

Çocukluk Çağı Akut Ensefalopati Vakalarında Beyin Omurilik Sıvısı Nöron Spesifik Enolaz Düzeyleri

Ayper SOMER*, Manolya ACAR*, Murat SÜTÇÜ*, Selçuk APAK**

Çocukluk Çağı Akut Ensefalopati Vakalarında Beyin Omurilik Sıvısı Nöron Spesifik Enolaz Düzeyleri

Amaç: Bu çalışma ile çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS'da nöron hasarının işaretleyicisi olarak kabul edilen NSE düzeylerinin saptanması ve prognozun belirlenmesindeki rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Akut ensefalopati ön tanısı ile acil servise yatırılan GKS hesaplanmış ve LP yapılmış 4 ay-13 yaş arası 26 hasta çalışmaya alındı. MSS enfeksiyonu ayırıcı tanısı amaçlı lomber ponksiyon yapılan ve enfeksiyon bulguları saptanmayan 30 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Beş vakaya bakteriyel menenjit tanısı konulması üzerine çalışma üç grupta gerçekleştirildi.

Bulgular: Akut ensefalopati ön tanısı ile acil servise yatırılan GKS hesaplanmış ve LP yapılmış 4 ay-Akut ensefalopati tanısı konulan 21 vakada BOS NSE düzeyi ortalaması 19.4 ± 37.0 ug/L, serum NSE düzey ortalaması 38.3 ± 42.5 ug/L olarak bulundu. Kontrol grubundaki 30 vakada BOS NSE düzey ortalaması 2.6 ± 1.1 ug/L, serum NSE düzey ortalaması 10.1 ± 3.4 ug/L olarak saptandı. Menenjit vakalarında ise BOS NSE düzey ortalaması 18.4 ± 12.3 ug/L, serum NSE düzey ortalaması 32 ± 19.8 ug/L olarak belirlendi. Akut ensefalopati ile kontrol grubu arasında BOS ve serum NSE değerleri açısından anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.01$). Menenjit vakaları ile kontrol grubu arasında benzer şekilde anlamlı fark saptanırken, menenjit vakaları ile akut ensefalopati vakaları arasında yalnızca BOS NSE düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulundu. Akut ensefalopati vakalarında geliş GKS ile serum ve BOS NSE değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon ($p < 0.005$) mevcuttu. Akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeyleri ile prognoz ilişkisi anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma ve Sonuç: BOS NSE düzeylerinin tayininin çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında nöron hasarının ve kısa dönem prognozunun belirlenmesinde kullanılabilecek bir işaretleyici olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Nöron spesifik enolaz (NSE), beyin omurilik sıvısı (BOS), akut ensefalopati, çocuk

Çocuk Dergisi 2015; 15(1):30-37

*İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Yazışma adresi: Uzm. Dr. Murat Sütçü, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Çapa / İstanbul
e-posta: sutcu13@yahoo.com

Evaluation of Neuron-Specific Enolase Levels in Cerebrospinal Fluid Analysis of Pediatric Acute Encephalopathy Patients

Objective: The aim of this study was to investigate the role of neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid (CSF) of pediatric acute encephalopathy patients and to investigate the role of NSE as a predictor of prognosis.

Material and Methods: Twenty-six patients, between the ages of 4 months-13 years, who had been internalized in emergency department with the diagnosis of acute encephalopathy were enrolled in the study. Thirty patients who had undergone lumbar puncture for the differential diagnosis of CNS infection without findings of infection constituted the control group. Patients were divided into three subgroups and 5 patients had been diagnosed as bacterial meningitis.

Results: In 21 patients hospitalized in intensive care unit with the initial diagnosis of acute encephalopathy, and calculated GCS scores who underwent LP, mean CSF and serum NSE levels were 19.4 ± 37.0 ug/L and 38.3 ± 42.5 ug/L, respectively. In the control group, mean CSF NSE level was 2.6 ± 1.1 ug/L, and mean serum NSE level was 10.1 ± 3.4 ug/L. In cases with meningitis, mean CSF NSE level was 18.4 ± 12.3 ug/L, and mean serum NSE level was 32 ± 19.8 ug/L. The difference regarding CSF and serum NSE levels was significant between the acute encephalopathy group and control subjects ($p < 0.01$). It was also significant between bacterial meningitis group and control group. The difference was only significant for CSF NSE levels when meningitis patients were compared with acute encephalopathy patients. There was significantly negative correlation between attending GCS and CSF NSE levels of acute encephalopathy patients ($p < 0.05$). The relationship between CSF NSE levels and prognosis was significant in acute encephalopathy patients ($p < 0.05$).

