

AKUT İSKEMİK STROKTA SERUM NÖRON-SPESİFİK ENOLAZ'IN PROGNOSTİK DEĞERİ *

Serpil BULUT, M. Said BERİLGİN, Yücel DOLU, Bülent MÜNGEN

Background.- The aim of the study was to see whether the serum neuron specific enolase (NSE) levels, as a noninvasive technique could be utilized to determine the morbidity at early stage after acute ischemic stroke.

Design.- In the present study, 40 patients with acute ischemic stroke and 20 ages and gender matched volunteer were investigated. Serum NSE levels at 48th hours, fifth days, and tenth days were analyzed and simultaneous clinical status according to Scandinavian stroke scale was examined and infarct volumes at 48th hours were measured.

Results and Conclusion.- There was a statistically significant difference in serum NSE values at 48th hours and fifth days of whole patient group (22,51±7.05 ng/ml, 13,1±4,76 ng/ml, respectively) compared to those of control group (8.54±2,58 ng/ml), (p<0.001, p<0.01, respectively). However there was no statistically significant difference between the patients and controls at 10 days (p<0.01). So, it was thought that NSE had 94% sensitivity and 80% specificity for acute ischemic stroke. There were positive correlation among NSE levels and infarct volumes, and negative correlation among NSE levels and clinical status.

Bulut S, Berilgen M.S, Dolu Y, Müngen B. The prognostic value of neuron specific enolase after acute ischemic stroke. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 81-85.

Nöron-spesifik enolaz (NSE), beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfoglisaratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beyin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur.^{1,2} İskemik stroklu hastalarda serebral nöronal hasarın ilk haftalarında serum NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabilceği iddia edilmiştir.³⁻⁸

Bu çalışmanın amacı; akut iskemik stroklu hastalarda serum NSE düzeyi ile infarkt volumü ve klinik durum arasındaki korelasyonun gösterilmesi ve NSE'nin iskemik stroklu hastalarda erken bir prognostik belirleyici olup olmayacağı tartışılmasıdır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği'nde Temmuz 2001-Mart 2002 tarihleri arasında akut iskemik strok tanısı alan ve ilk 24 saatte

müracaat eden 40 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Beyin sapı infarktı olan, daha önce strok geçirmiş olan ve 24 saat içerisinde klinik bulguları düzelen hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu, nörolojik ve nöroendokrin bozukluğu olmayan 20 gönüllüden oluştu.

Çalışma grubunun; 48. saat, 5. ve 10. günlerde Scandinavian Strok Skalası ile klinik durumları değerlendirildi. Eş zamanlı olarak NSE düzeyleri, venöz kan örneklerinde, Roche Elecsys NSH ayırıcı kiti kullanılarak electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) yöntemiyle ölçüldü.

Çalışma grubu ikinci haftanın sonundaki klinik durumlarına göre üç gruba ayrıldı. Birinci grup, klinik durumları tam veya tama yakın düzelen 13 hasta (9 E, 4 K), ikinci grup desteksiz ya da destekli yürüyebilen 11 hasta (5 E, 6 K) ve üçüncü grup ise tamamen yatağa bağımlı olan 16 hasta (5 E, 11 K)'dan oluştu.

Hastaların 48. saatte çekilen BBT'lerinde; 5 mm'lik aksiyel kesitlerde, her kesit için bilgisayarın hesaplamış olduğu alanlar toplanıp 5 ile çarpılarak, infarkt volumü hesaplandı.

Hasta ve kontrol grupları arasındaki verilerin değerlendirilmesinde Student-t testi (bağımsız gruplar), tek yönlü varyans analizi (ANOVA), post Anova olarak Tukey B ve Scheffe testleri kullanıldı.

* *Anahtar Kelimeler:* İskemik strok, NSE, infarkt volumü, strok skalası; *Key words:* Ischemic stroke, NSE, infarction volume, stroke scale; *Alındığı Tarih:* 23 Aralık 2002; *Yrd. Doç. Dr. Serpil Bulut, Yrd. Doç. Dr. M. Said Berilgen, Arş. Gör. Dr. Yücel Dolu, Prof. Dr. Bülent Müngen:* Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Serpil Bulut, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ.

Çalışma gruplarındaki parametrelerin dönemlere bağlı birbirleri ile olan ilişkileri korelasyon testleri ve ki-kare testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo I’de verilmiştir.

