

Subakut Sklerozan Panensefalit

Subacute Sclerosing Panencephalitis

Akgün ÖLMEZ¹

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Özet

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu santral sinir sisteminin ilerleyici, ölümcül yavaş virüs enfeksiyonlarından birisidir. Tanı tipik klinik özellikler ve beyin omurilik sıvısında artmış kızamık antikorlarının gösterilmesiyle konur. Kızamık geçiren çocuklarda, hastalığın uzun dönem komplikasyonlarından birisi olan SSPE hastalığına neden olan olası mekanizmalar, hastaların klinik özellikleri ve güncel tedavi yöntemleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Subakut Sklerozan Panensefalit, Kızamık, SSPE

Abstract

Subacute Sclerosing Panencephalitis is one of the progressive, fatal slow virus infections of the central nervous system caused by a defective or mutant measles virus. Diagnosis is based on the typical clinical features and elevated measles antibody titers in the cerebrospinal fluid. Possible underlying mechanisms of SSPE which is one of the long-term complications of measles infection in measles contracted children, clinical features of SSPE patients and current treatment options will be reviewed.

Key Words: Subacute Sclerosing Panencephalitis, Measles, SSPE

Gaziantep Tıp Dergisi 2007, 50-54.

GİRİŞ

Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE), defektif ya da mutasyona uğramış kızamık virüsünün neden olduğu santral sinir sisteminin yavaş virüs enfeksiyonlarından birisidir (1). Yaygın demiyelinizasyon ve inflamasyona bağlı olarak ilerleyici kötüleşmenin görüldüğü ölümcül bir hastalıktır (1). İlk kez 1933 yılında Dawson tarafından subakut inklüzyon cisimciği panensefaliti adıyla tanımlanan SSPE'de gelişmeler 1969 yılında beyin dokusunda kızamık virüsünün gösterilmesinden sonra hız kazanmıştır (1-3). Bu derlemede SSPE hastalığının altta yatan olası mekanizmaları, tedavisi ve önlenmesi için yapılması gerekenler tekrar gözden geçirilecektir.

Epidemiyoloji

Dünyanın her tarafında görülebilen SSPE'nin batıda gelişmiş ülkelerde çok uzun bir süre insidansı 1/100 000 kızamık olgusu olarak kabul edilmiştir (1,4). Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda batıda da SSPE sıklığının arttığı belirtilmekte, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini SSPE insidansının 6.5-11/100 000 kızamık olgusu, İngiltere'de ise 1990-2002 yılları arasında kızamık aşılama oranındaki azalmaya bağlı olarak insidansın 1/25 000 kızamık olgusu olduğu bildirilmektedir (4,5). Gelişmekte olan ülkelerde ise sayılar çok daha yüksektir (6).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 1969 yılında bildirilen toplam kızamık olgusu sayısı 66111, 1985 yılındaki aşı kampanyasından sonraki iki yıl 2267 ve 2194, 2001 yılındaki kızamık epidemisinden sonraki kızamık olgusu sayısı ise 30509'tur (7). 1975-1987 yılları arasında ülkemizdeki SSPE insidansı 0.827/ 1 000 000, 1997-1999 yılları arasında 0.461/1 000 000 olarak bulunmuş, 2004 yılı için görülme oranı kızamık olgularının artmasına koşut olarak 2.5/1 000 000 olarak hesaplanmıştır (7-9).

✉ Yazışma Adresi:
Dr. Akgün ÖLMEZ Gaziantep Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD
Adres: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Şehitkamil / Gaziantep
Tel:0 342 360 60 60 / 76462
E-mail: aolmez@gantep.edu.tr