Discussion and Conclusion: CSF NSE evaluation can be a useful marker for evaluation of neuronal damage and short term prognosis in children with acute encephalopathy.

Keywords: Neuron-specific enolase (NSE), cerebrospinal fluid (CSF), acute encephalopathy, child

J Child 2015; 15(1):30-37

GİRİŞ

Çocukluk çağında sık rastlanan, acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerektiren sorunlardan biri akut ensefalopati ve komadır ⁽¹⁾. Konvülziyon, koma, deserebrasyon bulguları veya bunların kombinasyonu ile karşımıza çıkan akut ensefalopatide prognoz büyük ölçüde hekimin yetenek ve dikkatine bağlıdır ⁽²⁾. Merkezi sinir sisteminin (MSS) primer veya sekonder etkilenmesi sonucu meydana gelen bu tabloda yalnızca kritik derecede hasta bir çocuk değil, aynı zamanda ölüm tehlikesinde olan bir çocuk söz konusudur. Tabloya yol açan nedenin saptanması, hastanın o anki durumunun belirlenmesi ve MSS'nin daha ciddi ve kalıcı hasara uğramasının önlenmesi gerekmektedir. Akut ensefalopatili hastalar tamamen sekelsiz iyileşebilecekleri gibi ağır sekeller, beyin ölümü, persistan vejetatif status (PVS) veya ölüm gerçekleşebilir. Erken dönemde prognozun belirlenmesi amacı ile özellikle kafa travmaları ve kardiyak arrest sonrası gelişen akut ensefalopati vakalarında Glasgow Koma Skalası (GKS), elektroensefalografi (EEG), serebral kan akımının ölçülmesi, işitsel, görsel ve somatosensoryel uyarılmış beyin sapı potansiyellerinin tayini gibi çok çeşitli yöntemler uygulanmıştır ⁽³⁾.

Akut ensefalopatinin patofizyolojisinde en önemli olay hipoksi ve iskemidir. Oksijen ve glukoz desteğine bağımlı nöronlarda bu desteğin kesilmesi sonucu oluşan metabolik olaylar, iskemi ve bunu izleyen reperfüzyon döneminde açığa çıkan toksik ürünler mikrosirkülasyon bozukluğuna, nöron ölümüne ve kan beyin bariyerinin yıkılmasına neden olmaktadır ⁽³⁾. İskemi ile ilgili bu bulgular nöronlarda yüksek konsantrasyonda bulunan ve nörona özgü olan bazı enzimlerin kanda veya beyin omurilik sıvısında (BOS) tayini ile nöron hasarının erken evrede saptanması olasılığını gündeme getirmiştir. Bu enzimlerden biri olan nöron-spesifik enolaz (NSE) glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir. MSS'nde yalnızca nöronlarda bulunmaktadır ⁽⁴⁾. İskemik nöronların NSE'den fakir boyanma gösterdiği ve özellikle kafa travması ve kardiyak arrest sonucu gelişen sinir dokusu hasarında BOS'nda NSE konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır ⁽⁵⁻⁹⁾.

Bu bilgilerin ışığında, çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeylerinin ölçülmesi planlandı. Bu doğrultuda erken dönemde prognozun

belirlenmesinde BOS NSE düzeylerinin değeri araştırılarak; objektif bir kriter olan NSE ile subjektif bir kriter olan GKS'nin karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Biyofizik Anabilim Dalında Eylül 1992 - Haziran 1993 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çocuk Hastalıkları Acil Polikliniğine konvülziyon, koma ve deserebrasyon bulguları veya bunların kombinasyonu ile başvuran ve akut ensefalopati ön tanısı ile acil servise yatırılan 4 ay-13 yaş arası 26 hasta çalışmaya alındı. Tüm vakalarda değişik derecede bilinç değişikliğinin varlığına, hastaneye gelişte GKS'nin uygulanmış olmasına ve meningeal enfeksiyon ayırıcı tanısı için ilk 24 saatte lomber ponksiyon yapılmış olmasına dikkat edildi. Yukarıdaki tarihler arasında merkezimize çeşitli yakınmalar ile başvuran, akut ensefalopati vakalarıyla yaklaşık olarak aynı yaş grubunda (4 ay-11 yaş) olup, MSS enfeksiyonu ayırıcı tanısına gidebilmek için lomber ponksiyon yapılan ve enfeksiyon bulguları saptanmayan 30 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol vakalarının bilinç değişikliği ve konvülziyonlarının olmamasına, metabolik ve nörolojik bozukluklarının bulunmamasına dikkat edildi.