Tablo I. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

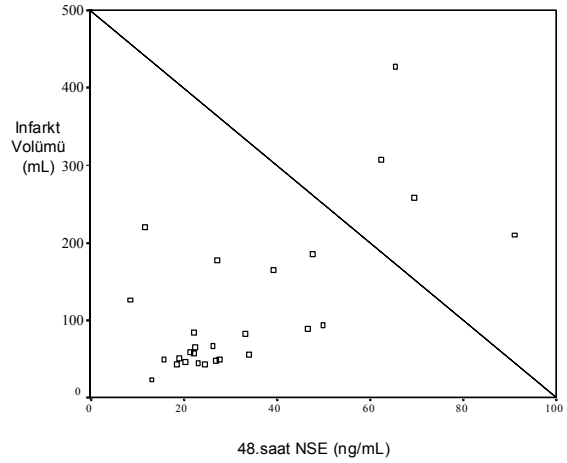
	Hasta (n=40)	Kontrol (n=20)
Yaş	65,6±10,4	55.0±15,8
Cins		
Erkek	17 (%42,5)	8 (%40)
Kadın	23 (%57,5)	12 (%60)

Hastaların 48. saatteki ortalama serum NSE düzeyleri 22,51±7,05 ng/ml, 5. günde 13,10±4,76 ng/ml ve 10. günde ise 10,02±2,34 ng/ml olarak ölçüldü. Kontrol grubunun ise ortalama serum NSE düzeyleri 8,54±2,58 ng/ml idi. Tüm hastaların 48. saatteki ve 5. gündeki serum NSE düzeyleri ile kontrol grubunun serum NSE düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi (sırasıyla p<0.001, p<0.01). 10. gündeki serum NSE değerleri ile kontrol grubunun serum NSE değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p>0.05).

Grup 1’deki hastaların 48. saatte çekilen BBT’lerindeki görünüm laküner infarkt ola-

rak değerlendirildiği için infarkt volümü ölçülmedi. Tablo II’de her üç grubun 48. saat, 5. ve 10. günlerdeki Scandinavian Strok Skalasına göre klinik durumları, serum NSE değerleri ve Grup 2 ile Grup 3’ün infarkt volümleri verilmiştir.

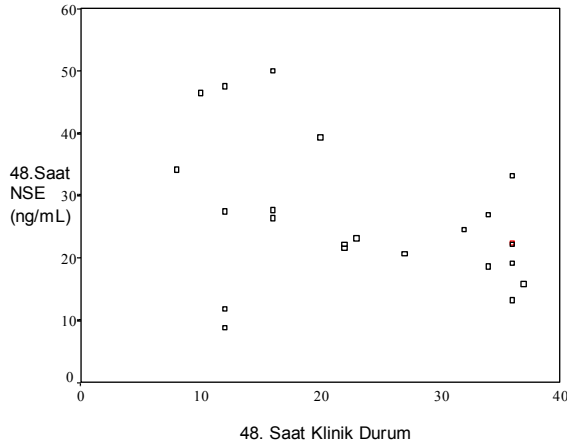
İnfarkt volümü ölçülen hastaların (Grup 2 ve 3), 48. saatte, 5. ve 10. günlerdeki serum NSE düzeyleri ile infarkt volümü arasında pozitif korelasyon gözlemlendi (sıra ile r=0.674; p<0.001/r=0,651; p<0.001/r=0,490; p<0.01). Serum NSE düzeyleri ile klinik durum arasında ise negatif bir korelasyon gözlemlendi (sıra ile r=-0,515; p<0.01/r=-0,543; p<0.01/r=-0,579; p<0.01). En belirgin istatistiksel anlamlılığa 48. saatte ulaşıldı (Şekil 1, 2).



Şekil 1. Grup 2 ve 3’ün 48. saatteki serum NSE düzeyleri ile infarkt volümü arasındaki ilişki

Tablo II. Çalışma gruplarının 48. saat, 5. ve 10. günlerdeki klinik durumları ile eş zamanlı serum NSE değerleri ve infarkt volümü

	48. saat		5. gün		10. gün		İnf. vol
	NSE	Skand strok sk.	NSE	Skand strok sk.	NSE	Skand strok sk.	
Grup I	15,15±4,37	50,76±4,41	10,75±3,39	55,5±4,13	8,59±3,11	56,82±2,96	-
Grup II	20,78±5,39	32,9±5,33	11,48±2,84	37,45±5,7	8,67±2,9	44,27±4,73	50,93±15,04
Grup III	32,62±5,81	14,56±5,03	20,30±5,66	19,62±9,76	14,58±5,33	22,56±9,56	130,23±71,29
Tek yönlü var. an. (ANOVA), post ANOVA Tukey B	p<0.001 (I,III)	p<0.001 (I,II,III)	p<0.001 (I-II,III)	p<0.001 (I,II,III)	p<0.05 (I-II,III)	p<0.001 (I,II,III)	p<0.001 (II,III)



