

**T.C.  
Harran Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT’TE KLİNİK  
ve MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME  
BULGULARI**

**Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Dr. Lokman TOKAY**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Akın İŞCAN**

**ŞANLIURFA  
2007**

**T.C.  
Harran Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SUBAKUT SKLEROZAN PANENSEFALİT’TE KLİNİK  
ve MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME  
BULGULARI**

**Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Dr. Lokman TOKAY**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Akın İŞCAN**

**ŞANLIURFA  
2007**

# İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2. 1. Epidemiyoloji .....	2
2. 2. Patogenez .....	3
2. 3. Patoloji .....	5
2. 4. Klinik Özellikler .....	6
2. 5. Tanı .....	7
2. 6. Beyin Omurilik Sıvısı .....	8
2. 7. Elektroensefalografi .....	9
2. 8. Beyin Görüntüleme Bulguları .....	9
2. 9. Beyin Biyopsisi .....	10
2. 10. Yetişkinlerde SSPE .....	11
2. 11. Gebelikte SSPE .....	11
2. 12. Tedavi .....	11
2. 13. Prognoz .....	14
<b>3. METARYAL ve METOD</b> .....	15
3. 1. Gascon Evrelemesi .....	15
3.2. Nörolojik Dizabilite İndeksi .....	16
3.3. EEG .....	18
3.4. MRG .....	18
<b>4. BULGULAR</b> .....	18
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	29
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	38
<b>7. REFERANSLAR</b> .....	40
<b>8.EKLER</b> .....	53

## TABLO LİSTESİ

Tablo No: \_\_\_\_\_ Tablo Başlığı: \_\_\_\_\_ Sayfa No: \_\_\_\_\_

<b>Tablo I.</b>	72 SSPE vakasının demografik özellikleri .....	19
<b>Tablo II.</b>	72 SSPE vakasında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı ve kızamık ile SSPE arasında geçen süre .....	22
<b>Tablo III.</b>	Yetmişiki SSPE vakasında tanı anında EEG bulguları .....	25
<b>Tablo IV.</b>	72 SSPE vakasında beyin MRG bulgularının tanı sırasındaki klinik Evreye göre dağılımı .....	27
<b>Tablo V.</b>	MRG bulguların evrelere dağılımı .....	27
<b>Tablo VI.</b>	72 SSPE vakanın başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulguları. ....	53
<b>Tablo VII.</b>	72 SSPE vakasının Evresi ve MRG bulguları .....	57

## ŞEKİLLER

<u>Tablo No:</u>	<u>Tablo Başlığı:</u>	<u>Sayfa No:</u>
<b>Şekil 1.</b>	72 SSPE vakasının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü .....	23
<b>Şekil 2.</b>	72 SSPE vakasının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü .....	24
<b>Şekil 3.</b>	72 SSPE vakasının başvuru belirti ve bulguların dağılımı .....	26
<b>Şekil 4.</b>	46.nolu vakanın MR görüntüsü .....	59
<b>Şekil 5.</b>	20.nolu vakanın MR görüntüsü .....	59
<b>Şekil 6.</b>	4.nolu vakanın MR görüntüsü .....	60
<b>Şekil 7.</b>	35.nolu vakanın MR görüntüsü .....	60
<b>Şekil 8.</b>	13. nolu vakanın MR görüntüsü .....	61
<b>Şekil 9.</b>	65. nolu vakanın MR görüntüsü .....	61
<b>Şekil 10.</b>	69. nolu vakanın MR görüntüsü .....	62

## KISALTMALAR

- MRG** : Magnetik Rezonans Görüntüleme  
**SSPE** : Subakut Sklerozan Panensefalit  
**EEG** : Elektroensefalografi  
**BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı  
**NDI** : Nörolojik Dizabilite İndeksi  
**BBT** : Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgilerinden yararlandığım, tez konusunda yardımlarını esirgemeyen Çocuk Nöroloji A.D değerli hocam Prof. Dr. Akın İŞCAN'a teŐekkür etmeyi bir borç bilirim.

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince her türlü konuda desteğini esirgemeyen, tecrübe ve deneyimlerinden çok Őey kazandığım değerli hocalarım; A.D Başkanım Prof. Dr. A. Himmet KARAZEYBEK, Prof. Dr. Ahmet KOÇ, Prof. Dr. Murat SÖKER, Doç. Dr. Mustafa KÖSECİK, Doç. Dr. Kabil ŐERMATOV, Doç. Dr. Mansur TATLI, Yrd. Doç. Dr. Mustafa SORAN, Yrd. Doç. Dr. C. Dost ZEYREK, Yrd. Doç. Dr. Ali ATAŐ ve Yrd. Doç. Dr. Alpay ÇAKMAKLI'ya sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÇalıŐmamda emeği bulunan Uzman Dr. M. Tayyip ARSLAN, Uzman Dr. Hasan ÇEÇE ve Öğretim Görevlisi Hakim ÇELİK'e gönülden teŐekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince klinikteki çalıŐmalarımda ve tezimde yardımlarını esirgemeyen Dr. Sümeyya ERCAN, Dr. Abdurrahim ÇEKİN, Dr. Salih DURAK, Dr. Murad CENGİZ, Dr. İrfan ALTINTAS, Dr. M. Fatih SARAÇOĞLU, Dr. Hüseyin AKSOY, Dr. Mahmut ALTUNTAŐ ve Çocuk Kliniği'nin diğer asistanlarına, hemŐirelerine ve personeline ayrıca teŐekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve katkılarını esirgemeyen, sevgili eŐim Süreyya'ya, canım kızım Őilan ve oğlum Ferhat'a, destek ve dualarını hiçbir zaman eksik etmeyen anneme, babama ,kardeŐlerime ve tüm insanlara teŐekkür ve sevgilerimi sunarım.

***Dr. Lokman TOKAY***

## ÖZET

### **Subakut Sklerozan Panensefalite Klinik ve Beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulguları**

**Dr. Lokman TOKAY**

Bu çalışmada, klinik bulgular, tipik elektroensefalogram bulguları, beyin omurilik sıvısında artmış kızamık antikoru ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının varlığına dayanılarak subakut sklerozan panensefalit tanısı konulan 56'sı erkek, 16'sı kız olmak üzere 72 vaka incelendi. Ortalama tanı yaşı  $7.4 \pm 2.3$  yıl, kızamık ile SSPE tanı yaşı arasında geçen süre  $5.6 \pm 2.2$  yıl bulundu. En sık başvuru yakınmaları vakaların % 61'inde atonik/miyoklonik nöbet, % 31.9'unda mental kötüleşme ve davranış değişikliği olarak bulundu.

Beyin MRG incelenmesinde 31'inde subkortikal tutulum, 23'ünde periventriküller tutulum, 13'ünde kortikal tutulum ve 21 vakada beyin atrofi saptandı. Korpus kallosum tutulumu 5 vakada, bazal gangliyon tutulumu 3, serebellum tutulumu 3 ve beyin sapı tutulumu 3 vakada saptandı. En sık görülen beyin tutulumu lokalizasyonları sırasıyla frontal, parietal ve oksipital lob olarak bulundu. Elektroensefalografik bulgulara eşlik eden BOS'ta artmış kızamık antikoru varlığına rağmen vakaların % 29'unda beyin MRG incelemesinin normal bulunması dikkati çekti

**Anahtar Kelimeler:** Subakut Sklerozan Panensefalit, MRG



## SUMMARY

### **Clinical and Magnetic Resonance Imaging Findings in Subacute Sclerosing Panencephalitis**

**Dr. Lokman TOKAY**

A total of 72 (56 male, 16 female) SSPE patients are investigated in this study. SSPE diagnosis is made by clinical findings, typical electroencephalogram(EEG) findings, increased measles antibodies in cerebrospinal fluid(CSF) and findings of brain MRIs. Mean age of SSPE diagnosis and the gap between measles infection and SSPE diagnosis was  $7.4\pm 2.3$  years and  $5.6\pm 2.2$  years respectively. Most common initial presenting findings were atonic/myoclonic seizures (61%) and mental deterioration/behavioral changes(31.9%).

Subcortical, periventricular and cortical findings were present in brain MRIs' of 31, 23 and 13 patients respectively. Brain atrophy is detected in MRIs' of 21 cases. Corpus callosum, basal ganglion, cerebellum and brain stem involvement is detected in 5, 3, 3 and 3 cases respectively. Most frequently seen localisations for brain involvement were sequentially frontal, parietal, and occipital lobes. Interestingly, even in the presence of EEG findings together with increased measles antibodies in CSF, 29% of brain MRIs of these patients were normal.

Key words: Subacute sclerosing panencephalitis, MRI



HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Lokman TOKAY'ın hazırladığı "Subakut Sklerozan Panensefalit'te Klinik ve Magnetik Rezonans Görüntüleme Bulguları" başlıklı tezi 07.02.2007 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof.Dr.A.Himmet KARAZEYBEK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



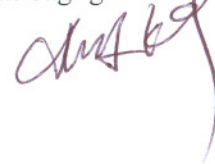
ÜYE

Prof.Dr.Akın İŞCAN  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.



ÜYE

Prof.Dr.Ahmet KOÇ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD.



ÜYE

Doç.Dr.Mustafa KÖSECİK  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD



ÜYE

Doç.Dr.Saime SHERMATOVA  
Radyodiagnostik Anabilim Dalı



ONAY

Prof. Dr. Selçuk YÜCESAN  
07.02.2007

S. Yüncü  
DEKAN

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Bu çalışmanın amacı bölgemizde çocukluk çağında sık görülen önemli bir hastalık olan Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanısı alan vakalarda epidemiyolojik, klinik, elektrofizyolojik ve beyin magnetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularını gözden geçirmek ve elde edilen bulguları yorumlayarak hastalık hakkında yeni bilgilere ulaşmaktır.

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE), santral sinir sisteminin kızamık virusu ile oluşan nörodejeneratif ve inflamatuvar bir hastalığıdır. Bir çocukluk çağı hastalığı olan SSPE'nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Kızamık enfeksiyonundan sonra aylar-yıllar içinde ortaya çıkan hastalığın tipik bulguları olarak davranış değişiklikleri, myoklonus, mental kötüleşme, nöbetler, ekstrapiramidal disfonksiyon ve görme bozukluğu görülür. Ancak bazen atipik bulgular ilk belirtileri oluşturabilir ve bu durumda tanı koymakta zorluk ortaya çıkar. Hastalığın kesin bir 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).

Batı ülkelerinde toplumun kızamığa karşı bağışık hale gelmesi nedeniyle SSPE görülmemektedir. 1980'li yıllara kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda on vakadan daha az vaka rapor edilmektedir (6). Saha ve ark. Hindistan'da SSPE'nin insidansını milyonda yirmi bir olarak rapor etmişlerdir(7). Ancak Ortadoğu'da bu oran milyonda 2,4 kadardır (8-9). Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Dalında son 3 yılda 72 hasta SSPE tanısı almıştır. Bölgemizde SSPE'nin çok yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir.

SSPE'de beyin tutulumunu göstermede beyin magnetik rezonans görüntülemenin büyük avantajları vardır (10-21). Hastalığın radyolojik bulguları, klinik bulgularla zayıf korelasyon göstermesine rağmen, MRG hastalığın seyrini izlemede yararlıdır. SSPE ile ilgili yayınlanmış MRG görüntüleme deneyimleri sınırlı sayıdadır (10,18-30). Bu çalışmada, SSPE'nin klinik ve MRG bulguları birlikte irdelenecek olması literatüre katkı sağlayacaktır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Santral sinir sisteminin ölümcül bir hastalığı olan SSPE, defektif kızamık virüsü ile meydana gelen bir yavaş virüs enfeksiyonudur. İlk olarak 1960 yılında Greenfield hem gri hem de beyaz cevheri tutan persistan virüs enfeksiyonu tanımlamasından itibaren subakut sklerozan panensefalit (SSPE) terimi kullanmaya başlanmıştır (31). Aslında SSPE orijinal olarak üç farklı nöropatolojik olayı tanımlamaktadır. 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 (32). 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 (33). Altı yıl sonra ise Van Bogaert beyaz cevherde glial proliferasyon ve belirgin demiyelinizasyon varlığına dikkat çekerek subakut sklerozan lökoensefalit terimini ileri sürmüştür (34). 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 (35). 1969 yılında bir SSPE hastasının beyin dokusundan kızamık virüsü elde edilmiştir (36). Daha sonra bu potansiyel olarak ölümcül hastalığın anlaşılması konusunda birçok gelişme meydana gelmiş, değişik tedavi yöntemleri denenmiştir.

## 2.1. Epidemiyoloji

SSPE tüm dünyada bildirilmesine rağmen, batıda daha nadir görülür. ABD'de yılda 10 vakadan daha az vaka rapor edilmekte, 1960 ve 1970 yıllarında sıklığı 1 milyon çocukta bir vaka olarak rapor edilmiştir (6,37). 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. Hindistan'da SSPE'nin insidansını milyonda 21 olarak rapor etmişlerdir (7). Ortadoğu'da bu oran milyonda 2,4 kadardır (8,9). 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 olması nedeniyle hastalık yaygın olarak 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 (38-41). Aaby ve ark. kızamık virüsü ile temas yaşı, cinsiyet ve yaşanan bölge gibi faktörlerin kızamık virüsüyle karşılaşma riskini arttırdığını öne sürmüşlerdir (42). 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 (30).

Yaygın aşılama gelişmiş toplumlarda SSPE'nin insidansını %90'dan daha fazla azaltmıştır (43). Aşılanmış çocuklarda gelişen SSPE'den aşılama öncesi geçirilen subklinik kızamık enfeksiyonu sorumludur. Atenüe kızamık aşısının SSPE'ye neden olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır (31).

## 2.2. Patogenez

Kızamık virüsü paramiksovirüs ailesinden morbillivirüs subgrubuna ait bir RNA virüsüdür. SSPE semptomları ile akut enfeksiyon arasında uzun bir zaman

aralığı olmasına rağmen, beyne virüs yerleşimi akut enfeksiyon sırasında olmaktadır (44). Kızamık virüsünün muhtemelen kızamığın akut deri döküntüleri sırasında serebral endotelial hücrelerin enfeksiyonu ile beyne ulaştığı düşünülmektedir (45). Dolaşımdaki inflamatuvar hücreler yoluyla giriş de muhtemeldir (46). 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. Bir 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 üretilir (47). Yüksek seviyelerde nötralizan antikor SSPE hastalarının serum ve beyin omurilik sıvılarında mevcuttur; bu durumda ekstrasellüler kızamık virüsünün kızamık virüsünün santral sinir sistemine yayılmasından sorumlu olamayabileceği ileri sürülmektedir (27). Son dönemlerde virüsün trans-sinaptik transmisyonuna işaret edilmiştir (48).

Bu hastaların beyin dokusundan elde edilen kızamık virüsü vahşi tip kızamık virüsünün replikasyonunu engelleyebilir ve klonal orijine sahip olabilir (44,49). Muhtemelen persistan viral enfeksiyona yol açan, viral genomdaki geniş nokta mutasyonları nedeniyle SSPE hastalarında M proteininde çok sayıda değişiklik tanımlanmıştır (50-56). Tip II transmembran protein H, hücre yüzey proteini cd46'ya bağlanarak virüsün hücreye tutunmasına aracılık eder ve birleşme için esansiyel bir kofaktördür (57). H ve F proteinlerindeki değişiklikler persistan enfeksiyon ile ilişkili olabilirken, M proteini göreceli olarak çok değişmemiştir (58,59). 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 (60). 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 (61). Bu gözlem hasta kanında anneden geçen kızamık antikorlarının bulunmasına rağmen, erken yaşta ortaya çıkan kızamık enfeksiyonunun SSPE için yüksek risk oluşturmasını açıklayabilir (35). Persistan kızamık virüs enfeksiyonunun SSPE hastalarının vücudunun her yerinde bulunduğu dair bulgular vardır (62).