Tüm vakalarda acil tedavi yaklaşımı ve vital bulguların stabilizasyonunu takiben anne, baba veya yakınlarından ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene ve nörolojik değerlendirme yapıldı. Başvuru öncesi yakınma süresi, bilinç durumu, konvülziyonların varlığı, tipi ve süresi, öz ve soygeçmiş ayrıntılı olarak araştırıldı. Vital bulgular (vücut ısısı, nabız, kan basıncı ve ritmi), anormal fizik muayene bulguları kaydedildi. Bilinç durumunun değerlendirilmesi için çocuklar için modifiye edilmiş GKS kullanıldı.

Vakaların hepsinde ilk başvuru anında tam kan sayımı, serum glukoz, üre, elektrolit ve kalsiyum değerleri belirlendi. İzlem sırasında bu değerler gerektiğinde tekrar edildi. Etiyolojiye yönelik kan hazı, serum kreatinin, transaminazlar, amonyak değerleri, koagülasyon testleri, C-reaktif protein, sedimentasyon, hemokültür, idrar ve dışkı kültürü, akciğer grafisi vb. tetkikler yapıldı. Konvülziyon geçiren vakalarda

EEG incelemesi yapıldı. Tüm vakalara lomber ponksiyon öncesi intrakraniyel basınç artışı yönünden fundoskopik muayene yapıldı; şüpheli vakalara bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) çekildi.

BOS örnekleri, renk, hücre sayımı, glukoz ve protein yönünden incelendi. Bakteriyolojik kültür ve viral tetkikler için bir miktar BOS steril şartlarda saklandı. BOS protein değerinin 45 mg/dL'nin üzerinde olması, milimetreküp 5-10 hücreden fazla olması, BOS glukoz değerinin kan glukoz değerinin 2/3'sinden daha düşük olması varlığında meningeal enfeksiyon tanısına gidildi.

NSE tayini için ayrılan kan örnekleri 20-30 dk.'da oda ısısında pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra santrifüje edilerek serum kısmı ayrıldı. Serum ve BOS örnekleri plastik kaplara konarak -20°C'de çalışma anına kadar donduruldu. NSE tayini immünoyometrik test (RIA) kullanılarak yapıldı. Bu amaçla NSE immünoyometrik tayin kiti (Prolifigen, NSE IRMA, Sweden) kullanıldı. Normal serum NSE değerleri 12.5 µg/l olarak belirtilmişti. Normal BOS düzeylerine ilişkin kit prospektüsünde bilgi yoktu. Ölçülebilen en düşük NSE değeri 0.5 µg/l, en yüksek değer ise 200 µg/l idi.

Vakalar hastaneden taburcu olduktan sonra nörolojik açıdan yine değerlendirilerek, iyi ve kötü prognoz olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sekelsiz veya hafif nörolojik bulguları olan vakalar iyi prognoz grubunda, spastik hemipleji, PVS ve mental retardasyon gibi nörolojik bozuklukları olan vakalar ve ölen vakalar kötü prognoz grubunda yer aldılar. Hastalar taburcu olduktan sonra en az 6 ay süre ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gelişim Nörolojisi Bilim Dalı polikliniğinde izlendiler.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde student t testi, Mann-Whitney U testi, Fisher ki kare testi ve korelasyon analizlerinden yararlanıldı. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Akut ensefalopati ön tanısı ile acil servise yatırılan 26 hastanın (%38 kız) yaş ortalaması 3.9 yıl [medyan 2,5 yıl (4 ay-13 yaş)] idi. Tüm vakalarda değişik

derecede bilinç bozukluğu yakınması olup, bu yakınmaların ortaya çıkışından kliniğimize başvuruya kadar geçen süre 1 saat ile 10 gün arasında değişmektedir (medyan 7 saat).

Başvuru yakınmaları arasında konvülsiyon (n=20, %77) ilk sıradaydı (Tablo 1). Onsekiz vakada (%69) dalgalılık, onsekiz vakada (%69) ateş bulunmaktaydı.

Tablo 1. Akut ensefalopati vakalarının başvuru yakınmaları.

Yakınma	Hasta sayısı n (%)
Konvülsiyon	20 (77)
• Fokal	8 (31)
• Generalize	12 (46)
Dalgalılık	18 (69)
Ateş	18 (69)
Kusma	9 (35)
İshal	8 (31)
Baş ağrısı	5 (19)
Karın ağrısı	2 (8)
Döküntü	2 (8)
Boyunda şişlik	1 (4)
Göz ağrısı	1 (4)
Öksürük	1 (4)

Doğum öncesi, doğum ve nörolojik gelişim durumları açısından alınan anamnezde bir vakada asfiktik doğum, bir vakada daha önce geçirilmiş febril konvülsiyon öyküsü mevcuttu. Bir vakada bir hafta önce geçirilmiş gribal enfeksiyon ve bir gün önce asetilsalisilik asit alma öyküsü vardı. Bu hastaya yapılan tetkikler sonrası Reye sendromu tanısı konuldu. Koma tablosunda getirilen 13 yaşındaki bir hastada daha sonradan alınabilen anamnezde trisiklik anti-depresan grubu bir ilacı içtiği öğrenildi.