Şekil 2. Grup 2 ve 3'ün 48. saatteki klinik durumla serum NSE düzeyleri arasındaki ilişki

Kontrol grubunun serum NSE ortalama değeri $8,54 \pm 2,58$ ng/ml olarak belirlendi ve "cut off" değeri olarak kontrol grubundaki en yüksek değer olan 12 ng/ml kabul edildi. Buna göre NSE'nin akut stroklu hastalarda %94 sensitiviteye ve %80 spesifiteye (pozitif prediktif değer %97, negatif prediktif değer %67) sahip olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

İskemi sonrası beyin parankiminde oluşan yapısal hasar BBT, MR ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri ile belirlenebilir. Ancak oluşan nöronal hasarın göstergesi olan klinik prognozu belirlemede bu yöntemler her zaman yeterli değildir.⁹

İskemi, beyinde mitokondri, mikrozom ve sitoplazma içinde bulunan sellüler enzimlerin BOS ve periferik dolaşım sistemine salınımına neden olur. Kreatin fosfokinaz (CPK), laktik dehidrogenaz (LDH), glutamik oksaloasetikasit transaminaz (GOT), glutamikasit piruvat transaminaz (GPT), aldolaz, adenilat kinaz gibi enzimlerin serebral iskemide sonrası serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) çalışmaları yapılmış ve bu enzimlerin nöronal hasara özgül olmadıkları bildirilmiştir.^{10,11}

NSE intrasellüler eriyebilir glikolitik bir enzim olup, gamma-gamma izoenzimi sadece nöronlarda bulunmaktadır.¹² Kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit ve global hi-

poksik-iskemik ensefalopatide nöron hasarı ile birlikte serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir.^{13,16}

Çalışmamızdaki hastaların ortalama serum NSE düzeylerinin akut nöronal hasarın göstergesi olarak 48. saatte en yüksek değere ulaştığını, 5. ve 10. günlerde kademeli olarak azalıp kontrol değerlerine yaklaştığını gözledik. Gruplar arası klinik durum ve NSE düzeyleri karşılaştırıldığında, özellikle 48. saatte klinik tablosu ağır olan grupta (Grup 3) NSE düzeylerinin diğer iki gruba oranla daha fazla yükseldiğini, ilerleyen günlerde serum NSE düzeyi ile klinik durum arasındaki korelasyonun giderek azaldığını tespit ettik. 48. saatte yüksek serum NSE düzeyi saptanan hastaların, onuncu gündeki klinik iyileşme takibinde Skandinav strok skalası diğer gruplardan daha kötü sonuç gösterdi. Bu bulgu 48. saatteki serum NSE düzeylerinin hastalığın prognozu hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular Cunningham ve ark.'nın çalışmaları ile uyumludur.⁴

Strok sonrası serum NSE düzeylerindeki artış, kan beyin bariyerinin NSE sızıntısına sebep olacak derecede hasarlandığının bir göstergesidir. Ancak üç olgumuzda geniş infarkt volümüne rağmen serum NSE düzeyinin anlamlı olarak yükselmediğini gözledik. Literatürde de böyle olgulara rastlanmaktadır.⁴ Bu durum parankimal hasara rağmen kan beyin bariyerinin sağlam kalabilmesi ile açıklanabilir.

Grupların infarkt volümleri karşılaştırıldığında, 2. ve 3. grup arasında belirgin istatistiksel anlamlılık saptadık ($p < 0.001$). İnfarkt volümleri ve NSE düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon tespit ettik. Literatürde infarkt volümü ile serum NSE düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu bizim verilerimizle uyumlu olmasına rağmen, anlamlı korelasyon gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur.^{4,6,8}

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, iskemik strok sonrasında BOS NSE düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve bu yükselmenin infarkt volümü ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.^{12,17,18}

İmmunohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin infarkta uğramış nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve kana, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve iskemiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı bildirilmiştir. Stroku takiben BOS örneklemeleri pratik ve uygulanabilir olmayacağından erken dönemde prognozu belirlemek için serum NSE seviyelerinin belirlenmesi daha pratik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir.⁴ Biz de çalışmamızda serum NSE seviyelerini belirlemeyi tercih ettik.