Son dönemdeki çalışmalarda SSPE hastalarında viral enfeksiyonun direkt etkisi veya sitokin aracılı yanıtlar sonucunda oligodendroglial ve nöronal hücreler gibi değişik hücre tiplerinin apoptosizinin insan santral sinir sistemindeki kızamık virüs enfeksiyonunun nöropatogeneze katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (63,64).

### **2.3. 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, gliosis, astrosit proliferasyonu, perivasküler hücre birikimi, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları vardır. Oligodendrositlerin viral enfeksiyonu SSPE hastalarında sıklıkla mevcut olan yaygın demiyelinizasyondan sorumlu olabilir (65). Hastalığın ileri evrelerinde beynin geniş kapsamlı incelemesinde; hafiften orta düzeye kadar serebral korteks artofisinin meydana geldiği görülmüştür. Mikroskobik inceleme, kortikal yapıların organizasyon bozukluğu ve nöronal dejenerasyonu gösterir. Beynin parietooksipital 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 İnküzyon 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 (22). Yine nöron ve oligodendrositlerde nörofibriler yumaklar da görülebilir (66). İn situ hibridizasyon metodları yumakları içeren hücrelerin viral genom içerdiklerini göstermiştir. Dolayısıyla viral enfeksiyonun yumak formasyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir (67). Hastalığın geç döneminde inflamasyonun tipik alanlarını ve hatta inklüzyon cisimciklerini bulmak zor olabilir. Histopatolojik değişiklikler parankim nekrozu ve gliosis şeklinde olmak üzere belirgindir (68). 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 (69). Az sayıda enfeksiyöz virüs beyin dokusundan üretilebilir. Buna karşın insitu hibridizasyon metodu veya polimeraz zincir reaksiyonu ile viral genom ortaya çıkarılabilir ve immunosito kimyasal olarak viral antijen ayırt edilebilir (27,70,71).

#### **2.4. 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. 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 gelişir. Az bir hasta grubunda ataksi, distoni ve diskinezi görülebilir. Jeneralize tonik klonik nöbetler ve parsiyel nöbetler de meydana gelebilir (6,7,72). 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 (73,74). Park ve ark. koryoretinitli bir hastada retinanın nükleer tabakasında kızamık virüsü ile uyumlu görünüm gösteren birçok filamentöz, mikrotübüler ve intranükleer viral inklüzyonlar tanımlamıştır (75).

Hastalığın ileri dönemlerinde kuadriparezi gelişir, spastisite artar, myoklonus 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 (76).

## **2.5. 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 psikiyatrlistlere başvurur. Bazı hastalarda myoklonus yoktur; atoni olmayabilir veya gözden kaçabilir (9). SSPE'nin myoklonus ve bazı diğer progresif nörolojik hastalık tablosu gösteren belirtilerini diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırılması gerekmektedir. Daha seyrek olarak SSPE hastaları mevcut parsiyel nöbetleri, lateralize nörolojik bulguları veya papil ödem nedeniyle intrakranial yer kaplayan lezyon şeklinde yanlış tanı alabilirler (1). Tanı tipik serebrospinal sıvı değişiklikleri ve karakteristik EEG paterni temelindedir. Dyken tanı kriterleri: 1-klinik; progresif, subakut mental kötüleşme ve myoklonus 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 (72).

## **2.6. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)**

Subakut sklerozan panensefalite BOS değerlendirmesi genellikle normal olmakla birlikte protein artışı görülebilir ancak hücre yoktur. Serebrospinal sıvı'da protein artışın nedeni artmış gamaglobülin'dir. BOS'daki IgG sentezindeki büyük artış nedeniyle normal çocuklardaki 5–10 mikgr/dl olan BOS IgG bu hastalarda 10-54 mikgr/dl'e çıkar (77,78). 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 (79).

SSPE hastalarında serebrospinal sıvıdaki IgG'nin çoğunun kızamık virüsüne karşı olduğu gösterilmiştir ve oligoklonal bantlar kızamık virüsü vasıtasıyla adsorbe edilebilmektedir (80). Böylece serebrospinal sıvıdaki kızamığa karşı gelişen antikor titrelerinde artış SSPE için tanı koydurucudur. Kızamık antikor titresinin serumda 1/256, BOS'da ¼ veya daha fazla olması SSPE lehine kabul edilir. Serebrospinal sıvı titresini / serum titresinin oranı 200'ün altındadır. Bu oran normalde 200-500 olarak bulunur. Serum serebrospinal sıvı oranının diğer viral antikorlar ve albümin için normal olması, kan beyin bariyerinin normal olduğunu, artmış kızamık antikor miktarının santral sinir sistemi içerisindeki sentezden kaynaklandığını göstermektedir (81,82). Kullanılan değişik serolojik metodlar kompleman fiksasyon, hemagglütinasyon inhibisyon, virüs nötralizasyon ve ELİSA'dır. ELİSA kızamık virüsüne spesifik IgM'e olduğu kadar IgG'nin tespitinde de yüksek duyarlılığa sahiptir (83).

Serebrospinal sıvıda kızamık virüsü genomunun tespiti ile SSPE'nin tanısı doğrulamak mümkündür. Kızamık virüsü RNA'sı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile tespit edilebilir (30).

## **2.7.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 birebir ilişkilidir. Sıklıkla hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki süre kısalmır (84). SSPE nin periyodik kompleksleri miyoklonik spazmlara eşlik etmediği vakit ilk olarak uyku sırasında görülür. Bu periyodik kompleksler hasta uyanık iken rutin EEG kaydı sırasında İV 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. EEG periyodik kompleksleri ile ilişkili myoklonus ve atoninin erken tanısı için duyarlı bir teknik olan video-split EEG'yi önermişlerdir (9). Bu araştırmacılar tip III periyodik komplekslerin kötü prognoz ile tip II periyodik komplekslerin ise daha iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

## **2.8.Beyin Görüntüleme Bulguları**

Beyin görüntülemesi SSPE'nin erken tanısındaki rolü sınırlıdır. Hastalığın erken döneminde BBT normaldir. Hastalığın ileri dönemlerinde diffüz serebral ödeme bağlı interhemisferik fissür ve hemisferik sulkusların kapanması ve küçük ventriküller görülür. Hastalığın geç dönemlerinde jeneralize veya fokal serebral atrofi ve ventriküler genişleme görülebilir, fakat bazen, hastalığın başlamasından

5 yıl sonra bile BBT normal olabilir. Bazal ganglion ve kortekste hipodens alanlar da bildirilmiştir (85).

MRG beyaz cevher anormalliklerini göstermede çok duyarlıdır. Erken değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensite alanları tanımlanır. Çok sıklık 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. gri maddenin erken tutulumunu bildirmişlerdir (86). 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 (87).

Brismar ve ark. 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 (22).

## **2.9. 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. Nukleik asit hibridizasyon teknikleri de kızamık virüsü genomunun gösterilmesinde kullanılmaktadır.

## **2.10. 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 en sık olarak kortikal körlük klinik başvuru bulgudur. Yetişkin yaş grubunda sık olarak agresif bir seyir izleyerek eksitusla sonuçlanmaktadır (88). Gökçil ve ark. yetişkin dönemde ortaya çıkan SSPE vakalarında oral isoprinozin ve interferon alfa kombinasyonunun tedavide etkili olduğunu bildirmişlerdir (3).

## **2.11. Gebelikte SSPE ve Fulminan 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 (89). Thiel ve ark. 28. gestasyonel haftada sezeryan ile sağlıklı bir bebek doğuran yirmi yaşında bir SSPE'li vaka bildirmişlerdir (90). Bebeğin serum analizinde kızamık virüs IgG antikoları titresinin giderek azaldığı ve 6 ay sonra kayb olduğu tesbit edilmiştir. Gebelikte, kortikal körlük en sık mevcut belirti olarak rapor edilmiş, karakteristik myoklonuslar eklampsiye benzer klinik tablo tanımlanmıştır. 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 (91–93).

## **2.12. 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 (76,94,95).

*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 (96). Birkaç kontrolsüz çalışmada isoprinozinin hayatta kalma süresini uzattığı ve bazı hastalarda klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir (97,98). Nunes ve arkadaşları, valproik aside dirençli myoklonusların kontrolünde triheksifenidil ve isoprinozin kombinasyonunun iyi sonuçlar verdiğini gözlemişlerdir (99). 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 (60). İsoprinosin 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 (30). SSPE'li hastalarda BOS interferon seviyeleri düşük bulunmuştur. Dışardan verilen interferon muhtemelen viral replikasyonu baskılar ve immün sistemi güçlendirir. İnterferon alfa başlangıçta intravenöz ve intratekal yoldan denenmiştir. Panich ve ark. genel anestezi altında sağ lateral ventrikülün ön boynuzuna bir kateter yerleştirmiş, subkutan olarak yerleştirilen ommaya rezervuarı yardımıyla intraventriküler ilaç vermişlerdir (100). 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/m<sup>2</sup> verilmekte ve ardından haftada 5 gün 1.000.000ünite/m<sup>2</sup>'ye çıkarılmaktadır. Bu tedavi süreci 2-6 aylık aralıklarla 6 kez tekrarlanmaktadır. Bazı çalışmalarda oral isoprinozin ve intraventriküler interferon alfa kombine tedavisinin etkili olduğu bildirilmiştir (101-102). Gökçil ve ark. 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 intraventricüler interferon alfa kombinasyon ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. beyin omurilik sıvısı kızamık antikoru, renal ve hepatik fonksiyonlar tedavi boyunca takip edilmelidir. Tedavi BOS'tan kızamık antikoru kaybolması ile sonlandırılır. Sistemik (subkutan) interferon alfa ile birlikte 5.000.000 ünite/gün intratekal interferon alfa eş zamanlı olarak verilerek lenfoid glandüler kızamık virüslerinin periferik rezervuarları tedavi edilebilir. İnterferon alfanın yan etkileri ateş, letarji, anoreksi ve kimyasal menenjit. Karaciğer enzim düzeylerinde yükselme olması durumunda tedavi geçici olarak durdurulur. Her ne kadar intraventricüler 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 (103).

*Ribavirin:* Antiviral bir ilaç olan ribavirin SSPE'nin hayvan modellerinde test edilmiş ve etkili bulunmuştur. Günümüzde bu ilaç SSPE hastalarında kullanılmaktadır. Tomoda ve ark. tedaviye yanıtız iki SSPE'li hastada yüksek doz intraventricüler interferon alfa ile kombine intravenöz ribavirin kullanmıştır (4). 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. benzer şekilde ribavirin ve intraventricüler interferon alfanın yüksek dozda kullanmışlar benzer yanıt almışlar (104).

*SSPE tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar:* Amantidine virüsün replikasyonu imkan vermeyerek onların maturasyonunu engelleyen bir anti-RNA ajanıdır. Bu ilaç gastrointestinal sistemden çok iyi emilir ve kan beyin bariyerini geçer. Az sayıda SSPE vakasının tedavisinde olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (105). H2 reseptör antagonisti olan cimetidine SSPE'nin tedavisinde kullanılmış, Anlar ve ark. iki aylık çalışma periyodunda cimetidine ile tedavi edilen 7 hastada kötüleşme gözlemezken, plasebo grubundaki 7 hastada anlamlı derecede kötüleşme gözlemişlerdir (106). Farklı yayınlarda interferon beta ve inosipleks,



intravenöz immünglobülin, plazmaferezis ve kortikosteroidlerle ilgili değişik sonuçlar bildirilmiştir (107,108). Bugün için SSPE tedavisinde etkinliği kanıtlanmış bir tedavi protokolu mevcut değildir. İsoprinozin, 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.

### **2.13. 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 yada ölüme yakın klinik tablo görülür. Risk ve ark. yaklaşık %10 hastada fulminan seyir tesbit etmişlerdir (76). SSPE'de %5 oranında spontan uzun süreli iyileşme görülebilir. Santoshkumar ve ark. yaklaşık 17 ayda progresif nörolojik kötüleşme gösteren, tamamiyle yatağa bağımlı, kendi bakımını yapamayacak duruma gelen bir kadın SSPE hastası rapor etmişlerdir (95). Grunewald ve ark. yaklaşık 25 yıl remisyonunda kalan bir kadın hastayı rapor etmişlerdir (94). Remisyon hastalığın herhangi bir döneminde meydana gelebilir ve relaps olmadan önce remisyon süresi değişik uzunlukta seyreder. Santoshkumar ve ark. SSPE'de hayatta kalma süresi ve spontan remisyonun tahmininde bazı faktörlere dikkat çekmişlerdir (95). SSPE'nin başlangıç yaşının 12 yaştan küçük olması, periyodik komplekslerin kaybolması, EEG takibinde zemin aktivitesinde normalleşme eğilimi ve serebrospinal sıvıda kızamık antikör titrelerinde progresif artış görülmesi SSPE'de klinik iyiye gidişin habercisi görünmektedir. Ancak bu gözlemlerin doğrulanması için daha ileri araştırmalar

gerekmekte ve bugün için SSPE'de spontan düzelmenin nasıl oluştuğu bilinmemektedir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 2004 ile 2006 yıllarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında izlenen SSPE vakaları incelendi. SSPE tanısı, tipik klinik ve EEG bulgularının ile birlikte BOS'ta artmış kızamık antikorlarının varlığına dayanarak konuldu. Tüm vakaların, tanı yaşı, cinsiyeti, başvuru semptomları, kızamık geçirme yaşı, nörolojik bulguları, EEG ve görüntüleme bulguları, tanı sırasındaki klinik evre ve nörolojik dizabilite indeks (NDI) belirlendi. Hastalığın evrelendirmesi için Gascon tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (109).

#### 3.1. Gascon Evrelemesi

Evre IA: Davranış, bilinç ve kişilik değişiklikleri.

Evre IB: Periyodik olmayan, fokal miyoklonik spazmlar.

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

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

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

Evre IIIB: Spontan konuşmanın kaybı, anlama yeteneğinin azalması/yok olması, körlük. Miyoklonik spazmlar. Yatağa bağımlılık. 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.

Vakaların klinik nörolojik anormalliklerin puanlandırılmasında Dyken ve arkadaşlarının geliştirdiği nörolojik disabilite indeksi kullanıldı (110).