SSPE genel olarak bir çocukluk çağı hastalığıdır. Görülme yaşı ortalama 5-15 yaşlar arasıdır ancak daha erken ve çok daha geç olgular da nadir de olsa bulunmaktadır (1,10). İki yaşın altında kızamık geçirenlerde sıklıkla görülür. Bir yaşın altında kızamık geçiren çocuklarda SSPE gelişme riski beş yaşın üzerinde geçirenlere göre 16 kat daha fazladır (1). Kızamık enfeksiyonunda cinsiyete göre herhangi bir farklılık söz konusu olmamasına karşın, SSPE erkeklerde 3-4 kat daha fazla görülür (1,9). Kızamık enfeksiyonu sonrasında hastalığın ortaya çıkması için genellikle 5-10 yıllık bir latent dönem gerekir. Ülkemizdeki 1995-1999 yılları arasında bildirilen SSPE olgularının özelliklerine baktığımızda SSPE başlangıç yaşının 7.6 ± 4.5 yıla, kızamık geçirme yaşının 20.7 ± 20.1 aya, latent dönemin de 5.9 ± 4.3 yıla gerilediği görülmektedir (9). SSPE hastalarının genel özelliklerindeki bu değişimin nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte kızamık geçiren çocukların beslenme durumlarının, coğrafi farklılıkların, kızamık enfeksiyonu sırasında geçirilen ek bir viral enfeksiyonun ya da kızamık virüsü genetik yapısındaki değişikliklerin etkili olabileceği öne sürülmektedir (9).

Patogenez

Kızamık virüsü, paramiksovirus ailesinden morbilivirüs alt grubuna ait zarflı bir RNA virüsüdür (11). Beyin dokusunda '*real-time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu*' (RT-PCR) ve immün floresan yöntemlerle kızamık virüsü gösterilmiştir (12). Beyne virüsün hangi yollarla ulaştığı tam olarak bilinmemekle birlikte kızamık döküntüsü sırasında diğer endotel hücrelerinin enfekte olduğu dönemde beyin endotel hücrelerinin enfekte olduğu; virüsün daha sonra beyinde yayıldığı öne sürülmektedir (13). Kızamık virüsü en az 6 temel proteini (P,L,N,M,H,F) kodlar (11,14). Bunlardan M proteini, virüsün konak hücresinden tomurcuklanmasında rol oynar. Özellikle M proteininde oluşan mutasyonların, konak hücreden tomurcuklanamayan viriona neden olduğu, hücre içinde bir dönem sessiz kalan virüsün konak içinde bağımsız bir organizma haline dönüşerek harabiyete yol açtığı ve bilinmeyen nedenlerle bir süre sonra tekrar aktive olarak SSPE gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (11,14,15). Ancak son dönemde yapılan çalışmalarda diğer proteinlerde de mutasyonlar gösterilmiş sadece bu mutasyonların değil konağa özgül hücre yüzey reseptörlerine ortaya çıkan sorunlar, genetik yatkınlık, beslenme durumu veya virüs konak etkileşimindeki sorunlar gibi başka bir takım etkenlerin de virüs patogenezinde rol oynayabileceğine dair kanıtlar ileri sürülmüştür (11,14,15). Bu mutasyonlar sadece vahşi virüslerde gösterilmiştir ve SSPE'li hastaların beyin dokusundan şimdiye dek hiç aşırı virüsü izole edilmemiştir (14,15). Bir dönem ülkemiz iletişim araçlarında yer bulan kızamık aşısının da SSPE'ye yol açabileceği görüşünün doğru olmadığını tekrar vurgulamakta yarar vardır.

Kızamık enfeksiyonunu iki yaşın altında geçiren bireylerde SSPE'ye yatkınlık olmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Şimdiye dek SSPE'li hastalarda gösterilmiş bir immün sistem defekti olmamasına karşın erken bebeklikte geçirilen kızamık enfeksiyonu sırasında daha immatür olan immün sistemin kızamık virüsünü elimine etmekte yetersiz kaldığı ya da o dönemde bilinmeyen faktörlerle geçici bir immün baskılanmanın olabileceği yönünde tezler öne sürülmüştür (1,15).

Klinik Özellikler-Hastalık Evreleri

SSPE hastaları 1969 yılından bu yana evrelendirilerek izlenmektedir. İlk evreleme 1969 yılında Jabbour tarafından yapılmış, hastaların klinik özellikleri dört evreye göre sınıflandırılmıştır (16). Daha sonraki yıllarda çeşitli evreleme sistemleri ortaya konmuşsa da genellikle hastalık üç ya da dört evrede izlenmiştir. 1982 yılında Dyken hastaların bilişsel, motor ve duyuşsal özelliklerini objektif değerlendirmeye yarayan bir ölçek geliştirmiştir (17). Nörolojik Defisit İndeksi (NDI) adı verilen bu ölçek özellikle hastaların izlemindeki kötüleşme ya da iyileşmeyi yüzde artışı olarak objektif olarak gösterdiğinden sıklıkla kullanılmaktadır.