Fizik muayenede on dört vakada ateş (ortalama 38,5°C, 37-40 °C), on bir vakada hepatomegali saptandı. Ayrıntılı fizik muayene bulguları Tablo 2'de görülmektedir.

Hastalar akut ensefalopati görülme bulgularına göre sınıflandırıldığında 15 vakanın (%58) yalnızca konvülsiyon, 5 vakanın (%19) yalnızca koma, 4 vakanın (%15) konvülsiyon ve koma, 1 vakanın (%4) deserebrasyon ve koma, 1 vakanın (%4) deserebrasyon, konvülsiyon ve koma tabloları ile başvurdukları belirlenmiştir.

Vakaların rutin laboratuvar tetkikleri Tablo 3'te belir-

Tablo 2. Akut ensefalopati vakalarında semptom ve bulgular.

Fizik muayene bulguları	Hasta sayısı n (%)
Ateş	14 (54)
Hepatomegali	11 (42)
Taşipne, hiperpne	3 (12)
Cheyne- Stockes solunumu	1 (4)
Döküntü	2 (8)
Taşikardi	1 (4)
Siyanoz	1 (4)
Dehidratasyon	1 (4)
Periorbital selülit	1 (4)
Akciğerlerde ral	1 (4)
Konjunktivit	1 (4)
Oral aft	1 (4)
Nörolojik muayene bulguları	
• Bilinç değişikliği	26 (100)
GKS 9-12	12 (46)
GKS 6-9	6 (23)
GKS <6	8 (31)
• Ense sertliği	11 (42)
• Papilla ödemi	5 (19)
• Anizokori	4 (15)
• Zayıf ışık refleksi	2 (8)
• Kas tonusu	
Artmış	9 (35)
Azalmış	1 (4)
• Tendon refleksleri	
Alınmıyor	1 (4)
Artmış	12 (46)
• Babinski pozitifliği	13 (50)
• Hemiparezi	2 (8)
• Deserebrasyon rijiditesi	3 (12)
• Kraniyel sinir paralizisi	3 (12)
• Beyin sapı refleksi kaybı	2 (8)

Tablo 3. Akut ensefalopati vakalarında laboratuvar bulguları.

Parametre	Medyan (aralık)
Hematokrit (%)	35.5 (21-46)
Lökosit (10 ⁹ /L)	10.7 (3.3-40)
Nötrofil (%)	68 (26-95)
Lenfosit (%)	28 (3-64)
Trombosit (10 ⁹ /L)	285 (50-625)
Glukoz (mg/dL)	100 (30-258)
Üre (mg/dL)	25 (11-300)
Sodyum (mmol/L)	136 (112-150)
Potasyum (mmol/L)	4.25 (2.75-6.2)
Kalsiyum (mg/dL)	8.9 (8-10.8)
Aspartat transaminaz (U/L)	5.3 (24-728)
Alanin transaminaz (U/L)	27 (10-491)

tilmiştir. Dört vakada (15%) anemi saptanmış olup, bunlardan biri daha sonra hemolitik üremik sendrom (HÜS) tanısı aldı. On yedi vakada (%65) lökosit sayısı 10.000/mm³'ün üzerindeydi. On sekiz vakada (%69) nötrofil hakimiyeti ve sola kayma mevcuttu. HÜS'li hastada ve terminal dönemde gelen bir ense-

falit vakasında trombositopeni saptandı. Beş vakada hiponatremi mevcut olup, uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasına bağlandı. Bu vakaların ikisinde serum sodyum değeri 120 mmol/l'nin altında bulundu. Reye sendromu tanısı konulan hastada hipoglisemi (30 mg/dL) mevcuttu. Aynı vakada çok yüksek serum transaminaz ve amonyak değerleri ile bozulmuş koagülasyon testleri saptandı. Sekiz vakada (%31) kan üre değerleri yüksekti. Altı vakada (%23) metabolik asidoz, bir vakada (%4) ise mikst tipte asidoz saptandı.