### 3.2.Nörolojik Dizabilite İndeksi

#### 1- Davranış ve Mental Durum

##### a-İrritabilite

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

##### b-Kişilik Değişiklikleri

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

##### c-İçe Kapanma

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

##### d- Zeka

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

##### e-Bilişsel İşlevler

Normal	0
Hafif konuşma, algı görme, işitme bozukluğu	1
Orta konuşma, algı, görme, işitme bozukluğu	2
Ağır konuşma, algı,görme bozuk.	3
Stupor, koma	4

#### 2-İstemsiz Hareketler ve Nöbetler

##### a-Yeri

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

##### b-Tekrarlama

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

##### c-Sıklığı

Nöbet yok	0
Seyrek	1
Sık	2
Devamlı	3
Hareketsizlik	4

##### d-Senkroni

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

##### e-Nöbetler (Majör Nöbetler)

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

### 3-Motor ve Duyusal

#### a-Refleks-Tonüs

Normal	0
Hafif hiperrefleksi/tonüs artışı	1
Hafif hiperrefleksi ve tonüs artışı	2
Orta hiperrefleksi ve tonüs artışı	3
Aşırı hiperrefleksi, tonüs artışı	4

#### b-Kuvvet ve Kas Kütlesi

Normal	0
Hafif parezi veya atrofi	1
Hafif parezi ve atrofi	2
Orta derece güçsüzlük veya atrofi	3
Belirgin güçsüzlük, atrofi	4

#### c-Anormal Postür ve Hareketler

Normal	0
Hafif kore, atetoz	1
Hafif distoni, orta kore/atetoz	2
Orta distoni, koreatetoz, hafif rijid	3
Ağır ekstrapiramidal bulgu	4

#### d-Koordinasyon Bozukluğu

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta bozulma	2
Belirgin bozulma	3
Ağır koordinasyon kusuru	4

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

Normal	0
Tek duyuda bozulma	1
2 duyuda bozulma	2
3 duyuda bozulma	3
4 duyuda bozulma	4

### 4-Vejetatif ve Sistemik

#### a-Görme

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta derece bozulma	2
Belirgin bozulma	3
Görmenin kaybı	4

#### b-İşitme

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta bozulma	2
Belirgin bozulma	3
İşitmiyor	4

#### c-Konuşma

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta bozulma	2
Belirgin bozulma	3
Ağır bozulma	4

#### d-Otonomik

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta şiddette belirtiler	2
Belirgin bulgular	3
Ağır bulgular	4

#### e-Beslenme

Normal	0
Hafif bozulma	1
Orta derece bozukluk	2
Belirgin beslenme kusuru	3
Ağır bozulma	4

### **3.3.EEG**

EEG kayıtları uluslararası 10–20 sistemine göre yerleştirilen 16 yüzey elektrodundan elde edilerek dijital ortama kaydedilmiştir. Bipolar montaj uygulanmış, yüksek filtre cut of değeri 70 Hz ve Tc 0,3s olarak alınmıştır. Elektrod direnç eşiği 10 kohm olarak alındı. Aktivasyon metodu olarak fotik uyarı (5,10 ve 20 Hz) ve hiperventilasyon uygulanmıştı.

### **3.4. Magnetik Rezonans Görüntülemesi**

Merkezi sinir sisteminin magnetik rezonans görüntüleri 1,5 Tesla sistem (Signa; GE Medikal Sytems, Milwaukee, WI) cihaz ile elde edildi. Tüm hastalara aksiyel planda T2 (TR/TE/NEX:4300/100/1), aksiyel ve sagittal planda T1 (TR/TE/NEX:500/15/1) ve koronal planda FLAIR (TR/TE/TI/NEX:9000/100-150/2200/1) sekansları uygulanmıştır. Kesit kalınlıkları 5 mm, kesit aralığı 0.5 mm, field of view (FOV) 200-220 mm ve matriks 256x256 mm olarak alınmıştır. Elde edilen görüntüler serebral atrofi, kortikal, subkortikal, serebellum, periventriküler, korpus kallozum, beyin sapı ve bazal gangliyon tutulumu açısından incelenmiştir.

. Tanı tarihini izleyen ilk 3 ay içinde klinik durumu hızla kötüleşerek eksitus olan vakalar fulminant seyirli olarak kabul edildi(111).

Veriler bilgisayar ortamında SPSS 11.5 programı ile student T testi, korelasyon analizi ve ki-kare testler ile istatistiksel olarak değerlendirildi. P<0.05 olması anlamlı kabul edildi.

## **4.BULGULAR**

Üç yıl (2004-2006) içinde Harran üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalına başvuran 56'sı erkek 16'sı kız toplam 72 vaka SSPE tanısı aldı. Erkek/ Kız oranı 3,5/1 olarak bulundu.

Yetmişiki SSPE vakasının demografik özellikleri Tablo 1'de; tanı yaşları ve kızamık ile SSPE arasında geçen latent süre Tablo 2 ve Şekil 1'de sunulmuştur.

**Tablo-1: 72 SSPE vakasının demografik özellikleri.**

Sıra No	Cins	Klinik Evre	Kızamık Aşısı	Kızamık Geçirme Yaşı (Ay)	Tanı Yaşı (Yıl)	Başvuru Yakınması
1	E	IIIB	-	?	7 ½	Myoklonik/atonik nöbet
2	E	IIB	-	?	6	Mental gerilik/ davranış değişikliği
3	K	IIIA	-	13	7	Görme değişiklikleri
4	E	IIIB	+	8	6 ½	Myoklonik/atonik nöbet
5	E	IA	-	12	6	Myoklonik/atonik nöbet
6	E	IA	?	12	6	Mental gerilik/ davranış değişikliği
7	E	IIIA	+	3	11	Mental gerilik/ davranış değişikliği
8	K	IIA	-	48	7	Myoklonik/atonik nöbet
9	E	IIB	-	6	10	Myoklonik/atonik nöbet
10	K	IIIB	-	?	6	Myoklonik/atonik nöbet
11	E	IV	-	?	8 ½	Myoklonik/atonik nöbet
12	E	IV	-	12	6	Myoklonik/atonik nöbet
13	E	IIA	-	48	10	Myoklonik/atonik nöbet
14	K	IIA	-	24	5	Myoklonik/atonik nöbet
15	E	IIB	-	18	7	Myoklonik/atonik nöbet
16	K	IIB	-	5	5	Myoklonik/atonik nöbet
17	E	IIIB	-	72	9	Mental gerilik/ davranış değişikliği
18	E	IB	-	?	6	Mental gerilik/ davranış değişikliği
19	E	IIB	+	36	6	Myoklonik/atonik nöbet

20	E	IIIB	-	18	7	Myoklonik/atonik nöbet
21	E	IIA	-	24	4 ½	Myoklonik/atonik nöbet
22	E	IIB	-	12	6	Myoklonik/atonik nöbet
23	E	IIA	-	12	4 ½	Myoklonik/atonik nöbet
24	E	IIIB	-	?	3 ½	Myoklonik/atonik nöbet
25	E	IIB	-	?	5	Myoklonik/atonik nöbet
26	E	IIIA	-	?	8	Myoklonik/atonik nöbet
27	E	IIA	-	12	9	Myoklonik/atonik nöbet
28	E	IB	-	?	11	Mental gerilik/ davranış değişikliği
29	E	IIA	-	48	6	Myoklonik/atonik nöbet
30	E	IB	-	3	6	Myoklonik/atonik nöbet
31	K	IIA	-	3	8	Myoklonik/atonik nöbet
32	E	IIA	-	?	9	Myoklonik/atonik nöbet
33	E	IIIB	-	?	6	Myoklonik/atonik nöbet
34	E	IIIB	-	48	6	Atonik +myoklonik nöbet
35	E	IIB	+	72	12	Mental gerilik/ davranış değişikliği
36	E	IIA	-	?	6	JTK
37	E	IIA	-	12	9 ½	Myoklonik/atonik nöbet
38	E	IIB	-	48	7	Myoklonik/atonik nöbet
39	K	IIIB	-	36	9	Myoklonik/atonik nöbet
40	K	IIA	-	12	6	Myoklonik/atonik nöbet
41	E	IIIA	-	12	6	Mental gerilik/ davranış değişikliği
42	K	IB	-	12	6	Mental gerilik/ davranış değişikliği

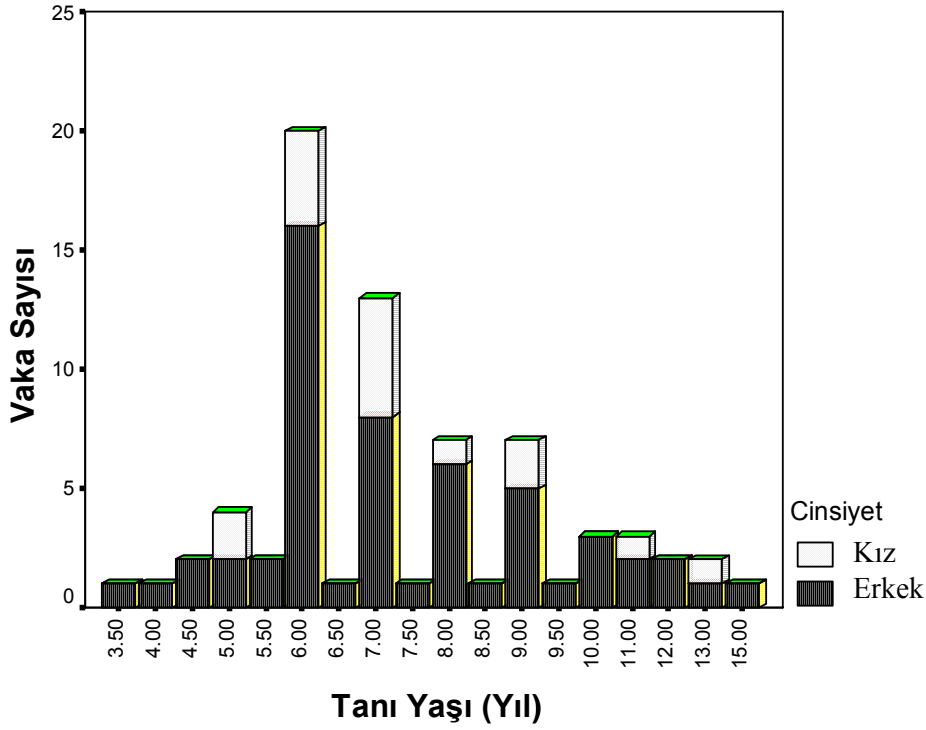
43	E	IIA	-	12	7	Myoklonik/atonik nöbet
44	K	IIA	-	48	13	Myoklonik/atonik nöbet
45	E	IIA	-	9	8	Myoklonik/atonik nöbet
46	E	IIB	-	7	6	Kusma-Başağrısı-Ataksi(KİBAS-Papilödem)
47	E	IIA	-	12	7	Mental gerilik/davranış değişikliği
48	E	IV	-	18	9	Myoklonik/atonik nöbet
49	E	IIIA	-	36	10	Myoklonik/atonik nöbet
50	E	IIIB	-	12	5	Mental gerilik/davranış değişikliği
51	K	IIB	-	9	7	Mental gerilik/davranış değişikliği
52	E	IIIB	-	2	12	Myoklonik/atonik nöbet
53	K	IIA	-	?	6	Myoklonik/atonik nöbet
54	K	IIB	-	24	7	Mental gerilik/davranış değişikliği
55	E	IIB	-	24	6	Myoklonik/atonik nöbet
56	E	IIIB	-	?	13	Myoklonik/atonik nöbet
57	E	IIA	-	?	8	Görme değişiklikleri
58	K	IIA	+	36	7	Myoklonik/atonik nöbet
59	E	IA	-	36	6	Mental gerilik/davranış değişikliği
60	E	IIIA	-	12	8	Myoklonik/atonik nöbet
61	E	IIB	-	?	8	Mental gerilik/davranış değişikliği
62	E	IB	?	?	15	Görme değişiklikleri



63	E	IIIB	-	?	5 ½	Myoklonik/atonik nöbet
64	E	IIIA	-	18	7	Myoklonik/atonik nöbet
65	E	IIIB	-	9	4	Mental gerilik/davranış değişikliği
66	E	IB	-	12	7	Mental gerilik/davranış değişikliği
67	E	IIIB	-	24	9	Mental gerilik/davranış değişikliği
68	K	IIA	-	30	9	Mental gerilik/davranış değişikliği
69	E	IIIA	?	7	5 ½	Mental gerilik/davranış değişikliği
70	E	IIIA	-	24	8	Mental gerilik/davranış değişikliği
71	K	IIB	-	12	11	Mental gerilik/davranış değişikliği
72	E	IIB	?	24	7	Mental gerilik/davranış değişikliği

**Tablo-2: 72 SSPE vakasında tanı yaşı, kızamık geçirme yaşı ve kızamık ile SSPE arasında geçen süre.**

	<b>Erkek (Ort ± SS)</b>	<b>Kız (Ort ± SS)</b>	<b>P</b>
<b>Tanı Yaşı (Yıl)</b>	7.47 ± 2.31	7.43 ± 2.15	<i>p&gt;0,05</i>
<b>Kızamık Geçirme Yaşı (Ay)</b>	21.38 ± 17.7	22.29 ± 15.2	<i>p&gt;0,05</i>
<b>Latent Süre(Yıl)</b>	5.56 ± 2.22	5.78 ± 2.05	<i>p&gt;0,05</i>



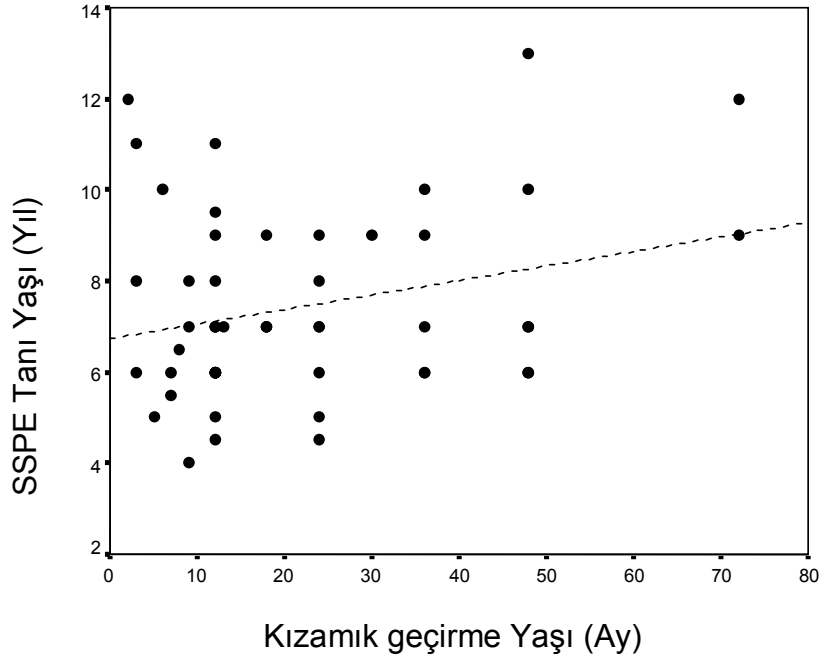
**Şekil-1: 72 SSPE vakasının tanı yaşı bakımından grafiksel görünümü.**

Vakaların tümü kırsal alandan gelmişti. Ortalama tanı yaşı  $7.4 \pm 2.3$  (yaş sınırları  $3 \frac{1}{2} - 15$  yaş) yıl, kızların ortalama tanı yaşı  $7.43 \pm 2.15$  (yaş sınırları  $5 - 13$  yaş) yıl, erkeklerin ortalama tanı yaşı  $7.47 \pm 2.31$  (yaş sınırları  $3 \frac{1}{2} - 15$  yaş) yıl olarak bulundu. Ortalama tanı yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.441$ ). Yetmişiki vakanın  $64$  ( $\%89.9$ )'ü  $10$  yaş ve öncesinde SSPE tanısı aldı. En sık tanı yaşı  $6$  yaş olup, vakaların  $18$  ( $\%25$ )'i  $6$  yaşında,  $10$  ( $\%13.8$ )'u  $3 \frac{1}{2} - 5 \frac{1}{2}$  yaşında ve  $8$  ( $\%11.1$ )'i  $11 - 15$  yaşında SSPE tanısı aldı. Önceden kızamık geçirdiği bildirilen  $53$  ( $\%73.6$ ) vakanın  $39$ 'u erkek  $14$ 'ü kız idi. Vakaların ortalama kızamık geçirme yaş  $21.6 \pm 17$  ay olarak bulundu. Yetmişiki vakanın  $19$ 'unda kızamık anamnezi hakkında net bilgi edinilemedi.