Evre 1: Bu evredeki bulgular çok hafiftir. Genellikle ailenin ya da hastanın öğretmeninin fark ettiği okul başarısında düşme, içe kapanma, huzursuzluk, saldırganlık ya da sinirlilik gibi önceden var olmayan kişilik özelliklerinde değişiklikler saptanır. Çok belirgin bir nörolojik bozukluk kaydedilmez. Bazen atipik başlangıç bulguları da olabilir. Hastalar koma ya da subakut komayla, optik atrofi, papilödem, koryoretinit, kortikal körlük veya kafa içi basınç artışı bulgularıyla SSPE'nin tipik klinik özellikleri olmaksızın başvuruabilirler (10,15,18).

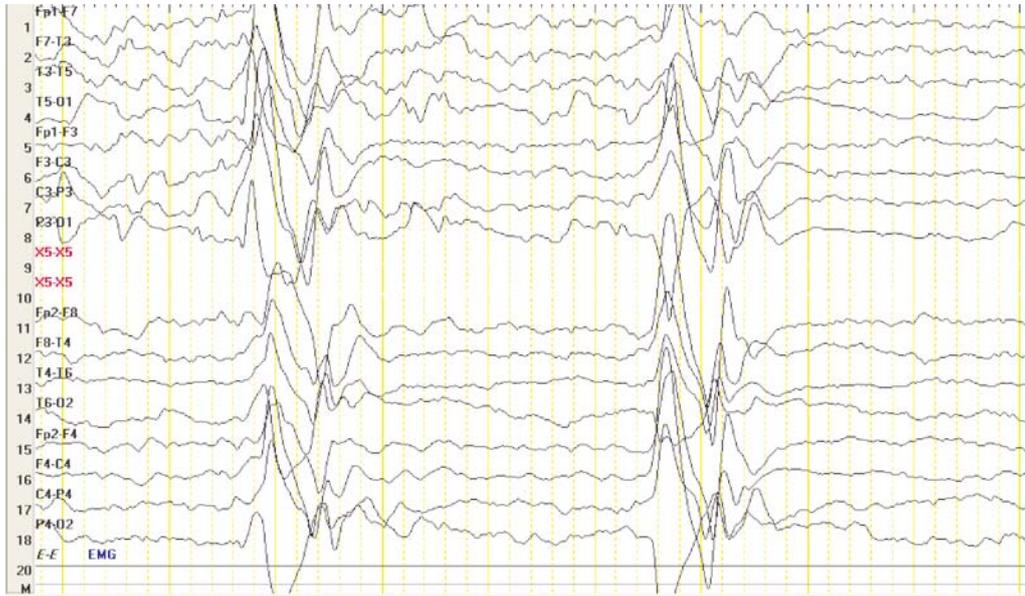
Evre 2: SSPE tanısının kolaylıkla konduğu tipik stereotipik miyoklonilerin gözlemlendiği evredir. Miyokloniler baş düşürmeyle başlar, daha sonra tüm vücudu içine alır. Bu anlık istemsiz davranışlar sırasında hastada bilinç kaybı gözlenmez. Bilişsel işlevlerde kötüleşme devam eder. Hastaların miyoklonilerine ek olarak jeneralize ya da fokal epileptik nöbetleri gözlenebilir. Bu evrenin sonuna doğru hastaların beyin hasarındaki ilerlemeyle miyokloni yoğunluğu azalabilir (10,15,18).

Evre 3: Hastaların gaita ve idrar inkontinansının ortaya çıkabildiği, yatağa bağımlı halde olmaya başladıkları evredir. Bu evrenin en tipik özelliği ekstrapiramidal bulguların ortaya çıkmasıdır. Distoni, tortikollis, maske yüz, kurşun boru sertliği gibi basal ganglia tutulumunu işaret eden her türlü bulgu gözlenebilir (15,18).