Vakaların tümüne ilk 24 saat içinde lomber ponksiyon yapıldı. Beş vakaya (%19) bakteriyel menenjit tanısı konuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda karışıklığı önlemek adına hasta grubu iki alt gruba ayrıldı. Menenjit vakaları dışındaki olgular (n=21) grup 1a, menenjit vakaları (n=5) grup 1b olarak ayrıldı.

On sekiz vakaya (%69) EEG yapıldı. Patolojik EEG bulguları, ağır organizasyon bozukluğu (n=9, %50), taraf farkı (n=5, %28), yaşa göre zemin aktivitesinde düzensizlik (n=3, %17) idi. BBT çekilen olguların (n=20, %77) 11'i (%55) normaldi. Üç vakada serebral ödem, iki vakada yaygın hipodens alanlar, iki vakada tek taraflı temporal lobda hipodens alan, bir vakada subdural efüzyon ve bir vakada subdural efüzyon ile birlikte serebellum ve oksipital lobda hipodens alanlar saptandı.

İncelemeler sonucu 9 hastaya (%35) akut ensefalit, 5 vakaya (%19) menenjit, 2 hastaya (%8) hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), bir hastaya (%4) Reye sendromu, bir hastaya (%4) HÜS ve bir hastaya (%4) trisiklik antidepresan intoksikasyonu tanısı konuldu. Etiyolojik neden bulunamayan 7 hasta (%27) idiyopatik ensefalopati olarak ele alındı.

Grup Ia, Ib ve grup II'nin (kontrol grubu) ortalama serum ve BOS, glukoz ile NSE değerleri Tablo 4'te belirtilmiştir. Grup Ib'de yer alan olguların BOS incelemesinde, iki vakada *Streptococcus pneumoniae*, bir vakada alfa hemolitik Streptokok, bir vakada *Haemophilus influenzae tip B* ve bir vakada *Neisseria meningitidis* saptandı.

Grup Ia ile kontrol grubu (grup II) karşılaştırıldığında, BOS glukozu açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). BOS proteini, BOS NSE ve serum NSE

Tablo 4. Her üç grubun BOS incelemesi ortalama değerleri.

	Grup Ia (n=21)	Grup Ib (n=5)	Grup II (n=30)
BOS proteini (mg/dL)	52.7±35.4	219.4±172.2	25.9±10.7
BOS glukozu (mg/dL)	80.2±22.9	25.0±17.6	72.7±18.8
Kan glukozu (mg/dL)	113.6±26.6	109.6±22.7	109.4±25.2
Serum NSE (μ g/l)	38.3±45.5	32.0±19.8	10.1±3.4
BOS NSE (μ g/l)	19.4±37.0	18.4±12.3	2.6±1.1

Tablo 5. İyi ve kötü prognoz grubunun serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	İyi prognoz (n=15)	Kötü prognoz (n=11)	p değeri
Serum NSE (μ g/l)	28.7±16.0	48.6±56.4	<0.05
BOS NSE (μ g/l)	9.0±9.1	33.1±48.2	<0.05

düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p değerleri sırasıyla <0.001, <0.01, <0.01).

Grup Ib ile grup II karşılaştırıldığında; BOS proteini, serum NSE ve BOS NSE grup Ib'de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p değerleri sırasıyla <0.05, <0.001, <0.001). BOS glukozu kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p<0.001).

Her üç grupta, BOS NSE düzeyi ile BOS proteini arasındaki korelasyon araştırılmış, ancak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Grup Ia ve Ib'de yer alan vakalarda GKS ile serum NSE ve BOS NSE değerleri arasındaki korelasyon araştırıldığında grup Ia ve tüm hasta grubunda (grup I) GKS ile serum ve BOS NSE düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (p<0.05). serum NSE düzeyleri ile BOS NSE düzeyleri arasındaki korelasyon da araştırılmış, grup I ve Ia'da anlamlı pozitif korelasyon bulunurken menenjit vakalarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Vakaların kısa dönem prognozu incelendiğinde, 15 olgu (57.6%) şifa ile taburcu edilmiş, 7 olguda (26.9%) ağır sekel gelişmiş, 4 olgu (15.3%) ise başvurudan sonraki ilk beş gün içinde kaybedilmiştir. Ağır sekel ile taburcu olan vakalardan birinde persistan vejetatif status, 3 vakada hemiparezi, bir vakada West sendromu, bir vakada kortikal amaro, 3 vakada yoğun piramidal bulgular ve spastisite, bir vakada davranış bozukluğu mevcuttu. Altı vakada taburcu olduktan sonraki altıncı ayda yapılan gelişimsel

Denver testinde kronolojik yaşlarına göre 6 ay ile 2 yıl arasında değişen regresyon saptandı.