Kızamık geçirdiği bilinen  $53$  vakanın  $27$  ( $\%50.9$ )'si bir yaşından önce,  $31$  ( $\%58.5$ )'i  $1 \frac{1}{2}$  yaşından önce kızamık geçirmişti. Kızamık ile SSPE hastalığı

arasında geçen ortalama süre  $5.6 \pm 2.2$  (2-11.8) yıl olarak bulundu. Erkeklerin kızamık geçirme yaşı  $21.4 \pm 17.7$  ay (yaş sınırları 2-72 ay), kızların ortalama kızamık geçirme yaşı  $22,3 \pm 13,1$  ay (yaş sınırları 3-48 ay) olarak bulundu. Erkek ve kız vakalar arasında kızamık geçirilen yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.984$ ). SSPE tanısı sırasındaki klinik evrelere bakıldığında, vakaların 45 (%62.5)'inin tanı sırasında Evre I-II'de, 20 (%27.7)'sinin Evre IIA'da olduğu görüldü. En sık tanı konulan evreler Evre IIA, Evre IIB ve Evre IIIB olarak sıralanmıştı.

Kızamık geçirdiği bilinen 53 vakanın kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşını gösteren grafik Şekil 2'de sunulmuştur.



**Şekil-2: 72 SSPE vakasının kızamık geçirme yaşına göre SSPE tanı yaşının grafiksel görünümü.**

Yetmişiki vakanın 63 (%87.5)'ünde kızamık aşısı hiç yapılmamıştı. Dört (% 5.5) vakanın kızamık aşısı hakkında sağlıklı bilgi elde edilemedi. Üç-yetmişiki aylar arasında kızamık geçiren 5 (%7) vakanın kızamık aşılarının zamanında

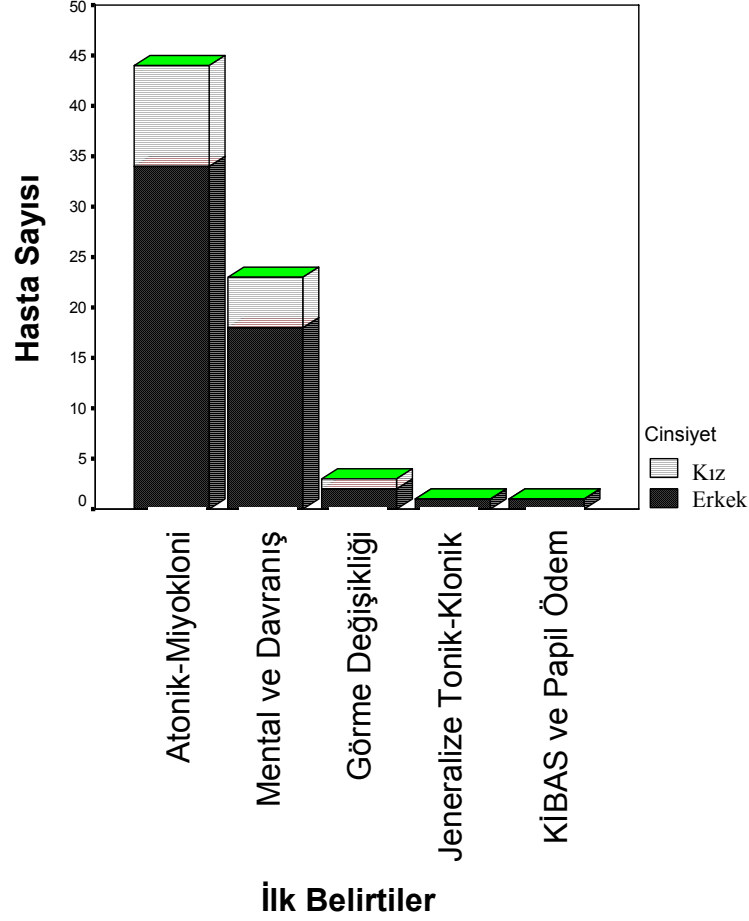
yapıldığı bildirildi. Kızamık geçirme yaşı ile SSPE yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ,  $Rsq=0,066$ ).

Yetmişiki vakanın tanı anındaki EEG bulguları Tablo 3'de görülmektedir;

**Tablo-3: Yetmişiki SSPE vakasında tanı anında EEG bulguları.**

EEG	Klinik Evre (Gascon sınıflaması)						
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
<b>Tipik</b>	3	6	17	14	8	14	3
<b>Fokal Anormallik</b>	-	-	1	1	-	1	-
<b>Börst-Supresyon</b>	-	-	1	-	1	-	-
<b>Yavaş Zemin Aktivitesi</b>	-	-	1	1	-	-	-
<b>Toplam</b>	3	6	20	16	9	15	3

Yetmişiki vakanın 65 (%90.2)inde tanı sırasında SSPE'nin tipik bulgusu olan tekrarlayan, jeneralize, yüksek amplitüdü, İV diazepam ile baskılanmayan, keskin-yavaş dalga aktivitesi saptandı. Üç (%4.2) vakada EEG'de fokal anormallik, 2 (%2.8) vakada börst-supresyon paterni ve 2 (%2.8) vakada yavaş zemin aktivitesi saptandı. Hiçbir vakada fotik uyarı ile anormal aktivite kaydedilmedi. Beyin MRG bulguları ile EEG bulguları karşılaştırıldığında; tipik EEG bulguları olan 65 vakanın 46 (%70.8)'sında beyin MRG patolojik, 19 (%29.2)'unda normal bulundu. EEG bulguları atipik olan 7 vakadan 5'inde beyin MRG patolojik, 2 vakada normal bulundu.



**Şekil-3: 72 SSPE vakasında başvuru belirti ve bulguların dağılımı.**

Yetmişiki vakanın başvuru belirtileri Şekil 3'de görülmektedir. Kırkdört (%61.1) vaka atonik/miyoklonik nöbet, 23 (%31.9) vaka mental kötüleşme ve davranış değişikliği, 3 (%4.2) vaka görme azalması, 1 (%1.4) vaka kusma-baş ağrısı-ataksi (KİBAS ve papil ödem) ve 1 (%1.4) vaka jeneralize tonik klonik nöbet (JTK) yakınmasıyla başvurmuştu.

Yetmişiki SSPE vakasında tanı sırasındaki MRG bulgularının klinik evreye göre dağılımı Tablo 4-5'de sunulmuştur;

**Tablo-4: Yetmişiki SSPE vakasında beyin MRG bulgularının tanı sırasındaki klinik Evreye göre dağılımı**

MR Bulgular	Klinik Evre (Gascon Sınıflaması)							Toplam
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	
<b>Vaka Sayısı</b>	3	6	20	16	9	15	3	72
<b>Normal</b>	2	6	7	4	1	1	-	21
<b>Kortikal Tutulum</b>	-	-	1	1	4	6	1	13
<b>Subkortikal Tutulum</b>	1	-	6	8	6	8	2	31
<b>Bazal Gangliyon</b>	-	-	-	-	1	2	-	3
<b>Periventriküler Tutulum</b>	-	-	8	5	6	3	1	23
<b>Korpus Kallozum Tutulum</b>	-	-	-	-	-	5	-	5
<b>Beyin Sapı Tutulum</b>	-	-	-	1	-	-	2	3
<b>Atrofi</b>	-	-	1	-	6	11	3	21
<b>Serebellum Tutulum</b>	-	-	-	1	-	-	2	3

- Bazı vakalarda birden fazla tutulum saptanmıştır.

**Tablo-5: MRG bulguların evrelere dağılımı**

	Evre I-II	Evre III-IV	Toplam
<b>Normal MRG</b>	19	2	21
<b>Anormal MRG</b>	26	25	51
<b>Toplam</b>	45	27	72

\* p< 0,01

Evre IA'da tanı alan 1 vakada subkortikal tutulum ve 2 vakada normal beyin MRG bulguları, Evre IB'de tanı alan 6 vakanın tümünde normal beyin MRG bulguları, Evre IIA'da tanı alan 20 vakada; periventriküler tutulum 8, subkortikal tutulum 6, kortikal tutulum 1, atrofi 1 vakada saptandı. Yedi vakada beyin MRG incelemesinde anormallik bulunmadı. Evre IIB'de tanı alan 16 vakada; subkortikal tutulum 8, periventriküler tutulum 5, kortikal tutulum 1, beyin sapı tutulumu 1, serebellum tutulumu 1 vakada saptandı. Dört vakada beyin MRG incelemesinde anormallik saptanmadı. Evre IIIA'da tanı alan 9 vakada; subkortikal tutulum 6,

periventriküler tutulum 6, atrofi 6, kortikal tutulum 4, bazal gangliyon tutulumu 1 vakada saptandı. Bir vakada beyin MRG incelemesinde anormallik saptanmadı. Evre IIB'de tanı alan 15 vakada; atrofi 11, subkortikal tutulum 8, kortikal tutulum 6, korpus kallozum tutulumu 5, periventriküler tutulum 3, bazal gangliyon tutulumu 2 vakada saptandı. Bir vakada beyin MRG incelemesinde anormallik saptanmadı. Evre IV'te tanı alan 3 vakada; atrofi 3, beyin sapı tutulumu 2, serebellum tutulumu 2, subkortikal tutulum 2, kortikal tutulum 1 ve periventriküler tutulum 1 vakada saptandı.

MRG bulgularına bakıldığında Evre IIA'da periventriküler tutulum ve subkortikal tutulum, Evre IIB'de subkortikal tutulum ve periventriküler tutulum, Evre IIIA'da subkortikal tutulum, periventriküler tutulum ve atrofi, Evre IIB'de atrofi, subkortikal tutulum, kortikal tutulum ve korpus kallozum tutulumu, Evre IV'te atrofi, beyin sapı tutulumu ve serebellum tutulumu sık görülen bulgular olarak dikkati çekti.

Tüm vakalar dikkate alındığında en sık görülen tutulumlar 31 (%43) vakada görülen subkortikal tutulum, 23 (%31.9) vakada görülen periventriküler tutulum ve 21 (%29.1) vakada görülen atrofi olarak dikkati çekti.

Evre I-II'de tanı alan 45 vakanın 19 (%42.2)'unda, Evre III-IV'te tanı alan 27 vakanın 2 (%7.4)'sinde beyin MRG incelemesi normal bulundu. Geç evrelerde (Evre III-IV) tanı alan vakalarda beyin MRG incelemesinde patoloji saptanma olasılığının erken (Evre I-II) evrede olan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ( $p < 0,01$ ).

Fulminan gidişli 8 vakanın 3'ünde subkortikal tutulum, 2'sinde periventriküler tutulum, 1'inde kortikal tutulum, 1'inde beyin sapı tutulumu, 1'inde serebellum tutulumu, 1'inde korpus kallozum tutulumu ve 1'inde atrofi saptandı. Fulminan gidişli 4 vakada ise beyin MRG incelemesinde patoloji saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA

Kızamığın geç komplikasyonu olan SSPE, önceden sağlıklı olan çocuklarda genellikle davranışlarda hafif değişiklikler ile başlayan fatal bir hastalıktır. Hastalar genellikle mental kötüleşme ve miyoklonik ataklar ile beraber aylar veya birkaç yıl içerisinde yüksek beyin fonksiyonlarını yitirerek koma tablosuna girer. Hücresel düzeyde, etkilenen kortekste enfekte nöronların fagositozuna bağlı olarak nöron kaybı gerçekleşir (112,113,115). Hastalığın klinik seyrine paralel olarak beyin dokusunda atrofi ve etkilenen beyaz cevher alanlarında gliosis oluşur (112-114). 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 mikrogliyal hücre artışı mevcut olup süreç ilerledikçe reaktif astrogliosis giderek artar (112-115). Özetle, nöronal ve glial viral hücre inklüzyonları, subakut inflamatuvar değişiklikler, subakut demiyelinizasyon ve gliosis, hastalığın karakteristik histopatolojik bulgularıdır (72).

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 isimlendirilmiştir (65,112-115).

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Kızamık hastalığından ortalama 6-8 yıl sonra SSPE oluşması konakta bağışıklık sisteminde sorun olduğunu düşündürmüştür (112,113,115). Yapılan çalışmalarda, insan vücuduna giren kızamık virüsünün yapısında değişimin oluştuğunu destekleyen bulgulara ulaşılmıştır. Bu çalışmalarda, uzun bir latent dönem sonunda, SSS'ye yerleşen virüste M protein; membran füzyonuna neden olan F glikoproteini ve hemaglutininde yapısal değişiklik olduğu gösterilmiştir (59,112,115,111). 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 (65,116). Oligodendrogliaların bu inflamatuvar süreçte ikincil olarak enfekte oldukları ve bunun sonucunda sekonder demiyelinizasyon gerçekleştiği düşünülmektedir (116,117).

SSPE tüm dünyada görülmekle birlikte kızamığın sık görüldüğü Asya, Ortadoğu gibi bölgelerde daha sık görülmektedir (76). Hastalığın sıklığı yılda bir milyon kişi başına 1 vaka olarak bulunmuştur (118). 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 çalışmasında 4.2, Öztürk ve ark.'nın çalışmasında 2, Anlar ve ark.'nın çalışmasında 4.2 bulunmuştur (22,29,87). Garg bu oranı 3 olarak bildirmiştir (30). Çalışmamızda erkek/kız oranı 3.5 olarak bulunmuştur. Primer kızamık enfeksiyonu cinsiyet farkı göstermemesine rağmen SSPE'nin erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni belli değildir. Dyken, bu farkın nedenin hormonal faktörlere bağlı olabileceğini belirtmiştir (119).

ABD'deki ulusal SSPE veri tabanı bilgilerine göre hastaların %85'i 5 ile 15 yaş arasında başvurmaktadır (43). 1980 yılından önce bildirilen hastaların ortalama yaşı yaklaşık 10 iken 1980 ile 1984 yılları arasında bu ortalama 14'e yükselmiştir (120). Yalaz ve ark. SSPE'nin ortalama başlangıç yaşını 12.5 olarak bildirmişlerdir (121). Öztürk ve ark.'nın çalışmasında SSPE'li hastaların ortalama tanı yaşı 13.1 olarak bulunmuştur (29). SSPE'nin primer kızamık enfeksiyonunu izleyen ortalama 6-8 yıllık bir latent süreden sonra başladığı, inkübasyon süresinin genellikle bir dekadı aşmadığı bildirilmiştir (30). Son birkaç dekada SSPE başlangıç yaşının erken yaşlara doğru kaydığı bildirilmiştir. Anlar ve ark. 1975-1999 yılları arasında hastalığın başlangıç yaşının ortalama 13'den ortalama 7.6'ya kaydığı bildirilmiştir (28). Bu durum, latent sürede 9.9 yıldan 5.9 yıla değişen bir kısalmayı göstermektedir (28). Çalışmamızda SSPE vakalarında ortalama tanı yaşı 7.4 olarak bulundu. Bu bulgular SSPE'nin erken yaşa doğru kaydığına işaret eden önceki çalışmaları desteklemektedir.

SSPE'nin ırksal ve coğrafi bölge farklılığı gösterip göstermediği bazı araştırmalara konu olmuştur. İsrail'de yapılan bir araştırmada SSPE'nin Aşkenazi Yahudilerine göre Sefardik Yahudilerinde daha sık olduğu bulunmuştur (40). Buna benzer şekilde, Amerika'da yapılan bir çalışmada SSPE'nin ırksal dağılımının farklı olduğu gösterilmiştir (68). Söz konusu çalışmada, İspanyol'ların zenci ve beyaz Amerika'lılara göre SSPE'ye daha yakın olduğu gösterilmiştir. Yalaz ve ark. SSPE'nin kırsal kesimde yaşayan insanları daha fazla etkilediğini bildirmişlerdir (122). Bizim çalışmamızda da vakalar sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kırsal kesimden veya il merkezinin kenar semtlerinden gelmişlerdi. Bu kesimlerde kızamığa karşı bağışıklama oranı çok düşük buna karşın kızamık enfeksiyonu geçirme oranı oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.