Evre 4: Yatağa tam bağımlı olunan koma halinin görüldüğü vejetatif evredir. Bu dönemde otonom sinir sisteminde bozukluklar görülür. Vücut ısısı otoregülasyonunda bozulma, hipotermi, hipertermi, kalp fonksiyonlarında bozukluklar gözlenir. Deserebre ve dekortike rijidite gelişir. Ölüm bu evre sonunda kaçınılmazdır (10,15).

SSPE'de EEG

Bilateral senkron, bifazik, trifazik ya da polifazik yüksek amplitüdü 0.5-3 saniyelik periyodik dalga deşarjları kompleksleri SSPE'nin tipik elektroensefalografi (EEG) bulgularıdır (Şekil 1) (19). Bazen deşarjları sessizlik (supresyon) dönemleri izleyebilir (10). Asimetri nadirdir. Dalga deşarjları kompleksleri klinikte izlenen miyoklonik sıçramalara denk gelmektedir. Intravenöz diazepam enjeksiyonundan sonra dalgaların yatışmadığı, rutin uyanıklık EEG'si normalden bile uygunda çekilen EEG'de deşarjların ortaya çıktığı gözlenmektedir. Diazepam enjeksiyonundan beş dakika sonra kaydedilen EEG'nin rutin EEG'ye göre anormallikleri göstermede daha yüksek tanısal değeri olduğu bilinmektedir (10,18).



Şekil 1. Bilateral senkron, yüksek amplitüdüli periyodik dalga deşarjları komplekslerinin görüldüğü EEG örneği.

BOS İncelemesi

Kompleman fiksasyon yöntemiyle beyin omurilik sıvısında (BOS) 1:4 oranında, serumda 1:256 oranında artmış kızamık antikoları ve/veya BOS'ta oligoklonal band varlığı, klinik özellikler ve EEG bulguları SSPE için tanı koydurucudur (1). Beyin omurilik sıvısı incelemesinde kızamık antikolarında artışın gösterilemediği durumlarda 2-3 hafta sonra kontrol lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir (10). Hastaların %40'ında olası dalgalanmalara bağlı olarak BOS'ta kızamık antikoları düşük bulunabilir (10,18).

Tanı

Yukarda tanımlanan ölçütlerden üçünün sağlandığı durumlarda beyin biyopsisine gerek kalmaksızın SSPE tanısı konur. Beyin biyopsisi SSPE tanısı için artık çok nadiren kullanılmaktadır (10).

Patoloji

Günümüzde beyin biyopsisi yapıldığında immünfloresan yöntemlerle beyinde kızamık virüsü antijenleri gösterilmekte, RT-PCR yöntemiyle virüs izolasyonu yapılabilmektedir (1,20). Erken evrelerde patolojik incelemelerde meninklerde ve beyin parankiminde hem beyaz hem de gri cevherde inflamasyon görülür. Nöronal dejenerasyon bulguları, gliozis, astrosit proliferasyonu, lenfositik ve plazma hücresi infiltrasyonu ve demiyelinizasyon bulguları izlenir (1,15). Daha geç evrelerde serebral kortekste çeşitli derecelerde atrofi vardır. Ayrıca beyin biyopsilerinde gösterilen Cowdry tip A ve tip B inklüzyon cisimciklerinin viral partiküllere ait olduğu ve viral antijenlerden oluştuğu gösterilmiştir (13).

Görüntüleme Yöntemleri

SSPE tanısında nöroradyolojik incelemelerin sınırlı yeri vardır ancak seri incelemeler hastalığın seyrini izlemede yardımcı olmaktadır. Hastaların klinik evreleriyle bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları arasında genellikle bağıntı kurulamamıştır (21).

Erken evrede BT incelemeleri normal olarak bulunabilir. Biraz daha ilerlemiş hastalıkta BT'de yaygın ödeme bağlı silinmiş sulkuslar, daralmış ventriküller, en son evrede fokal ya da yaygın kortikal atrofi, 'ex-vacuo' dilatasyon izlenebilir (1). Beyaz cevher anormalliklerini göstermede MRG'nin BT'ye göre daha duyarlı olduğu bilinmektedir.