Vakaların geliş GKS ile prognoz arasındaki ilişki araştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vakaların geliş serum NSE ve BOS NSE düzeyleri ile kısa dönemdeki prognozları arasındaki ilişki araştırıldığında serum NSE ile prognoz arasında anlamlı ilişki bulunmazken, BOS NSE değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterildi (p<0.05). İyi ve kötü prognoz grubunun serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5). Benzer şekilde geliş GKS'u 9'un altında ve üstünde olan vakaların serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında BOS NSE değerleri arasında anlamlı bir fark mevcut iken, serum NSE değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Başvuru anındaki GKS ile serum ve BOS NSE değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılması.

	GKS>9 (n=12)	GKS<9 (n=14)	p değeri
Serum NSE (μ g/l)	26.9±14.7	45.9±50.5	>0.05
BOS NSE (μ g/l)	7.1±3.2	29.6±43.5	<0.05

TARTIŞMA

Akut ensefalopati tablosunda acile başvuran çocuğun ayırıcı tanısı pediatriye karşılaşılan en zor sorunlardan birisidir. Geliştirilen tüm inceleme yöntemlerine rağmen, çocukluk çağı akut ensefalopatisinin nedeni pek çok vakada saptanamamaktadır. Kafa travması, HİE, intoksikasyon gibi durumlarda tanı anamnez ile koyulmakta, Reye sendromu, HÜS, hemorajik şok ve ensefalopati sendromu gibi durumlarda ise klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. Nedeni belirlenemeyen akut ensefalopati vakalarında viral enfeksiyonlardan şüphelenilmekte ancak vakaların

çoğunda etioloji tespit edilememektedir. Çalışma grubumuzu oluşturan 26 vakanın %54'üne klinik ve laboratuvar bulgular ile MSS enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Bununla birlikte, ancak 7 hastada (%27) etiolojik ajan BOS'da üretilebilmiş ya da spesifik antikor titresinde artış saptanmıştır. Ensefalit tanısı alan (n=9) olguların %78'inde viral ajan belirlenememiştir.

MSS'ni ilgilendiren patolojik olaylarda en önemli sorun nöron hasarının ve derecesinin saptanmasıdır. Glikojen deposu olmayan ve devamlı glukoz desteğine gereksinim duyan beyin dokusunda perfüzyonun bozulması ve iskemi durumunda saniyeler içinde nöron ölümü meydana gelmektedir⁽¹⁰⁾. İntraselüler eriyebilen proteinlerden biri olan NSE'nin beyinde yalnızca nöronlarda bulunması, BOS ve serum gibi sıvılarda stabil olması ve RIA gibi yöntemlerle saptanabilmesi bu enzimin nöronal hasarın değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilen, güvenilir bir belirteç olmasını sağlamıştır⁽¹¹⁾. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, ciddi kafa travması, serebrovasküler atak ve subaraknoid kanama vakalarında benzer şekilde BOS NSE düzeyinde artış ve prognozla uyumluluk saptanmıştır^(12,13). Nara ve ark.'nın⁽¹⁴⁾ komadaki 20 çocukta yaptıkları çalışmada GKS ile BOS ve serum NSE değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Kötü prognoz grubunda çok yüksek NSE düzeyleri bildirilmektedir.

Çalışmamızda çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında BOS NSE düzeyinin saptanmasını ve bu düzeylerin prognoz tayinindeki rolünü belirlemeyi amaçladık. Bu süreçte karşılaştığımız en büyük sorun BOS NSE değerinin normalinin bilinmemesiydi. Erişkinlerde RIA ile yapılan BOS ölçümlerinde BOS NSE düzeylerinin normali, farklı çalışmalarda 0-19.8 µg/l arasında farklı limitlerde belirtilmiştir^(8,15,16). Van Engelen ve ark.⁽¹⁷⁾ çalışmalarında, BOS NSE düzeyinin yaşa göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Buna göre MSS'nin özgül proteinlerinde yılda yaklaşık %1 oranında bir artış olur ve bu artış kan-beyin bariyerinin geçirgenliğinde yaşla meydana gelen artışa bağlıdır. Çalışmamızda, 30 kontrol vakasında ortalama BOS NSE düzeyi 2.6±1.1 µg/l idi.

Yaptığımız çalışmada, akut ensefalopati vakaları ile kontrol vakalarının serum ve BOS NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptadık. Bu durum ilk

bakışta akut ensefalopati vakalarında minimal de olsa nöron hasarının varlığını düşündürmektedir. Ortalama BOS NSE düzeyleri, sekelsiz olarak iyileşen ve iyi prognoz grubunda, kötü prognoz grubuna göre anlamlı ölçüde düşüktü. Benzer şekilde başvuru anında GKS<9 olan hastalarda BOS NSE düzeyi daha yüksek saptandı. Bu durum, BOS NSE düzeyinin tayininin akut ensefalopati vakalarında diagnostik olduğu kadar prognostik değerinin de olduğunu kanıtlamaktadır.