Erken yaşta kızamık enfeksiyonu geçirmiş olma, SSPE için önemli bir risk faktörüdür. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 1988'de yayımlanan çalışmasında SSPE hastalarının %50'sinin 2 yaşından önce, %75'inin ise 4 yaşından önce kızamık enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiştir (123). Scully ve ark. erken yaşlarda geçirilen kızamık enfeksiyonunun SSPE'ye gelişme riskini arttırdığını bildirmişlerdir (124). Öztürk ve ark. SSPE hastalarının ortalama kızamık geçirme yaşı 2.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada erkek ve kızlar arasında SSPE tanı yaşı bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (29). Anlar ve ark. SSPE vakalarında kızamık geçirme yaşını 1975–1984 yıllarında  $25 \pm 18.5$  ay, 1995–1999 yıllarında  $20.7 \pm 20.1$  ay olarak bildirmişlerdir (28). Yalaz ve ark. SSPE hastalarında kızamık geçirme yaşının kızlarda  $2.31 \pm 1.7$ , erkeklerde  $1.8 \pm 1.3$  olduğunu bildirmişlerdir (122). Çalışmamızda kızamık geçirme yaşı ortalama  $21.4 \pm 17$  ay olarak bulundu. Çalışmamızda, SSPE'li vakalarında kızamık geçirme yaşı bakımından erkek ve kızlar arasında anlamlı fark yoktu. Vakalarımızın %60'ı 18 aydan önce kızamık geçirmişti. Bu bulgu, erken yaşta kızamık geçiren kişilerde SSPE gelişme riskinin daha fazla olduğu savını desteklemekle birlikte çalışmamızda kızamık geçirme yaşı ile SSPE tanı yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Yalaz ve ark. SSPE'li olguların %97'sinde kızamık öyküsünün pozitif olduğunu bildirmişlerdir (122). Dyken, SSPE vakalarının %65'inde, Haddad ve ark.

%75'inde kızamık öyküsünün pozitif olduğunu bildirmişlerdir (72,125). Çalışmamızda 72 SSPE vakasının 53 (%73)'ünde geçirilmiş kızamık enfeksiyonu öyküsü mevcuttu. Bu bulgu literatürle uyumlu bulundu.

Garg, 1 yaşın altında geçirilen kızamığın beş yaş veya daha sonra geçirilen'e oranla onaltı kat daha yüksek SSPE riski taşıdığını bildirmiştir(30). Çalışmamızda SSPE'li hastaların 5 (%6.9)'ünün kızamığa karşı aşılınmış olduğu, 63 (%87.5)'ünün aşılınmamış ve 4 (%5.5)'ünün ise aşılama durumunun bilinmediği görülmüştür. Bağışıklama yapıldığı aileleri tarafından bildirilen 5 vakanın tümünde kızamığa karşı bağışıklamayı kanıtlayan bir belge tesbit edilmemiş ve bu vakaların tümünün kızamık hastalığı geçirdiği ailelerce bildirilmiştir. Bu 5 vakadan biri üç aylık bir diğeri sekiz aylık iken kızamık enfeksiyonu geçirmişlerdi. Bu vakalarda kızamık enfeksiyonundan sonra yapılan bağışıklamanın SSPE yönünden yararı olmadığı açıktır. 36-72 aylık iken kızamık geçiren aşılınmış diğeri 3 vakanın aşılama zamanı net olarak bilinmemektedir. Sağlık Bakanlığının yakın zamana kadar uygulamakta olduğu aşı programına göre 9-12 aylık iken kızamık aşısı yapılan çocukların 15 aylık olunca tekrar kızamık aşısı yapılmaları gerekmektedir. Söz konusu bu vakaların 9-12 aylık iken aşılınmaları buna karşın 15 aylık olunca 2.kez aşılınmamış olmaları nedeniyle bu vakaların kızamığa karşı yetersiz bağışıklanmış olması mümkündür. Bu olasılık dışında kızamığa karşı aşılınmış çocukların kızamık enfeksiyonu geçirmesinde malnutrisyon varlığı veya aşı öncesi subklinik kızamık enfeksiyonu geçirmiş olmalarında sorumlu olabilir (126).

SSPE'de ilk yakınmalar miyoklonik/atonik nöbet, mental kötüleşme, davranış değişikliği veya görme bozukluğu biçiminde olabilir. Bojinova ve ark. 40 SSPE vakasında ilk bulgu olarak %35'inde mental kötüleşme, %29'unda ekstrapiramidal hiperkinesi, %15'inde epileptik nöbet, %10'unda hemiparezi ve %10'unda görme bozukluğu bildirilmiştir (127). Kissani ve ark. 70 SSPE vakasının 2/3'ünde hastalığın ilk yılında vakaların %86'sında parsiyel nöbetler ve %43'ünde jeneralize tonik klonik nöbetler olmak üzere epileptik nöbetlerin görüldüğü bildirilmiştir (128). Nunes ve ark. 48 SSPE vakasının 22'sinde ilk semptom myoklonus veya tonik-klonik nöbet ve 7'sinde davranış bozukluğu olarak

bildirilmiştir (129). Hergüner ve ark. 16 SSPE hastasının 7 (%43.7)'sinde ilk bulgu miyoklonik/atonik nöbet, 2 hastada miyoklonik/atonik nöbet ile birlikte jeneralize tonik klonik nöbet 9 hastada denge bozukluğu ile birlikte davranış ve konuşma bozukluğu olarak bildirilmiştir (130). Öztürk ve ark. ilk bulgu olarak %50 vakada davranış değişikliği, %30 vakada miyokloni/toni ve daha az oranda ise görsel bozukluk ve jeneralize tonik klonik nöbet olarak bildirilmiştir (29). Çalışmamızda ilk yakınma olarak vakaların %61.1'inde atonik/miyoklonik nöbet, %31.9'unda mental kötüleşme ve davranış değişikliği, %4.1'inde görme azalması, %1.3'inde jeneralize tonik klonik nöbet ve %1.3'inde KİBAS papil ödem saptandı. SSPE'li vakalarda ilk yakınmalar bakımından literatürdeki bu farklılığın nedeni eğitim düzeyinin düşük olduğu bölgemizde davranış değişikliği ve mental kötüleşmenin aileler tarafından yeterince fark edilmediği ve yakınma olarak belirtilmediğine bağlı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda yer alan 72 SSPE vakasının tanı anındaki nöbet tiplerine bakıldığında 68 (%94.4) vakada miyoklonik/atonik nöbet, 4 (%5.6) vakada jeneralize tonik klonik nöbet saptandı. Tanıyı izleyen dönemlerde tüm hastalarda hastalığın tipik belirti ve bulguları olan atonik/miyoklonik nöbet saptandı. Benzer sonuçlar diğer çalışmalarda da bildirilmiştir (30,72). Görme ile ilgili bulgular genellikle nörolojik bulgularla eş zamanlı olarak görülmekle birlikte bazen nörolojik bulgulardan öncede görülebilir (73,74). SSPE'nin önemli bir belirtisi olan görme kaybının erişkin çağda başvuran hastalarda daha çok görüldüğü bildirilmiştir (30,41,88). Khaldikar ve ark. görme kaybı olan vakalarda ortalama tanı yaşını 14.8 yıl olarak bildirmişlerdir (126). Genel olarak göz ve görsel belirtiler hastaların %10-50'sinde görülen ve kortikal körlük, korioretinit ve optik atrofi en sık saptanan patolojilerdir (30). Çalışmamızda, ilk tanı anında vakaların 3 (%4.2)'ünde uni yada bilateral görme azalması saptanmıştır. Tanıyı izleyerek ilerleyen klinik süreçte göz tutulumu veya görme kaybı olan vakaların oranının artması beklenen bir bulgudur.

SSPE'de EEG bulguları tanısız değer taşır. Hastalığın erken döneminde EEG normal olabilir veya nonspesifik jeneralize zemin ritmi yavaşlaması gösterebilir (29,30,131). Hastalığın tipik EEG bulgusu miyoklonus ile birlikte görülür ve bilateral, simetrik, senkron, yüksek voltajlı (200-500 Mv), polifazik,

sterotipik delta brstleridir (30,72). Peryodik kompleksler olarak isimlendirilen bu aktiviteler miyoklonik jerklerle bire bir rtr ve 4-10 sn arayla tekrarlar. Hastalık ilerledikçe periyodik kompleksler arasındaki zaman aralığı giderek ksalar (132). EEG ekimi sırasında İV diazepam verilmesi uyanık EEG kaydı sırasında periyodik komplekslerin ortaya çıkmasına yardım edebilir (30). Hastalığın geç döneminde disorganize, yüksek amplitdl, gelişigüzel ve yavaş zemin aktivitesi dikkat çeker.

Çalışmamızda vakaların %90.3nde tipik periyodik kompleksler saptanmıştır. SSPE vakalarında frontal ritmik delta aktivitesi, frontal fokal deşarjlar, multifokal paroksizmal yüksek amplitdl yavaş dalgalar, periyodik jeneralize hızla dalga brstleri, uykuda diffüz alfa dalgaları bisinkron oksipital dikenler, diken dalga deşarjları şeklinde atipik EEG bulguları bildirilmiştir (9,133-138). Çalışmamızda atipik EEG bulguları olarak 3 (%4.2) vakada fokal EEG anormalii, 2 (%2.8) vakada jeneralize brst-supresyon paterni ve 2 (%2.8) vakada jeneralize zemin aktivite bozukluğu saptanmıştır. Bu bulgu SSPEde tipik olmayan EEG anormaliklerinin grlebildiini bildiren çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Hastalığın tipik olmayan EEG bulgularının bilinmesinin tanısal yönden büyük önem taşıdığı bildirilmiştir.

Vakalarımızın ounluu Evre I-IIde tanı almıştır. Gascon Evrelemesine göre; 9 vaka Evre Ide, 36 vaka Evre IIde, 24 vaka Evre IIIte ve 3 vaka Evre IVte tanı almıştır. Nunes ve ark.'nın serisinde, SSPE'li vakaların %49'unun Evre IIIte tanı aldığı bildirilmiştir (129). Yazarlar bu durumu SSPE'nin diğer nörodejeneratif hastalıklar ile karmasına ikincil olarak geç tanı almasına balamıtır. Literatürdeki diğer çalışmalarda SSPE'li vakaların sıklıkla Evre II daha az sıklıkla Evre IIIte tanı aldıkları görülmektedir (29,87,22).

SSPEde beyin görüntülenmesi çok önemli bir tanı aracıdır. Hastalığın erken dönemlerinde, BBT genellikle normal bulunur ya da hafif bir serebral dem saptanır (86,22,21). İleri dönemlerde ise, serebrumda bilateral simetrik veya asimetrik kontrast tutmayan veya az kontrast tutan lezyonlar ortaya çıkabilir (86,22, 26). Diffüz serebral dem bazen görülebilen ve bu durumda hemisferik sulkuslar ve inter hemisferik fissür silinir ventriküller küçük olarak görülür.

Hastalığın ileri dönemlerinde BBT'de jeneralize veya fokal serebral atrofi ve ventriküller genişleme görülebilir (24,20,22,26). Bazen hastalığın başlangıcından yıllar sonra bile BBT normal bulunur (30).

Anlar ve ark. Jabour Evre III'te bulunan 33 hastanın 25'inde, Jabour Evre II'de bulunan 40 hastanın 26'sında ve Jabour Evre I'de bulunan hastaların tümünde BBT normal bulunmuştur (139). Mahdi ve ark. bir'i Jabour Evre I, 9'u Jabour Evre II ve bir'i Jabour Evre III'te olan toplam 11 hastada BBT normal bulunmuştur. Söz konusu bu çalışmada sadece 3 hastada anormal BBT bulguları saptanmıştır (12). Beyin MRG SSPE de beyaz cevher değişiklikleri göstermek bakımından BBT'den üstündür (10,18-21). Brismar ve ark. 25 SSPE hastasından beyin MRG ile beyaz cevher değişiklikleri saptanan 11 hastanın tümünde BBT normal bulunmuştur (22).

SSPE'de radyolojik bulgular tanıya yardımcı en önemli laboratuvar bulguları arasındadır. Bununla birlikte radyolojik değişiklikler ile klinik bulgular arasında güçlü bir ilişki yoktur. Hastalığın geç evrelerinde olan bazı hastalarda MRG normal bulunabilmekte, buna karşın bazı SSPE vakalarında MRG bulgularında değişiklik olmaksızın klinik bulgularda ağırlaşma gözlenebilmektedir (22). Brismar ve ark. SSPE önce oksipital korteksi etkilemekte, daha sonra ilerleyerek frontal korteks ardından subkortikal beyaz cevher, beyin sapı ve spinal kordu tutmaktadır (22). Tuncay ve ark. hastalığın erken lezyonları olarak başlıca gri cevher ve subkortikal beyaz cevheri tutan asimetric, serebral hemisferlerin posterior kısımlarına doğru uzanan sinyal intensite artış alanları, daha sonraki evrelerde ise derin beyaz cevherde sinyal değişiklikleri ve ağır serebral atrofi olarak bildirilmişlerdir (86). SSPE de lezyonların kitle etkisi ve kontrast tutuşu olağan değildir. Buna karşın bazı vakalarda özellikle erken dönemlerinde lezyonların hafif kitle etkisi ve kontrast tuttuğu bildirilmiştir (87).

Brismar ve ark. beyaz cevher değişiklikleri ve atrofinin derecesine bağlı olarak SSPE'nin görüntüleme bulgularını evrelere ayırmışlardır. Bu çalışmada 44 vakanın yaklaşık %75'inde beyaz cevher değişiklikleri saptanmış, klinik Evre ile MRG değişiklikleri arasında oldukça zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Evre III ve

hata Evre IV'te olan bazı hastalarda normal MRG bulguları görülmüş, buna karşın erken evrede olan bazı hastalarda ciddi MRG bulguları görülmüştür (22). Söz konusu çalışmada hastalığın Evre I ve Evre II de yapılan beyin MRG incelemesinde gri cevher normal bulunmuştur. Buna karşın Gascon Evre IIIB veya Gascon Evre IV'e kadar izlenen 23 hastanın 8'inde beyin MRG de gri cevher tutulumu gösteren sinyal intensite değişiklikleri saptanmıştır (22). Bu çalışmada gri cevher lezyonları, beyaz cevher değişiklikleri veya atrofinin ağırlığı ile ilişkisiz bulunmuştur. Söz konusu çalışmada gri cevher lezyonları başlıca kortikal gri cevherde görülmekle birlikte thalamus, pons, beyin sapı, serebellar pediküller, bazal gangliyon tutulumunda saptanmıştır. Nadir olarak kortikal gri cevher tutulumu olmaksızın beyin sapı ve pons tutulumu bildirilmiştir (22).

Anlar ve ark. 26 SSPE hastasında yapılan 32 MRG incelemesinde; periventriküller beyaz cevher tutulumu en sık görülen tutulum olarak bildirilmiş, subkortikal beyaz cevher tutulumu ve beyin atrofisi diğer sık görülen bulgular olarak dikkati çekmiş, daha nadir görülen tutulumlar olarak bazal gangliyon, thalamus ve beyin sapı tutulumu, korpus kallozum tutulumu ve izole kortikal (hipokampal) tutulum bildirilmiştir (87). Öztürk ve ark. 20'si Evre II'de olan toplam 26 SSPE hastasında yaptıkları beyin MRG incelemesinde 13'ünde kortikal tutulum, 13'ünde subkortikal tutulum, 3'ünde atrofi ve 2'sinde bazal gangliyon tutulumu saptanmıştır (29).