Sınırları tam belli olmayan hiperintens beyaz cevher lezyonlarına T2 ağırlıklı (T2A) kesitlerde erken evre SSPE hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır. En çok oksipital ve parietal subkortikal cevherde görülmekle birlikte basal ganglionlarda, periventriküler beyaz cevherde ya da diğer alanlarda da görülmektedir. Beyin sapı ve serebellum lezyonları nadirdir (21,22). İlerlemiş ya da en son evrelerde beyaz cevher volümünde azalma, kortikal atrofi izlenmektedir (1,21,22).

Son yıllarda difüzyon MRG ve MR spektroskopisi (MRS) çalışmalarıyla konvansiyonel MRG incelemeleri normal olan hastalarda bile erken evrelerde patolojiler bildirilmekte, tedavi ve hastaların klinik izlemindeki değişikliklere koşut olarak MRS'te de gözlemlendiği rapor edilmektedir (22,23). Genel olarak MRS incelemelerinde N-asetil aspartat / kreatinin oranında azalma, miyoinositol/kreatinin ve kolin/kreatinin oranında artış saptanmaktadır (23).

Ayrırcı Tanı

La fora cisimciği hastalığı, nöronal seroid lipofuksinozis, Creutzfeldt-Jakobs Hastalığı, Wilson hastalığı gibi progresif miyoklonik epilepsiler ve nörodejeneratif hastalıklar ayrırcı tanıda dışlanmalıdır. Atipik özelliklerle başvuran hastalarda örneğin akut fulminan SSPE'yle başvuran hastalarda viral ve bakteriyel meningoensefalitler, akut demiyelinizan ensefalomyelit (ADEM), koryoretinitle başvuran hastalarda toxoplazmozis enfeksiyonu, ensefalopatik hastalarda HIV ayrırcı tanıda düşünülmeli ve dışlanmalıdır (1,10).

Tedavi

SSPE hastalığının kesin bir tedavi yöntemi yoktur ancak uzun yıllardır çeşitli ilaçlar tedavide denenmiş, özellikle isoprinosine ve interferonların uzun dönem kullanıldıklarında yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Tedavi almayan hastalarda spontan remisyon oranı %5-10 arasında bildirilmektedir (1,10). Şimdiye dek cimetidine, amantadine, intravenöz immunoglobulin, kortikosteroidler, isoprinosine, interferon alfa ve beta, ribavirin gibi ilaçlar SSPE tedavisinde denenmiştir (1,10).

İsoprinosine (inosine pranobex-inosiplex): Antiviral ve immün-modulator bir ilaç olan isoprinosine SSPE’de etkin olduğu gösterilen ilk ilaçtır. İnterferonun etkisini güçlendirdiği, ‘natural killer’ (NK) hücrelerini aktive ettiği, CD4+ lenfosit sayısını ve IL1, IL2 yapımını artırdığı bilinmektedir (1,10,23,24). Oral yoldan 100 mg/kg/gün (max: 3gr/gün) 3-4 bölünmüş doza kullanılır. Hastaların yaklaşık %30’unda remisyon sağladığı ve remisyonların uzun süre devam ettiği bildirilmektedir (24,25). Çok fazla yan etkisi olmaması ve kullanımının oral yoldan olması nedeniyle ülkemizde de SSPE tedavisinde ilk tercih ilaçtır.

İnterferon-a:İnterferon-a’nın viral replikasyonu durdurduğu ve NK hücrelerini aktive edip, antiviral sitotoksisiteyi artırarak vücudun bağışıklık sistemini güçlendirdiği düşünülmektedir (1,10). SSPE’li hastalarda çoğunlukla Ommaya rezervuarıyla intratekal kullanımı tercih edilmiştir (26-28). İsoprinosine tedavisiyle birlikte kullanımının özellikle erken evreli hastalarda daha etkin olduğu, remisyon oranını ve süresini artırdığı bildirilmektedir (10,28). Tedavi dozu ve süresi çeşitli çalışmalarda değişmekle birlikte 100000 Ü/m² den başlanarak 1 milyon Ü/m²/gün-5 gün boyunca/haftada; toplam 6 kür (2-6 aylık aralıklarla) kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında geçici ateş ve letarjinin yanı sıra lökopeni, hiperürisemi, nöropati, kimyasal menenjit sayılabilir. Ventrikülit gibi rezervuara bağlı ciddi yan etkiler bildirilmiştir (1,27).

