Intraventricular alpha-interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1998;50:315–16.
89. 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.
90. Hosoya M, Shigeta S, Mori S, et al. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:943–55.

91. 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.
92. 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.
93. Anlar B, Yalaz K, Kose G, et al. Beta-interferon plus inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 1998;13:557–9.
94. Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996;14:724.
95. PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, et al. Fulminating subacute sclerosin panencephalitis: case report and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:149–54.
96. Alexander M, Singh S, Gnanamuthu C, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR imaging in a rapidly progressive case. *Neurology India* 1999;47:304–7.
97. Gokcil Z, Odabasi Z, Aksu A, et al. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998;9:43–8.
98. Miller R.F. The physiology and morphology of the vertebrate retina. Stephen J.R. *Retina* Vol. 1, C.V. Mosby Company, St. Louis. Baltimore-Toronto, 1989, 83-106.
99. Jörg J. und Hielscher H. Evozierte potentiale (VEP, SEP, AEP) in klinik und praxis. Springer-Verlag, Berlin, Heilderberg, 1984, 1-69
100. Heckenlively J.R., Arden G.B. Principles and practice of clinical electrophysiology of of vision. New York: Mosby, 1991.
101. Ogden, T.E. Clinical electrophysiology. Stephen J.R. *Retina*, Vol.1, C.V. Mosby Company, St. Louis. Baltimore-Toronto, 1989, 285-296.
102. Gündüz K., Doğan Ö.K. Elektrodiagnostik yöntemler I, II, III, *Türk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 18: 423-446.
103. Sanaç A.Ş. Visual evoked potansiyel. *Türk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 18: 84-107
104. Gücükoğlu A. Retrobulber nevrinin VER ile tanısı ve klinik değeri. *Türk Oftalmoloji Gazetesi*, 1988, 16: 424-435.
105. Emerson RG, Pedley TA. Electroencephalography and Evoked Potentials. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenicbel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. (3th ed), Butterworth-Heinemann: Boston-Oxford 2000, pp 473-496.

106. Gündüz K, Doğan ÖK. Elektrodiagnostik yöntemler III-Görsel Uyarıya Kortikal Cevap (VECR veya VER). T. Oft. Gaz. 1988; 18:441-446.
107. Odabaşı Z, Kütükçü Y, Özdağ F ve ark. Brainstem auditory evoked potentials. J Neurol Sci (Turkish) 1999;16:3.
108. Markand ON, Brainstem auditory evoked potentials. J Clin Neurophysiology 1994;11:319-342.
109. Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. Pediatric Neuroathology. Ed: Duckett S. Baltimore, Williams Wilkins 1995;403-422.
110. Segawa M, Hirata Y, Fujimori S, Okada K. The development of electroretinogram abnormalities and the possible role of polyol pathway activity in diabetic hyperglycemia and galactosemia. Metabolism 1988;37: 454-460.
111. Algver P. Clinical studies on the oscillatory potentials of the human electroretinogram with special reference to the scotopic b-wave. Acta Ophthalmol 1968; 46: 993-1024.
112. Michael F. Marmor, Graham E. Holder, Mathias W. Seeliger, Shuichi Yamamoto, Standard for clinical electroretinography (2004 update). Documenta Ophthalmologica 108: 107–114, 2004.
113. Esiri MM, Kennedy PGE. Virus disease. Greenfield's Neuropathology. Ed. Adams JH, DuchenLW. 6th edition. London, Sydney, Auckland, Arnold 1997;Vol II 39-42.
114. Hamilton RL, Wiley CA. Neuropathology of Viral Infections of the Nervous System (Ch17). Textbook of Neuropathology Ed. Davis RL, Robertson DM. 3rd edition, Baltimore, Williams-Wilkins, 1997;984-988.
115. Budka H. Viral Infections (Ch 8). Neuro-pathology the Diagnostic Approach. Ed: Garcia JH. 1st edition. St Louis, Baltimore: Mosby 1997;353-378.
116. Hall WW, Lamb RA, Chopin PW. Measles and Subacute Sclerosing with Subacute Sclerosing Panencephalitis. Proc Natl Fed Sci 1979;76:2047-2054.
117. Poser CM. Notes on the Pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. J Neurol Sci 1990;95:214-219.
118. Nguyen NQ, Lee AG, McClure CD, Miller G. Subretinal Lesions in Subacute Sclerosing Panencephalitis Journal of AAPOS 1999;3(4):252-254
119. Gren SH, Wirtschafter JD. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. Br J Ophthal 1973;57:780-7.