Tuncay ve ark. 15 SSPE vakasından 5'inde beyin MRG normal, 10 hastada patolojik bulunmuş, hastalığın erken evrelerinde beyin MRG'nin normal bulunma olasılığının yüksek olduğunu, erken bulgular olarak asimetric kortiko-subkortikal tutulumla dikkati çekmişler, hastalığın ilerlemesi ile birlikte kortikal atrofi ve multifokal derin beyaz cevher tutulumunun belirgin hale geldiğini klinik evre ile MRG bulguları arasında bire bir ilişki olmadığı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (86).

Alkan ve ark. 18 SSPE vakasını içeren serisinde Evre II'deki 11 hastanın %63,6'sında subkortikal ve periventriküller beyaz cevher tutulumu, Evre III'teki 7 hastanın tümünde periventriküller ve subkortikal beyaz cevher tutulumu saptanmıştır (140).

SSPE de MRG değişikliklerinin lokalizasyonu bazı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bazı alışmalarda MRG değişikliklerin subkortikal oksipital beyaz cevherden başladığı bildirilmiştir (22,141). SSPE'de en sık tutulan loblar paryetal ve paryetooksipital lob olarak bildirilmiştir (87,29). Nöropatolojik bir çalışmada görüntüleme bulgularına benzer şekilde hastalığın serebral hemisferlerin posterior bölgelerinde (başlıca paryetooksipital ve posterotemporal korteks) başladığı, daha sonra subkortikal ve derin beyaz cevher tutulumun belirgin hale geldiği bildirilmiştir (13).

Yukarda söz edilen SSPE de beyin MRG incelemesini konu alan çalışmaların sonuçları şöylece özetlenebilir;

- 1-SSPE de beyin MRG BBT'ye göre daha değerli bir tanı aracıdır.
- 2-SSPE de beyin MRG özellikle erken evrelerde normal bulunabilir.
- 3-SSPE hastalarında beyin MRG de görülen başlıca bulgular multifokal derin beyaz beyaz cevher değişiklikleri kortiko-subkortikal fokal tutulum ve beyin atrofisidir.
- 4-Beyin MRG bulguları ile hastanın klinik evresi arasında güçlü bir korelasyon yoktur.
- 5-SSPE de görülen MRG lezyonları genellikle kontrast tutmaz.
- 6-Bazal gangliyon tutulumu olağan dışı bir bulgu değildir.
- 7-SSPE'de; beyin ödemi ve kitle etkisi (87,142,143), beyin sapı ve serebellar tutulumu (87,144), akudaktal stenoz ve hidrodefali (145) görülebilir.

Çalışmamızda en sık MRG bulguları sıklık sırasıyla subkortikal-kortiko-subkortikal tutulum, periventriküller tutulum ve beyin atrofisi olarak bulundu. Korpus kallosum, beyin sapı, serebellum, bazal gangliyon tutulumu daha seyrek görülen tutulumlar olarak bulundu.

Öztürk ve ark. SSPE vakalarında periventriküller beyaz cevher tutulumu ile kortikal tutulumun eşit oranda olduğunu, Anlar ve ark. periventriküller beyaz cevher tutulumunun, Tuncay ve ark. asimetric kortikal ve subkortikal tutulumun, Brismar ve ark. subkortikal beyaz cevher tutulumunun en sık görüldüğünü bildirilmişlerdir (87,86,29,22).



Çalışmamızda 72 SSPE vakasında, subkortikal tutulum en sık olarak bulunmuş, bunu periventriküller tutulum izlenmiştir. Çalışmamızda klinik evre ile MRG bulguları arasındaki ilişki incelenmiş Evre I-II'de 45 SSPE vakadan 26'sinde MRG anormaliği saptanırken, Evre III-IV'te 27 SSPE vakadan 25'inde MRG anormaliği saptanmıştır. Bu bulgu hastalığın olağan seyrini yansıtan önceki çalışmalarda da bildirilmiştir. Bununla birlikte klinik evre ile MRG arasında her zaman geçerli bir ilişki yoktur. Hastalığın ileri evresinde bile MRG'nin normal bulunabileceği gibi Evre I-II de ağır serebral atrofinin saptanması mümkündür.

Çalışmamızda, MRG anormaliği saptanan 51 vakadan 32'sinde tutulan loblar kesin olarak lokalize edilebilmiş, frontal lobun 19 vakada, pariyetal lobun 14 vakada, oksipital lobun 12 vakada tutulduğu kaydedilmiştir. Bu sonuç SSPE'nin başlıca oksipital/okspitopariyetal lobu tuttuğunu bildiren önceki çalışmalardan farklı olarak frontal lob tutulumun daha sık olduğunu göstermektedir (87,29,22). SSPE'nin MRG lezyonlarının genellikle kontrast tutmadığı bilinmektedir (30). Çalışmamızda hiçbir vakada kontrast tutulumu saptanmamıştır.

## 6.SONUÇLAR

SSPE, tipik olarak kişilik, mental ve davranış değişiklikleri, ilerleyici miyoklonik aktiviteyle başlayan nörolojik disfonksiyon, nöbetler ve en sonunda yaygın nörolojik bozukluklara yol açan kızamığa bağlı bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Hastalık genellikle 2–3 yıl içerisinde ölümle sonuçlanır. SSPE genellikle kızamığın endemik olduğu bölgelerde daha sık gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise yok denecek kadar azdır.

Tipik klinik bulgular, karakteristik EEG bulguları, BOS ve serumda kızamık antikor titresinin yükselmesi ve beyin biyopsisinde panensefalitin ortaya konması ile SSPE tanısı konabilir.

Bu çalışmaya 2004-2006 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp fakultesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalında 72 SSPE tanısı almış vaka alınmıştır. Bu çalışmadan aşağıda sıralanan sonuçlar elde edilmiştir:

1. Çalışmaya 56 erkek, 16 kız olmak üzere toplam 72 vaka alınmış, erkek/kız oranı 3,5/1 olarak bulunmuştur.
2. Vakaların tanı yaşı  $7.4 \pm 2.3$  yıl (yaş sınırları  $3 \frac{1}{2} - 15$ ) olarak bulunmuştur. Kızların ortalama tanı yaşı  $7.07 \pm 2.01$  yıl (yaş sınırları 5–13), erkeklerin tanı yaşı  $7.57 \pm 2.38$  yıl (yaş sınırları  $3 \frac{1}{2} - 15$ ) olarak bulunmuştur.
3. Yetmişiki vakanın 19'unda önceden kızamık geçirip geçirmediği hakkında net bilgi edinilemedi. Önceden kızamık geçiren 53 (%73.6) vakanın 39'u erkek, 14'ü kız idi. Vakaların ortalama kızamık geçirdiği yaş  $22.4 \pm 18.2$  ay idi.
4. Kızamık geçirme yaşı ile SSPE yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
5. Vakalarımızın tümü kentimizin kenar semtleri, ilçeleri ve kırsal kesiminden gelmişlerdi.
6. Sekiz vakanın fulminan seyrettiği saptanmıştır. Aşılama durumu ile hastalığın seyri arasında ilişki bulunmadı.
7. Vakaların tanı anında başvuru semptomlarına bakıldığında 44 (%61.1) vakanın atonik/miyoklonik nöbet, 23 (%31.9) vakanın mental kötüleşme ve davranış değişikliği, 3 (%4.1) vakanın görme kaybı, bir vakanın başağrısı-kusma (KİBAS- papil ödem) ve bir vakanında jeneralize tonik klonik nöbet ile başvurduğu saptandı.
8. Vakaların tanı sırasındaki Gascon Evrelerine bakıldığında Evre IA'da 3, Evre IB'de 6, Evre IIA'da 20, Evre IIB'de 16, Evre IIIA'da 9, Evre IIIB'de 15 ve Evre IV'te 3 vaka saptandı.
9. Yetmişiki vakadan 21'inde (%29) normal MRG bulguları saptandı.
10. Çalışmaya alınan vakaların başvuru esnasındaki Gascon Evreleri ile hastaların MRG bulguları karşılaştırıldığında Gascon Evresi arttıkça, vakaların MRG'lerinde de bulguların ağırlaştığı görülmüştür.
11. MRG bulgularına bakıldığında Evre IIA'da periventriküler tutulum ve subkortikal tutulum, Evre IIB'de subkortikal tutulum ve periventriküler tutulum, Evre IIIA'da subkortikal tutulum, periventriküler tutulum ve atrofi ,

Evre IIIB'de atrofi, subkortikal tutulum, kortikal tutulum ve korpus kallozum tutulumu, Evre IV'te atrofi, beyin sapı tutulumu ve serebellum tutulumu sık görülen bulgular olarak dikkati çekti.

12. Yetmişiki vakanın 63 (% 87.5) 'ünde kızamık aşısı yapılmadığı, 4 (%5.5) vakada aşı yapıp yapılmadığının bilinmediği ve 5 (%6.9) vakada aşının yapıldığı saptandı.

## 7.Referanslar

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.  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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-Lum GB, Williams JP, Dyken PR, *et al.* Magnetic resonance and CT imaging correlated with clinical status in SSPE. *Pediatr Neurol* 1986;2:75-79
- 11-Boucebci M, Bouchefra A, Abbad D, Taright F. Panencephalite sclérosante subaigue". A propos de 8 cas dont 1 évoluant depuis 13 ans. *Encephale* 1987;13:279–284
- 12-Mahdi AH, Familusi JB. Subacute sclerosing panencephalitis in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Trop Med* 1992;12:95-104
- 13-Oya T, Martinez AJ, Gascon JT, Lemmi H, Duenas DA. Subacute sclerosing panencephalitis: correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology* 1974;24: 211-218
- 14-Cobb W. The periodic events of subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1966;21:278-294
- 15-Pedersen H, Wulff CH. Computed tomographic findings of early subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1982;23:31-32
- 16-Jayakumar PN, Taly AB, Arya BYT, Nagaraj D. Computed tomography in subacute sclerosing panencephalitis: report of 15 cases. *Acta Neurol Scand* 1988; 77:328 330
- 17-Begeer JH, Haaxma R, Snoek JW, Boonstra S, le Coultre R. Signs of focal posterior cerebral abnormality in early subacute sclerosing panencephalitis. *Ann Neurol* 1986;19:200-202
- 18-Miller DH, Robb SA, Ormerod IEC, *et al.* Magnetic resonance imaging of inflammatory and demyelinating white-matter diseases of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:97-107

- 19-Takemoto K, Koizumi Y, Kogame S, et al. Magnetic resonance imaging of subacute sclerosing panencephalitis. *Jpn J Clin Radiol* 1986;31:999-1004
- 20-Murata R, Matsuoka O, Nakajima S, et al. Serial magnetic resonance imaging in subacute sclerosing panencephalitis. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1987;41:277-282
- 21-Tsuchiya K, Yamauchi T, Furui S. MR imaging vs CT in subacute sclerosing panencephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988;9:943-946
- 22-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
- 23-Geller TJ, Vern BA, Sarwar M. Focal MRI findings in early SSPE. *Pediatr Neurol* 1987;3:310-312
- 24-Woodward KG, Weinberg PE, Lipton HL. Basal ganglia involvement in subacute sclerosing panencephalitis: CT and MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:487-451
- 25-Dietrich RB, Vining EP, Taira RK, Hall TR, Phillipart M. Myelin disorders of childhood: correlation of MR findings and severity of neurological impairment. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:693-698
- 26-Winer JB, Pires M, Kermode A, Ginsberg L, Rossor M. Resolving MRI abnormalities with progression of subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1991;33:178-180
- 27-Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *N Eng J Med* 1986;314:1689-1700. Case 25-1986.
- 28-Anlar B, Köse G, Gürer Y, et al. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001;29:192-195
- 29-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.
- 30-R K Garg. Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Postgrad Med J* 2002;78:63-70
- 31-Greenfield JG. Encephalitis and encephalomyelitis in England and Wales during last decade. *Brain* 1950;73:141-66.

- 32-Dawson JR Jr. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. *Am J Pathol* 1933;9:7–15.
- 33-Pette H, Doring G. Uber einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. *Deutsche Zeitschrift fur Nervenheilk* 1939;149:7–44.
- 34-Van Bogaert L. Une leucoencephalite sclerosante subaigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1945;8:101–20.
- 35-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.
- 36-Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: isolation of measles virus from a brain biopsy. *Nature* 1969;221:974.
- 37-Gascon JT, Duenas DA, Sever JL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): report of the SSPE registry. *JAMA* 1972;220:959–62.
- 38-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.
- 39-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.
- 40-Zilber N, Kahana E. Environmental risk factors for subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Acta Neurol Scand* 1998;98:49–54.
- 41-Modlin JR, Halsey NA, Eddins DL, et al. Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis. *J Pediatr* 1979;94:231–6.
- 42-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.
- 43-Dyken PR, Cunningham SC, Ward LC. Changing character of subacute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol* 1989;5:339–41.
- 44-Baczko K, Lampe J, Liebert UG, et al. Clonal expansion of hypermutated measles virus in a SSPE brain. *Virology* 1993;197:188–95.

- 45-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.
- 46-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.
- 47-Katz M. Clinical spectrum of measles. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995;191:1–12.
- 48-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.
- 49-Hirano A. Subacute sclerosis panencephalitis virus dominantly interferes with replication of wild-type measles virus in a mixed infection: implication for viral persistence. *J Virol* 1992;66:1891–8.
- 50-Carter MJ, Willcocks MM, ter Meulen V. Defective translation of measles virus matrix protein in a subacute sclerosing panencephalitis cell line. *Nature* 1983;305:153–5.
- 51-Cattaneo R, Schmid A, Speilhofer P, et al. Mutated and hypermutated genes of persistent measles virus which caused lethal human brain diseases. *Virology* 1989;173:415–25.
- 52-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.
- 53-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.
- 54-Sidhu MS, Crowley J, Lowenthal A, et al. Defective measles virus in human subacute sclerosing panencephalitis brain. *Virology* 1994;202:631–41.

- 55-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.
- 56-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.
- 57-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.
- 58-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.
- 59-Cathomen J, Naim HY, Cattaneo R. Measles viruses with altered envelope protein cytoplasmic tails gain cell fusion competence. *J Virol* 1998;72:1224–34.
- 60-Gascon GG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital: case 15–1998. *N Engl J Med* 1998;338:1448–56.
- 61-Fujinami RS, Oldstone MB. Antiviral antibody reacting on the plasma membrane alters measles virus expression inside the cell. *Nature* 1979;279:529–30.
- 62-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.
- 63-Anlar B, Soylemezoglu F, Elibol B, et al. Apoptosis in brain biopsies of subacute sclerosing panencephalitis patients. *Neuropediatrics* 1999;30:239–42.
- 64-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.
- 65-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.



- 66-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.
- 67-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.
- 68-Ohya T, Martinez AJ, Gascon JT, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: correlation of clinical, neurophysiologic and neuropathologic findings. *Neurology* 1974;24:211–18.
- 69-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.
- 70-Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 1997;44:213–20.
- 71-Katayama Y, Kohso K, Nishimura A, et al. Detection of measles virus mRNA from autopsied human tissues. *J Clin Microbiol* 1998;36:299–301.
- 72-Dyken PR. Subacute sclerosing panencephalitis: current status. *Neurol Clin* 1985;3:179–196.
- 73-Green SH, Wirtschafter J. Ophthalmoscopic findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:780–7.
- 74-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).
- 75-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.
- 76-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.