İnterferon-b: İnterferon-a benzeri etki mekanizmasına sahip olduğu düşünülmektedir. İntravenöz ve subkütan kullanılabilmesi nedeniyle oral isoprinosine’le birlikte tedavide denenmiştir ve bir diğer tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir (29).

Ribavirin: Antiviral etkili sentetik guanosine nükleotid analogu olan ribavirin immün yanıtı modifiye eder, NK hücrelerini aktive eder. Yüksek doz interferon-a ile kombine tedavide özellikle erken evredeki hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir (1,30). Yan etkileri arasında anemi, baş ağrısı, uyku hali, bulantı, jnivit, dudaklarda şişme bildirilmiştir.

Destek tedavileri: Miyokloniler ve nöbetler için karbamazepin, valproik asit ve klonazepam etkin olarak kullanılmaktadır. Yatağa bağımlı hastalarda kontraktür gelişiminin, yatak yaralarının ve akciğer enfeksiyonlarının önlenmesi için fizik tedavi programları ailelere önerilmelidir. Yeme sorunları ortaya çıktığında nasogastrik tüple ya da gastrotomiyle beslenme desteği verilmelidir. Spastisite gelişen hastalarda baclofen gibi spastisite çözücü ilaçlar kullanılabilir (10).

SSPE’nin Önlenmesi

SSPE hala kesin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Kızamık enfeksiyonu geçiren bireyler dışında görülmemesi nedeniyle kızamık enfeksiyonunun yaygın biçimde önlenmesi SSPE sıklığını azaltacaktır. Dünya Sağlık Örgütü kızamık enfeksiyonunun Doğu Akdeniz ve Avrupa ülkelerinde 2010 yılında eliminasyonunu amaçlamıştır (7,31). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından bu amaç doğrultusunda hedef ve stratejiler belirlenmiş, kızamık aşısının yaygınlaştırılmasını sağlamak amacıyla çeşitli kampanyalar ve çalışmalar yürütülmüştür. Aşı programında önceden dokuzuncu ayda tek doz monovalan aşı olarak yapılan kızamık aşısının yerine onikinci ayda kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı şeklinde üçlü aşı uygulanmaya başlanmıştır. Kızamık eliminasyon programının tam olarak uygulanması kızamık enfeksiyonunu dolayısıyla da SSPE’i azaltacaktır.

Sonuç

Kızamık enfeksiyonu geçiren bireylerde görülen SSPE hastalığı ölümcül bir yavaş virüs enfeksiyonudur. Kızamık virüsünün persistansını sağlayan nedenler ve mekanizmalar hala bilinmemektedir. Kızamık enfeksiyonunun ve SSPE’nin sık görüldüğü endemik bölgelerde okul başarısında düşme, kişilik değişiklikleri ve miyoklonilerle gelen her hastada SSPE düşünülmelidir. Tanı için klinik bulguların yanı sıra EEG’de tipik bulgular ve BOS kızamık antikörlerinde artışın gösterilmesi gereklidir. Hastalığın kesin tedavisinin olmamasının hastaya ve hasta yakınlarına getirdiği yük düşünüldüğünde kızamık aşılama oranlarının artırılması ve kızamık hastalığının önlenmesi için kızamık enfeksiyonunun eliminasyonu en öncelikli hedef olmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1.Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J 2002;78:63-70.
- 2.Dawson JR Jr. Cellular inclusions in cerebral lesions of epidemic encephalitis. Am J Pathol 1933;9:7-15.
- 3.Horta-Barbosa L, Fuccillo DA, Sever JL, Zeman W. Subacute sclerosing panencephalitis; isolation of measles virus from a brain biopsy. Nature 1969;221:974.
4. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. J Infect Dis 2005;192:1686-1893.
- 5.Miller C, Andrew N, Rush M, Munro H, Jin L, Miller E. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002. Arch Dis Child 2004;89:1145-1148.
- 6.Saha V, John TJ, Mukundan P, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in south India. Epidemiol Infect 1990;104:151-156.
- 7.Kızamık Eliminasyon Programı Kızamık Saha Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı, 2004.