120. Nelson DA, weiner A, Yanoff M, Peralta J. Retinal lesions in subacute sclerosing panencephalitis. *Arc Ophthalmol* 1970;84:613-21.
121. Font RL, Jenis EH, Tuck KD, Washington DC. Measles maculopathy associated with subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Pathol* 1973;96:168-74
122. Graves MC: Subacute Sclerosing Panencephalitis. Symposium on neurovirology. *Neurol Clin* 1894;2:267-280
123. 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.
124. Asher DM: Slow viral infections, in Scheld WM, EWhitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of the centralnervous system*. Philadelphia-Nw York, Lippincott-Raven,1997,199-221
125. Yalaz K, Anlar B, Öktem F, et al: Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalites. *Neurology* 1992;42:488-491.
126. Anlar B, Köse G, Gürer Y, et al. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001;29:192-195
127. Wachtmeister L. Oscillatory potentials in the retina: what do they reveal. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17:485–521.
128. Shirao Y, Kawasaki K. Electrical responses from diabetic retina. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17:59 –76.
129. Bui BV, Edmunds B, Cioffi GA, Fortune B. The gradient of retinal functional changes during acute intraocular pressure elevation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:202–213.
130. Lachapelle P, Benoit J, Little JM, Faubert J. The diagnostic use of the second oscillatory potential in clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 1989;73:327–336.
131. Horyd W, Sobczyk W, Niedzielska K, Myga W, Zambrowski W. Visual evoked potentials and their relation to fundus oculi changes in patients with subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Neurol Neurochir Pol.* 1986 Nov-Dec;20(6):505-11.
132. Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45: 1002–1008.

133. Lachapelle P. The human suprathreshold photopic oscillatory potentials: method of analysis and clinical application. *Doc Ophthalmol.* 1994;88:1–25.
134. Afrashi F, Köse S, Eğrilmez D, Haznedaroğlu G, Saygılı F. İnsülin bağımlı diabetes mellituslu hastaların görsel uyarılmış potansiyel ve elektroretinografi testleri ile değerlendirilmesi. *T Klin J Ophthalmol* 2001; 10: 153-157.
135. Gündüz K, Özbayrak H. Diabetik retinopatide göz dibi değişiklikleri ve elektroretinografik bulgular. *T Oft Gaz* 1991; 21: 405-408. *Clin Vis Sci* 1991; 6: 445-450. 1987; 81: 1328-1350.
136. King-Smith PE, Loffing DH, Jones R. Rod and cone ERGs and their oscillatory potentials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:270–273.
137. Lachapelle P, Rousseau S, McKerral M, et al. Evidence supportive of a functional discrimination between photopic oscillatory potentials as revealed with cone and rod mediated retinopathies. *Doc Ophthalmol.* 1998;95:35–54.
138. Rousseau S, Lachapelle P. The electroretinogram recorded at the onset of dark-adaptation: understanding the origin of the scotopic oscillatory potentials. *Doc Ophthalmol.* 1999;99:135–150
139. Bo Lei, Gang Yao, Keqing Zhang, Kurt J. Hofeldt and Bo Chang Study of Rod- and Cone-Driven Oscillatory Potentials in Mice IOVS, June 2006, Vol. 47, No. 6
140. Bui BV, Fortune B. Ganglion cell contributions to the rat full-field electroretinogram (2004) *J Physiol* 555:153–173
141. Harden A, Adams GGW, Taylor DSI. The electroretinogram. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1080-1087.
142. Nilufer Berker, Cosar Batman, Alev Guven, Solmaz Ozalp, Ozlem Aslan, Orhan Zilelioglu, Optic Atrophy And Macular Degeneration As Initial Presentations Of Subacute Sclerosing Panencephalitis, *American Journal Of Ophthalmology* November 2004
143. Seleker FK., Çelik M., İsmihanoğlu B., Forta H. Optik Nöritli Olgularda Görsel Uyarılmış Potansiyeller. *Nöropsikiatri Arşivi*, 2002; 39(2-3-4): 75-78
144. Inagaki M, Kaga M, Nihei K, Naitoh H, Takayama S, Sugai K. The value of serial auditory brainstem response in patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol.* 1999 Jul;14(7):422-7.

145. Rizzo PA, Pozzessere G, Pierelli F, Sancesario G, Cicardi MC. Electrophysiological (BAEP) changes in subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neurol Belg.* 1984 Mar-Apr;84(2):64-8.
146. Ohya T, Martinez AJ, Jabbour JT, et al: Subacute sclerosing poanencephalitis.correlation of clinical, neurophysiologic and neurophathologic findings. *Neurology* 1974;24:211-218
147. Miyao M, Kudo H, Chiku Y, Kamoshita S, Nihei K. Auditory evoked responses of the brain stem in degenerative disease of the brain in children 1983 Sep;15(5):402-9.
148. Hecox KE, Cone B, Blaw ME Brainstem auditory evoked response in the diagnosis of pediatric neurologic diseases *Neurology.* 1981 Jul;31(7):832-40.
149. Nilda Turgut, Semra engün Karaçayır, Kemal Balcı, Yahya Çelik, Talip Asil. Relapsing-Remitting Multipl Sklerozu Olan Hastalarda Beyinsapı işitsel Uyarılmış Potansiyellerinin Tanı Değeri Nisan 2006; Cilt 44: Sayı 2