- 77-Mehta PD, Kane A, Thormer M. Quantification of measles virus specific immunoglobulins in serum, CSF and brain extract from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J Immunol* 1977;118:2254–61.
- 78-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.
- 79-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.
- 80-Mehta PD, Thormar H, Kulczykcki J, et al. Immune response in subacute sclerosing panencephalitis. *Ann N Y Acad Sci* 1994;724:378–84.
- 81-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.
- 82-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.
- 83-Lakshmi V, Malathy Y, Rao RR. Serodiagnosis of subacute sclerosing panencephalitis by enzyme linked immunosorbent assay. *Indian J Pediatr* 1993;60:37–41.
- 84-Kuroiwa Y, Celesia G. Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch Neurol* 1980;37:15–20.
- 85-Modi GH, Campbell BP. Subacute sclerosing panencephalitis. Changes on CT scan during acute relapse. *Neuroradiology* 1989;31:433–4.
- 86-Tuncay R, Akman-Demir G, Gokyigit A, et al. MRI in subacute sclerosing panencephalitis. *Neuroradiology* 1996;38:636–40.
- 87-Anlar B, Saatci I, Kose G, et al. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1996;47:1278–83.

- 88-Singer C, Lang AE, Suchowersky O. Adult-onset subacute sclerosing panencephalitis: case reports and review of literature. *Mov Disord* 1997;12:342–53.
- 89-Wirguin I, Steiner I, Kidron D, et al. Fulminant subacute sclerosing panencephalitis in association with pregnancy. *Arch Neurol* 1988;45:1324–5.
- 90-Thiel A, Nau R, Fischer F, et al. Healthy infant delivered by a mother with subacute sclerosing panencephalitis during pregnancy. *Neurology* 1996;46:1604.
- 91-PeBenito R, Naqvi SH, Arca MM, et al. Fulminating subacute sclerosin panencephalitis: case report and literature review. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:149–54.
- 92-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.
- 93-Gokcil Z, Odabasi Z, Aksu A, et al. Acute fulminant SSPE. Clinical and EEG features. *Clin Electroencephalogr* 1998;9:43–8.
- 94-Grunewald T, Lampe J, Weissbrich B, et al. A 35-year old bricklayer with hemimyoclonic jerks. *Lancet* 1998;351:1926.
- 95-Santoshkumar B, Radhakrishnan K. Substantial spontanous long-term remission in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *J Neurol Sci* 1998;154:83–8.
- 96-Campoli-Richards DM, Sorkin EM, Heel RC. Inosine pranobex: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmakinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1986;32:383–424.
- 97-Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, et al. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. *Lancet* 1982;i:1034–7.
- 98-Haddad FS, Risk WS. Inosiplex treatment in 18 patients with SSPE. A controlled study. *Ann Neurol* 1980;7:185–8.
- 99-Nunes ML, da-Costa JC, da-Silva LF. Trihexyphenidyl and isoprinosine in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1995;13:153–6.

- 100-Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Noris FS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis remission after treatment with interferon. *Neurology* 1986;36:562–6.
- 101-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.
- 102-Cianchetti C, Marrosu MG, Muntoni F, et al. Intraventricular alpha-interferon in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1998;50:315–16.
- 103-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.
- 104-Hosoya M, Shigeta S, Mori S, et al. High-dose intravenous ribavirin therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:943–55.
- 105-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.
- 106-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.
- 107-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.
- 108-Gurer YK, Kukner S, Sarica B. Intravenous gamma-globulin treatment in a patient with subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatr Neurol* 1996;14:72–4.
- 109- Gascon G, Yamani S, Crowell J, Stigsby B, Nester M, Kanaan I, Jallu A. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1993 ;15(5):346-55
- 110- Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol.* 1982 ;11(4):359-64.

- 111-Hall WW, Lamb RA, Chopin PW. Measles and Subacute Sclerosing with Subacute Sclerosing Panencephalitis. *Proc Natl Fed Sci* 1979;76:2047-2054.
- 112-Esiri MM, Kennedy PGE. Virus disease. *Greenfield's Neuropathology*. Ed. Adams JH, DuchenLW. 6th edition. London, Sydney, Auckland, Arnold 1997;Vol II 39-42.
- 113-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.
- Panencephalitis virus proteins: Lack of antibodies to the M protein in patients.
- 114-Budka H. Viral Infections (Ch 8). *Nero-patholgy the Diagnostic Approach*. Ed: Garcia JH. 1st edition. St Louis, Baltimore: Mosby 1997;353-378.
- 115-Dyken PR, Maertens P. Viral Infections. *Pediatric Neuroathology*. Ed: Duckett S. Baltimore, Williams Wilkins 1995;403-422.
- 116-Budka H, Lassmann H, Popow, Kraupp T. Measles virus antigen in panencephalitis. An immunopathological study stressing dendritic involvement in SSPE. *Acta Neuropathol* 1982, 56,52-56.
- 117-Poser CM. Notes on the Pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. *J Neurol Sci* 1990;95:214-219.
- 118-Graves MC: Subacute Sclerosing Panencephalitis. Symposium on neurovirology. *Neurol Clin* 1894;2:267-280.
- 119-Dyken PR. Neuroprogressive disease of post-infectious origin: a review of resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Ment Retard Dev Disabl Res Rev* 2001;7:217-225.
- 120-Asher DM: Slow viral infections, in Scheld WM, EWhitley RJ, Durack DT (eds): *Infections of the centralnervous system*. Phladelphia-Nw York, Lippincott-Raven,1997,199-221.
- 121-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.
- 122-Yalaz K, Anlar B, Renda Y, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Turkey: Epidemiological Features. *J Trop Pediatr* 1988;34:301-305.

- 123-American Academy of Pediatrics. Measles: Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1988:277-289.
- 124-Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al: Weekly clinicopathological exercises case 15. N Engl J Med 1998;338:1448-1456.
- 125-Haddad FS, Risk WS, Gascon JT. Subacute Sclerosing Panencephalitis in the Middle East: report of 99 cases. Ann Neurol 1977;1:211-217.
- 126-Khadilkar SV, Patil SG, Kulkarni KS: A Study of SSPE: Early Clinical Features. J Pediatr Neurol 2004;2(2):72-77.
- 127-Veneta Bojinovaa, Petia Dimovaa, Liliana Belopitovaa, Subacute Sclerosing Panencephalitis in Bulgaria (1978-2002) European Journal of pediatric Neurology (2004) 8, 89-94
- 128-Kissani N, Ouzzani R, Belaidi H, Ouahabi H, Chkili T. Epileptic seizures and epilepsy in subacute sclerosing panencephalitis (report of 30 cases) Neurophysiol Clin 2001;31:398-405.
- 129-Nunes ML, da-Costa JC, Stancher VM, et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Clinical Aspects and Prognosis. The Brazilian Registry. ArgNeuropsiquiatr 1999;57(2-A):176-181.
- 130- M. Özlem Hergüner, Şakir Altunbaşak, Vildan Baytok, Mürüvet Elkay, Subakut sklerozan panensefalit: klinik ve epidemiyolojik inceleme Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003: 46: 98-102
- 131-Sisk MA, Griffith JF. Letter; Normal Electroencephalograms in subacute sclerosing panencephalitis. Arc Neurol. 1975;32(8):575-576.
- .132 Kuroiwa Y, Celesia GG. Clinical significance of periodic EEG patterns. Arch Neurol. 1980 ;37(1):15-20.
- .133-Ekmekci O, Karasoy H, Gokcay A, Ulku A. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. clinical Neurophysiology 116 (2005) 1762-1767
- 134-Dogulu CF, Ciger A, Saygi S, Renda Y, Yalaz K. Atypical EEG findings in subacute sclerosing panencephalitis. Clin Electroencephalogr 1995: 26(4): 193-9.

- 135-Gimenez-Roldan S, Martin M, Mateo D, Lopez-Fraile IP. Preclinical EEG abnormalities in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*. 1981 ;31(6):763-7. :
- 136-Markand ON, Panszi JG. The electroencephalogram in subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol*. 1975 ;32(11):719-26.
- 137-Martinovic Z, Periodic generalized bursts of fast waves in subacute sclerosing panencephalitis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1986 Mar;63(3):236-8. Links
- 138-Tung SL, Yen DJ, Yiu CH, Chen SJ, Su MS. Unusual electroencephalographic findings in subacute sclerosing panencephalitis: a case report. *Brain Dev*. 1997 ;19(3):222-5.
- 139-Anlar B, Yalaz K, Ustacelebi S. [Symptoms and clinical signs, laboratory data in 80 cases of subacute sclerosing panencephalitis] *Rev Neurol (Paris)*. 1988;144(12):829-32.
- 140-Alkan A, Korkmaz L, Sigirci A, Kutlu R, Yakinci Erdem G, Yologlu S. Subacute sclerosing panencephalitis: relationship between clinical stage and diffusion-weighted imaging findings. *J Magn Reson Imaging*. 2006 ;23(3):267-72

## 8-EKLER

### EK.1:

**Tablo-6: 72 SSPE vakanın başvuru anındaki klinik ve laboratuvar bulguları.**

Sıra No	EEG	Gascon Klinik Evre	NDİ	BOS IgG	Tanı Anında Nöbet Tipi
1	Tipik	IIIB	60	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
2	Fokal bulgu	IIB	34	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
3	Tipik	IIIA	40	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
4	Tipik	IIIB	62	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
5	Tipik	IA	8	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
6	Tipik	IA	8	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
7	Tipik	IIIA	42	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
8	Tipik	IIA	27	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
9	Tipik	IIB	34	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
10	Fokal bulgu	IIIB	58	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
11	Tipik	IV	70	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
12	Tipik	IV	74	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
13	Tipik	IIA	26	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
14	Tipik	IIA	27	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
15	Tipik	IIB	37	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
16	Tipik	IIB	36	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
17	Tipik	IIIB	62	1/160	JTK
18	Tipik	IB	20	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet



19	Tipik	IIB	32	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
20	Tipik	IIIB	58	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet
21	Tipik	IIA	27	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
22	Tipik	IIB	36	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
23	Yavaş zemin aktivitesi	IIA	25	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet
24	Tipik	IIIB	48	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
25	Tipik	IIB	36	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
26	Börst supresyon	IIIA	40	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
27	Tipik	IIA	29	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
28	Tipik	IB	22	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
29	Börst supresyon	IIA	30	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
30	Tipik	IB	19	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
31	Tipik	IIA	26	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
32	Fokal bulgu	IIA	28	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet
33	Tipik	IIIB	48	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
34	Tipik	IIIB	55	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
35	Yavaş zemin aktivitesi	IIB	35	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
36	Tipik	IIA	25	1/5120	JTK
37	Tipik	IIA	27	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
38	Tipik	IIB	34	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
39	Tipik	IIIB	57	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
40	Tipik	IIA	27	1/320	Myoklonik/atonik nöbet

41	Tipik	IIIA	40	1/40	Myoklonik/atonik nöbet
42	Tipik	IB	20	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
43	Tipik	IIA	30	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
44	Tipik	IIA	26	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
45	Tipik	IIA	27	1/40	Myoklonik/atonik nöbet
46	Tipik	IIB	35	1/320	JTK
47	Tipik	IIA	28	1/320	JTK
48	Tipik	IV	74	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
49	Tipik	IIIA	42	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
50	Tipik	IIIB	64	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
51	Tipik	IIB	36	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
52	Tipik	IIIB	57	1/5120	Myoklonik/atonik nöbet
53	Tipik	IIA	28	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
54	Tipik	IIB	34	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet
55	Tipik	IIB	32	1/1280	Myoklonik/atonik nöbet
56	Tipik	IIIB	58	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
57	Tipik	IIA	25	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
58	Tipik	IIA	30	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
59	Tipik	IA	6	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
60	Tipik	IIIA	41	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
61	Tipik	IIB	32	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
62	Tipik	IB	20	1/80	Myoklonik/atonik nöbet
63	Tipik	IIIB	48	1/160	Myoklonik/atonik nöbet

64	Tipik	IIIA	39	1/320	Myoklonik/atonik nöbet
65	Tipik	IIIB	58	1/5210	Myoklonik/atonik nöbet
66	Tipik	IB	18	1/640	Myoklonik/atonik nöbet
67	Tipik	IIIB	54	1/120	Myoklonik/atonik nöbet
68	Tipik	IIA	28	1/1800	Myoklonik/atonik nöbet
69	Tipik	IIIA	41	1/162	Myoklonik/atonik nöbet
70	Tipik	IIIA	38	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
71	Tipik	IIB	36	1/160	Myoklonik/atonik nöbet
72	Tipik	IIB	37	1/162	Myoklonik/atonik nöbet

---

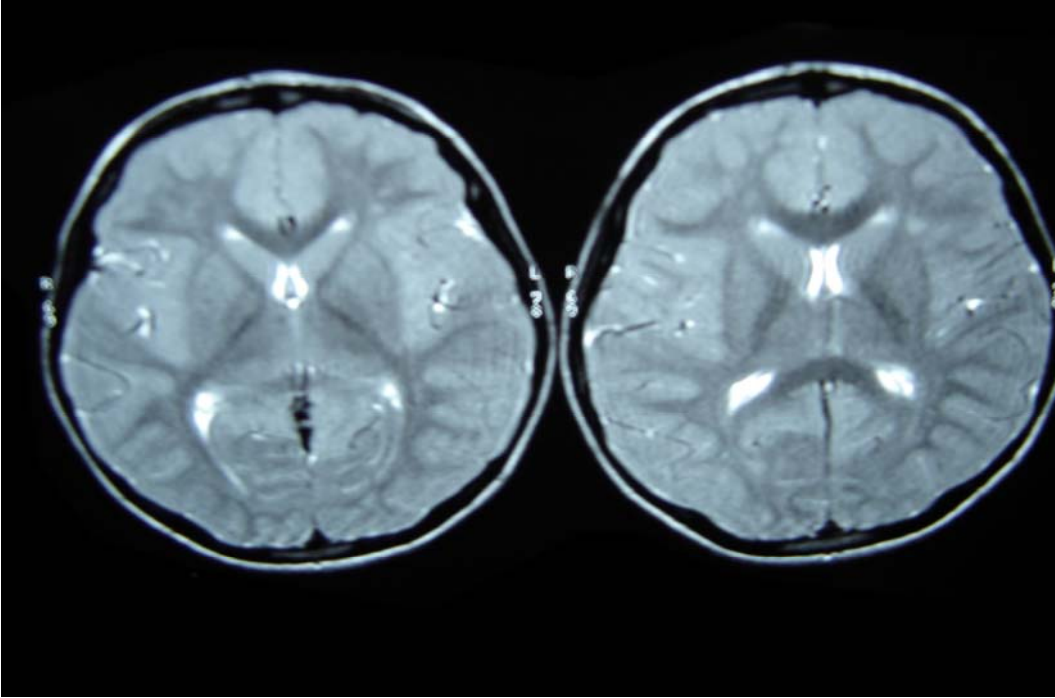
**EK.2:****Tablo-7: 72 SSPE vakasının Evresi ve MRG bulguları**

Sıra No	Gascon Evresi	MR	K	SK	PV	KK	BS	A	BG	CB
1	IIIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
3	IIIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	IIIB	+	-	+	-	-	-	+	-	-
5	IA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
6	IA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	IIIA	+	+	+	+	-	-	+	-	-
8	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	IIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	IIIB	+	+	-	+	-	-	+	+	-
11	IV	+	-	-	-	-	+	+	-	+
12	IV	+	-	+	-	-	+	+	-	+
13	IIA	+	+	+	+	-	-	-	-	-
14	IIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
15	IIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	IIB	+	+	+	+	-	-	-	-	-
17	IIIB	+	-	+	-	-	-	+	-	-
18	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	IIB	+	-	-	+	-	-	-	-	-
20	IIIB	+	+	+	-	+	-	-	-	-
21	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
22	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
23	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
24	IIIB	+	-	-	-	+	-	+	-	-
25	IIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	IIIA	+	+	+	+	-	-	+	-	-
27	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
32	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
33	IIIB	+	-	-	-	+	-	+	-	-
34	IIIB	+	+	-	-	-	-	+	-	-
35	IIB	+	-	-	-	-	+	-	-	+
36	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	IIA	+	-	+	+	-	-	-	-	-
38	IIB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	IIIB	+	+	+	-	-	-	+	-	-
40	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
41	IIIA	+	+	+	+	-	-	-	-	-