Fogel ve ark. NSE'nin akut stroklu hastalarda prognoz tayinindeki özgüllüğünün %100, beyin hasarının tanısındaki duyarlılığının ise %80 olduğunu bildirmişlerdir.¹⁹ Garcia ve ark. ise 12'inci saatteki serum NSE değerlerinin özgüllüğünü %90 duyarlılığını %86, 72'inci saatte ise %97 ve %57 olarak bulmuşlardır.¹⁵ Biz akut strokta 48. saatteki serum NSE düzeylerinin prognoz tayinindeki özgüllüğünü %94, duyarlılığının ise %80 olarak elde ettik.

İskemik beyin hasarının akut dönemdeki nörobiokimyasal bir belirleyicisi olarak kabul edilen serum NSE düzeyi, strok sonrası mortalite ve morbiditenin erken dönemde belirlenmesinde noninvazif bir yöntem olarak kullanılabilir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, akut iskemik strok sonrası morbiditenin erken dönemde belirlenmesinde serum Nöron Spesifik Enolaz (NSE) düzeyinin noninvazif bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Bu çalışmaya akut iskemik stroklu 40 hasta ve yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu 20 gönüllü alınmıştır. Çalışma grubunun strok sonrası 48. saat, 5. ve 10. günlerdeki serum NSE düzeyleri ile eş zamanlı Scandinavian Strok Skalası'na göre klinik durumları ve 48. saatteki infarkt volümleri belirlendi.

Tüm hastaların 48. saatteki ve beşinci gündeki serum NSE değerleri ile (sırasıyla; 22,51±7,05 ng/ml, 13,1±4,76 ng/ml) kontrol grubunun serum NSE değerleri (8,54±2,58 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulun-

du (sırasıyla p<0.001, p<0.01). Onuncu gündeki serum NSE değerleri ile kontrol grubunun serum NSE değerleri arasında ise istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (p>0.05). Serum NSE seviyeleri ile İnfarkt volümü arasında anlamlı pozitif ilişki, serum NSE değerleri ile klinik durum arasında ise anlamlı negatif ilişki gözlemlendi. NSE'nin akut stroklu hastalarda sensitivitesi %94 ve spesifitesi %80 olarak bulundu.

KAYNAKLAR

1. Day INM, Thopson RJ. Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and nonneuronal enolase and 14-3-2 protein in circulating human blood cells. *Clin Chem Acta* 1984; 136: 219-228.
2. Marangos PJ, Champbell IC, Godvin FK. Structural and functional properties of neuron specific protein (NSP) from rat, cat and human brain. *J Neurochem* 1977; 28: 1097-1107.
3. Cunningham RT, Watt M, Winder J. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 298-303.
4. Cunningham RT, Young IS, Winder J. Serum neurone specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
5. Martens P, Raabe A, Johnsson P. Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2363-2366.
6. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, Kaps M. S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 1956-1960.
7. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, Cunningham RT, Korf J. Neurone-specific enolase and N-acetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1 6-11.
8. Wunderlich MD, Ebert AD, Kratz T, Goertler M, Jost S, Herrmann M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 1999; 30: 1190-1195.
9. Waltraud S, Harald K, Fritz S, Wilhelm B, Michael Holzer. Time course of serum neuron-specific enolase apredictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999; 30: 1598-1603.
10. Savory J, Brody JP. Measurements and diagnostic values of CSF enzymes. *Ann Clin Lab Sci* 1979; 1: 69-79.

11. Williams LD, Marks V. Chemistry of the cerebrospinal fluid in health and disease biochemistry in clinical practice. London: William Heinman Medical Books Limited. 1983: 445-465.
12. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984; 43: 19-24.
13. Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230: 117-124.
14. De Giorgio CM, Correale JD, Gott PS. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995; 45: 1134-1137.
15. Garcia-Alix A, Cabanas F, Pellicer A, Hernenz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: Relationship of cerebrospinal fluid to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994; 93: 234-240.
16. Nara T, Nozaki H, Nakae Y, Arai, T, Ohashi T. Neuron-specific enolase in comatose children. *AJDJ* 1988; 142: 173-174
17. Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z. S-100 and neuron specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989; 71: 727-731.
18. Hatfield RH, Mckernan RM. CSF neuron specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992; 577: 249-252.
19. Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E. Serum neuron specific enolase early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997; 25: 1133-1138.