8. Yalaz K, Anlar B, Renda Y, Aysun S, Topçu M, Özdirim E. Subacute sclerosing panencephalitis in Turkey: epidemiological features. *J Trop Pediatr* 1988;34:301-305.
9. Anlar B, Köse G, Güner Y, Altunbaşak Ş, Haspolat Ş, Okan M. Changing epidemiological features of subacute sclerosing panencephalitis. *Infection* 2001;29:192-195.
10. Anlar B. Subacute sclerosing panencephalitis. Diagnosis and drug treatment options. *CNS Drugs* 1997;7:11-20.
11. Hotta H, Nihei K, Abe Y, et al. Full-length sequence analysis of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) virus, a mutant of measles virus, isolated from brain tissues of a patient shortly after onset of SSPE. *Microbiol Immunol* 2006;50:525-534.
12. Kühne Simmonds M, Brown DW, Jin L. Measles viral load may reflect SSPE disease progression. *Virology* 2006;3:49.
13. Cerebral endothelial cell infection by measles virus in subacute sclerosing panencephalitis: ultrastructural and in situ hybridization evidence. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991;17:289-297.
14. Rima BK, Duprex WP. Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 2005;111:132-147.
15. Dyken PR. Neuroprogressive disease of post-infectious origin: a review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001;7:217-225.
16. Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. A multidisciplinary study of eight cases. *JAMA* 1969;207:2248-2254.
17. Dyken PR, Swift A, DuRant RH. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 1982;11:359-364.
18. Anlar B, Yalaz K, Ustaçelebi Ş. Clinical and laboratory findings in a series of subacute sclerosing panencephalitis. *Turk J Pediatr* 1988;30:85-92.
19. Şahin D. Subakut Sklerozan Panensefalitli Hastalarda Diazepamlı ve Midazolamlı Elektorensefalografi Bulgularının Karşılaştırılması. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Gaziantep, Mayıs 2007.
20. Norrby E, Kristensson K. Measles virus in the brain. *Brain Res Bull* 1997;44:213-220.
21. Anlar B, Saatci I, Köse G, Yalaz K. MRI findings in subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol* 1996;47:1278-1283.
22. Alkan A, Korkmaz L, Sığırcı A, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: Relationship between clinical stage and diffusion-weighted imaging findings. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:267-272.
23. Aydın K, Tatlı B, Özkan M, et al. Quantification of neurometabolites in subacute sclerosing panencephalitis by ¹H-MRS. *Neurol* 2006;67:911-913.
24. Jones CE, Dyken PR, Huttenlocher PR, Jabbour JT, Maxwell KW. Inosiplex therapy in subacute sclerosing panencephalitis. A multicentre, non-randomised study in 98 patients. *Lancet* 1982;1:1034-1037.
25. Fukuyama Y, Nihei K, Matsumoto S, et al. Clinical effects of MND-19 (Inosiplex) on subacute sclerosing panencephalitis-a multi-institutional collaborative study-The Inosiplex-SSPE Research Committee. *Brain Dev* 1987;9:270-282.
26. Panitch HS, Gomez-Plascencia J, Norris FH, Cantell K, Smith RA. Subacute sclerosing panencephalitis: remission after treatment with intraventricular interferon. *Neurol* 1986;36:562-566.
27. Gascon GG, Yamani S, Cafegé A, Flock L, al-Sedairy S, Parhar RS, et al. Combined oral isoprinosine-intraventricular alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev* 1993;15:346-355.
28. Yalaz K, Anlar B, Öktem F, et al. Intraventricular interferon and oral inosiplex in the treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurol* 1992;42:488-491.
29. Anlar B, Aydın ÖF, Güven A, et al. Retrospective evaluation of interferon-beta treatment in subacute sclerosing panencephalitis. *Clin Ther* 2004;26:1890-1894.
30. Hosoya M, Mori S, Tomoda A, Mori K, Sawaishi Y, Kimura H, et al. Pharmacokinetics and effects of ribavirin following intraventricular administration for treatment of subacute sclerosing panencephalitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:4631-4635.
31. Ceyhan M. Kızamık aşısı ve ülkemizdeki durum. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005;48:206-208.