Literatürde, menenjit vakalarında BOS NSE düzeyleri ile ilgili çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Royds ve ark.⁽⁷⁾, menenjitli erişkin hastalarda normalin 2-20 katına varan BOS NSE artışları saptamışlar ve tedavi ile bu değerlerin normale indiğini göstermişlerdir. Mokuna ve ark.⁽¹⁸⁾ ise 24 menenjit olgusunda BOS NSE ve S-100 değerlerini araştırmışlar, BOS NSE açısından kontrol vakaları ile anlamlı fark bulamazken, S-100 değerlerinin vakaların yarısında anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Menenjit vakalarında NSE'nin prognostik değerinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışma grubumuzda en yüksek BOS NSE değerleri HİE tanısı konulan bir vakada ve idiyopatik ensefalopati grubundan bir vakada görülmüştür (sırasıyla 120 µg/l ve 140 µg/l). Bu değerler elde edildikten bir süre sonra bu iki hasta da kaybedilmiştir. Daha önceden yapılan çalışmalarda da benzer şekilde, en yüksek değerlerin ölümle sonuçlanan vakalardan elde edildikleri bildirilmektedir^(13,18,19). Özellikle HİE, BOS NSE artışı ve nöron hasarının en iyi araştırıldığı hasta grubunu oluşturmaktadır. İskemi sonrası ilk saatlerde alınan BOS örneklerinde gözlenen NSE düzeyleri primer nöron hasarını göstermekte; günler boyu devam eden NSE salınımı ise resirkülasyon döneminde meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler sonucu gelişen nöron hasarına bağlanmaktadır^(9,20). İskemi süresi ile BOS NSE düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu da belirlenmiştir. Bu nedenle HİE vakalarında BOS NSE düzeylerinin monitorizasyonu beyin hasarının belirlenmesinde duyarlı bir parametre olarak kabul edilmektedir⁽⁹⁾.

Menenjit vakaları dışında kalan tüm akut ensefalopati vakalarında serum ve BOS NSE düzeyleri arasında saptanan pozitif korelasyon, serum NSE tayini ile nöron hasarı hakkında bilgi sahibi olunabileceğini

düşündürmektedir. Benzer korelasyon diğer çalışmalarda da gösterilmiştir^(6,12,14). NSE'in BOS'ndan serum geçiş mekanizması bilinmemektedir. Normal koşullarda kan beyin bariyerinin proteinlere geçirgen olmaması nedeniyle, MSS'de hasar belirteçleri serumdan önce BOS'da artış göstermektedirler⁽⁷⁾. Çalışmamızda literatür bilgilerinin aksine, 3 vaka dışında serum NSE düzeyi BOS NSE düzeyinden daha yüksek bulunmuştur. Dauberschmidt ve ark.⁽¹²⁾, benzer şekilde ciddi kafa travması olan olgularda serum NSE düzeylerini BOS'dan yüksek bulmuşlar ve bunu trombositlerin içerdiği hibrid enolaza bağlamışlardır. Olgularımızın yalnızca 4'ünde trombositozun olması nedeniyle, bu varsayım yüksek serum NSE düzeylerini açıklamada yetersiz kalmaktadır. BOS örneği alındığı sırada nöronal hasar sona erdiği için BOS NSE düşük, buna karşın kan-beyin bariyerinden gecikmiş NSE geçişi nedeniyle serumda yüksek NSE düzeyleri ölçülebilecektir. Bu nedenle akut ensefalopati vakalarında prognozu belirlemede BOS NSE düzeylerinin seri analizlerinin daha yararlı olacağı kanısındayız.

Çalışmamızın bir diğer amacı subjektif bir kriter olan GKS ile objektif bir hücre hasarı işaretleyicisi olan NSE'in kısa dönem prognozu belirlemedeki önemini karşılaştırmaktır. Vakalarımızın tümünde geliş GKS 12 ve altındaydı. Menenjit vakaları dışındaki akut ensefalopati vakalarında GKS ile serum ve BOS NSE değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı. Ancak geliş GKS ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. BOS NSE düzeyleri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişkinin olması NSE'in prognoz tayininde GKS'ndan daha duyarlı bir kriter olduğunu düşündürmektedir. Vakalarımızda etik nedenlerden dolayı günlük BOS NSE tayinleri yapılamamıştır. Bu nedenle GKS ve NSE'in kısa dönem prognoz belirlemedeki duyarlılıkları değerlendirilirken geliş GKS ve BOS NSE düzeyleri karşılaştırılmıştır. Dolayısıyla nörolojik tablo ve GKS'nun düzelmesiyle BOS NSE düzeylerinin normale döndüğünü gösteren bundan önceki çalışmalardaki sonuçlar elde edilememiştir⁽¹⁴⁾.