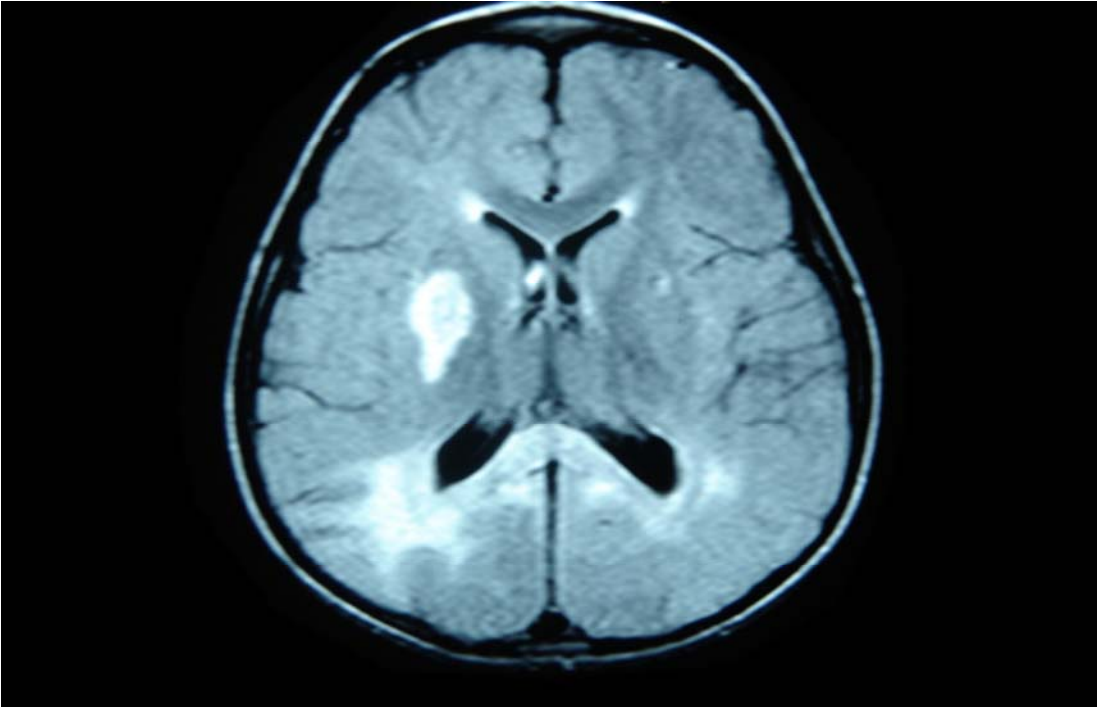
42	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	IIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
46	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
47	IIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
48	IV	+	+	+	+	-	-	+	-	-
49	IIIA	+	-	+	-	-	-	+	-	-
50	IIIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
51	IIB	+	-	-	+	-	-	-	-	-
52	IIIB	+	+	-	-	-	-	+	+	-
53	IIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
54	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
55	IIB	+	-	+	+	-	-	-	-	-
56	IIIB	+	-	+	+	+	-	+	-	-
57	IIA	+	-	-	+	-	-	-	-	-
58	IIA	+	-	-	-	-	-	+	-	-
59	IA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
60	IIIA	+	-	+	+	-	-	+	+	-
61	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-
62	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
63	IIIB	+	-	-	+	+	-	+	-	-
64	IIIA	+	-	-	+	-	-	+	-	-
65	IIIB	+	-	+	-	-	-	+	-	-
66	IB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
67	IIIB	+	+	+	-	-	-	-	-	-
68	IIA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
69	IIIA	+	-	+	-	-	-	-	-	-
70	IIIA	+	+	-	+	-	-	+	-	-
71	IIB	+	-	-	+	-	-	-	-	-
72	IIB	+	-	+	-	-	-	-	-	-

**K; Korteks SK; Subkortikal PV; Periventriküler KK; Korpuskallosum  
BS; Beyin sapı A; Atrofi BG; Bazal gangliyon CB; Serebellum**

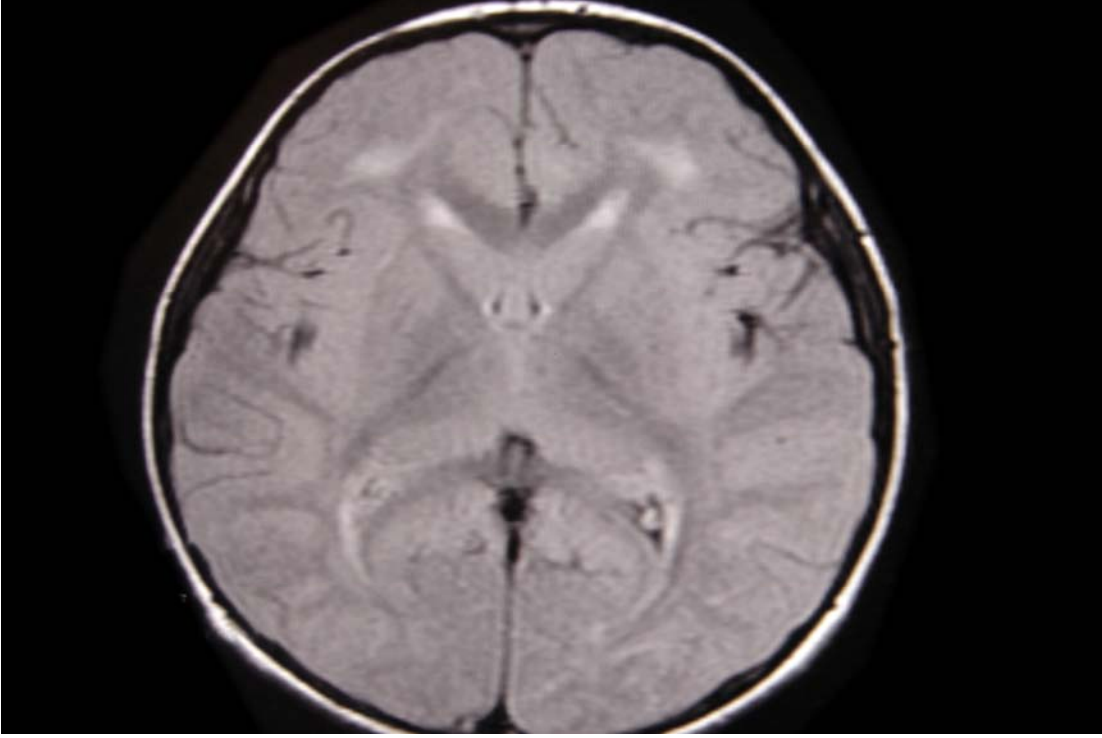
**EK.3:** Bazı SSPE vakalarımızın MR görüntüleri



**Şekil. 4:** . Aksiyel T2A serilerde psödötümör serebri açınsından anlamlı serebral sulkuslar, lateral ve 3. ventrikülde silinme.



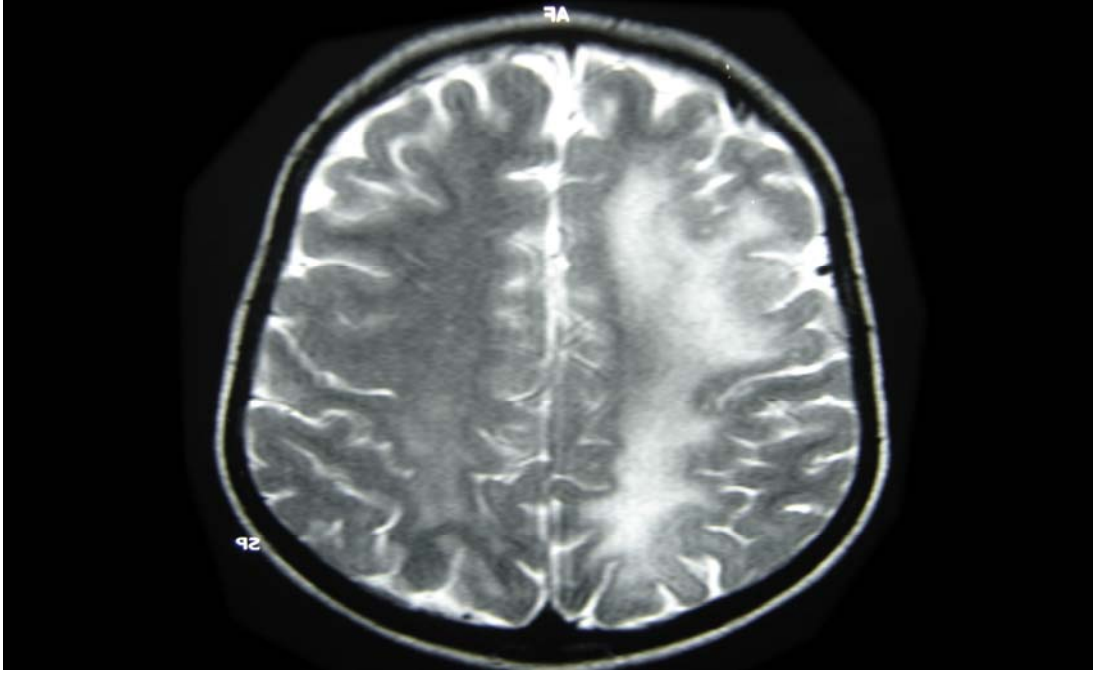
**Şekil.5:** Aksiyel FLAIR serilerde bilateral parietal bölge derin beyaz cevherde, korpus kallozum splenium kesimi ve sağ putamende SSPE anlamlı sinyal intensite artışı



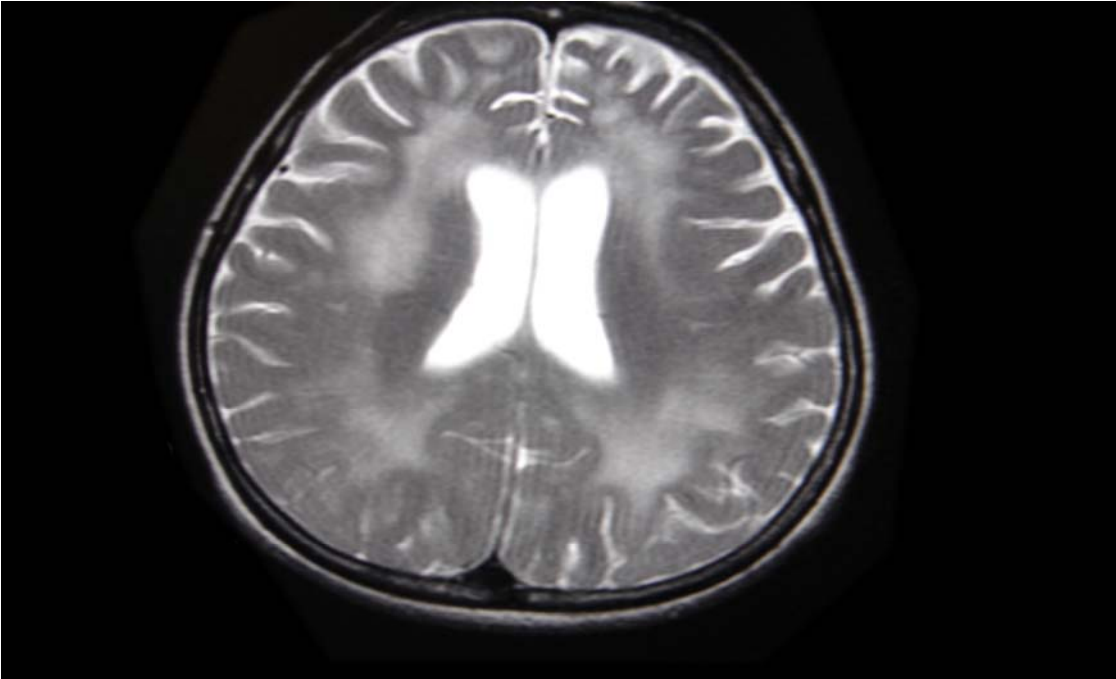
**Şekil. 6:** Aksiyel FLAIR serilerde bilateral frontal bölge derin beyaz cevherde SSPE açısından anlamlı sinyal intensite artışı.



**Şekil.7:** . Aksiyel T2A serilerde bilateral orta serebellar pedinkül ve ponsta sinyal intensite artışı.

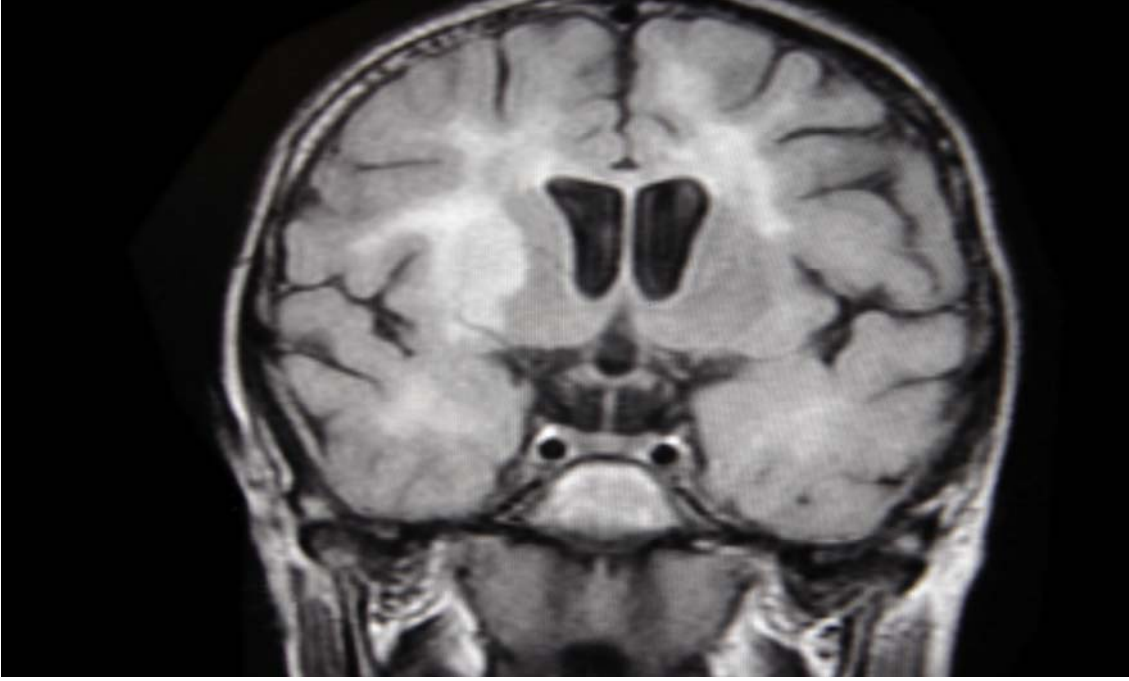


**Şekil.8:** Aksiyel T2A serilerde sol frontal ve parietal bölgede sentrum semiovale düzeyinde derin beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere uzanım gösteren sinyal intensite



**Şekil.9:** Aksiyel T2A serilerde bilateral frontal ve parietal bölgede korona radiata düzeyinde derin beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere uzanım gösteren sinyal intensite artışı.





**Şekil.10:** Koronal FLAIR serilerde sağ putamende ve bilateral fronto-temporal bölgede derin beyaz cevherden subkortikal beyaz cevhere uzanım gösteren anlamlı sinyal intensite artışı.