Elde edilen bulgular, farklı nörolojik hastalıklarda değişik NSE düzeylerinin saptandığı gözlemi ile uyumludur⁽⁴⁾. Beyin hasarının tayininde kullanılan biyokimyasal işaretleyicilerin BOS'nda görülme sürelerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca,

akut ensefalopati tablosuna yol açan değişik nedenlerin yalnızca nöron hücresinde değil, glia hücrelerinde de hasara neden olabileceği göz önüne alınarak, seri analizlerin yapılması ve NSE tayini ile birlikte S-100 gibi glial bir belirteçin de düzeylerinin belirlenmesi yararlı olacaktır. Uygun koşullarda çalışıldığında, BOS NSE düzeylerinin tayini, çocukluk çağı akut ensefalopati vakalarında nöron hasarının ve kısa dönem prognozunun belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteç olabilir.

KAYNAKLAR

1. **Apak S.** Çocuklarda akut ensefalopati ve koma. *Yeni Tıp Dergisi* 1988;5:124-39.
2. **Brown K, Steer C.** Strategies in the management of children with acute encephalopathies. In *Neurological Sick Children* (Gordon and Mc Kinlay) Blackwell Scientific Publ, Book 2, Oxford. London pp 219-93. 1986.
3. **Kochanek PM, Uhl MW, Schoettle RJ.** Hypoxic-ischemic encephalopathy: Pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrome in children. In: Fuhrman B and Zimmerman J (eds). *Pediatric critical care*. St Louis, Mosby year Book, 1992: 637-57.
4. **Marangos PJ, Schmechel DE.** Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 1987;10:269-95. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.ne.10.030187.001413>
5. **Hårdemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al.** S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 1989;71:727-31. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.1989.71.5.0727>
6. **Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, et al.** S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-8. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.18.5.911>
7. **Royds JA, Timperley WR, Taylor CB.** Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as indices of pathological change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:1129-35. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.44.12.1129>
8. **Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, et al.** Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1031-6. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.46.11.1031>
9. **Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, et al.** Experimental brain ischemia: neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984;43:19-24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb06673.x>
10. **Titomanlio L, Fernández-López D, Manganozzi L, et al.** Pathophysiology and neuroprotection of global and focal perinatal brain injury: lessons from animal models. *Pediatr Neurol* 2015;52:566-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.01.016>
11. **Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R.** Neuron-Specific

- Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:125-43.
http://dx.doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_9
12. **Dauberschmidt R, Marangos PJ, Zinsmeyer J, et al.** Severe head trauma and the changes of concentration of neuron-specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1983;15(131):165-70.
[http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(83\)90085-2](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(83)90085-2)
13. **Hay E, Royds JA, Davies-Jones GA, et al.** Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:724-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.47.7.724>
14. **Nara T, Nozaki H, Nakae Y, et al.** Neuron-specific enolase in comatose children. *Am J Dis Child* 1988;142:173-4.
<http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150020075032>
15. **Cutler NR, Kay AD, Marangos PJ et al.** Cerebrospinal fluid neuron-specific enolase is reduced in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1986;43:153-4.
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1986.00520020047017>
16. **Jacobi C, Reiber H.** Clinical relevance of increased neuron-specific enolase concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chim Acta* 1988;30;177:49-54.
[http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(88\)90306-3](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(88)90306-3)
17. **Van Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, et al.** Age-related changes of neuron-specific enolase, S-100 protein, and myelin basic protein concentrations in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992;38:813-6.
18. **Mokuno K, Kato K, Kawai K, et al.** Neuron-specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological diseases. *J Neurol Sci* 1983;60:443-51.
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(83\)90155-7](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(83)90155-7)
19. **Mabe H, Suzuki S, Mase M, et al.** Serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 1991;36:170-4.
[http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90108-L](http://dx.doi.org/10.1016/0090-3019(91)90108-L)
20. **Steinberg R, Scarna H, Keller A et al.** Release of neuron specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid following experimental lesions of the rat brain. *Neurochem Int* 1983;5:145-51.
[http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186\(83\)90021-9](http://dx.doi.org/10.1016/0197-0186(83)90021-9)