

## AKUT STROKTA SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DEĞERLERİNİN PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Aynur YILMAZ\*, Mahmut YÜKSEL\*\*, Nurgül AYDIN\*\*, M. Sarper ERDOĞAN\*\*,  
Şükran ÇİFTÇİ\*\*, Ufuk UTKU\*\*

\*Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı, Alanya/Antalya  
\*\*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ve Nöroloji Anabilim Dallarını, Edirne

### ÖZET

Akut strokta, nöronal hasarı ve fonksiyonel prognozu belirlemek için yapılan noninvazif tetkiklerden biri de serum Nöron Spesifik Enolaze (NSE) değerlerinin ölçümüdür.

Bu çalışmada, serebrovasküler hastalığı olan 30 olgu (15'i iskemik ve 15'i hemorajik vaka) ve benzer yaş ve cinsiyete sahip 15 kontrol hastası çalışılmıştır. NSE seviyeleri akut fazda (ilk 48±12 saat) ölçülmüştür ve lezyon tipi, lokalizasyonu, Glasgow Koma Skalasının (GKS) başlangıç skoru, ilk kan glukoz değerleri, yaş ve onuncu gündeki Rankin Skoru belirlenmiştir. Sonuçta serum NSE düzeyleri, iskemik ve hemorajik stroklu gruplarda, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Karşılaştırılan değerler arasında NSE düzeyleri başlangıç GKS'leri düşük olan grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p = 0.04, p<0.05).

**Anahtar Sözcükler:** Nöron Spesifik Enolaz, Strok, Prognoz

### RELATIONSHIP BETWEEN SERUM NEURON SPECIFIC ENOLASE VALUES AND PROGNOSIS IN ACUTE STROKE

In acute stroke, one of the noninvasive techniques utilized to determine neuronal injury and functional prognosis is the measurement of serum Neuron Specific Enolase (NSE) levels.

In this study, 30 patients with cerebrovascular disease (15 ischemic and 15 hemorrhagic insults) and 15 control patients which had similar age and gender were studied. NSE levels were measured in acute phase (first 48(12 hours) and lesion types, localization, initial score of Glasgow Coma Scale, initial blood glucose level, age and a Rankin Score at the tenth day were determined. Although the NSE levels were found to be higher in ischemic and hemorrhagic groups than the control group, the results were not statistically significant. Among the compared values, NSE levels were found to be significantly high (p = 0.04, p < 0.05) only in the group whose initial Glasgow Coma Scale scores were poor.

**Key Words:** Neuron Specific Enolase, Stroke, Prognosis

### GİRİŞ

Akut strokta nöronal hasarı ve fonksiyonel prognozu belirlemek için birçok nöronal proteinin ölçümü yapılmaktadır (1, 2). Fakat bu proteinlerin çoğunun, sadece beyin omurilik sıvısı'nda (BOS) ölçümü mümkün olmakta, özellikle kafa içi basıncı artmış olgularda tekrarlanan lumbal ponksiyonlar tehlikeli olabilmektedir. Nöronal proteinler içerisinde özellikle nöron içerisinde bulunan, enolazın bir subuniti olan Nöron Spesifik Enolaz (NSE) ise birçok çalışmada serumda da ölçülebilmüş, değişik beyin hastalıklarında, nöronal hasarı ve prognozu belirlemek için kullanılmıştır (2, 3, 4). Akut strokta serum NSE değerleri ölçümü ise ancak birkaç çalışmayla sınırlı olup, lezyon büyüklüğü ve prognozla ilişkisi tartışmalıdır (2, 4-7).

Bu çalışmada, 15 iskemik, 15 hemorajik stroklu 30 olguda, 48±12 saatte serum NSE değerleri ölçülerek elde edilen sonuçlar, lezyon tipi, kranyal bilgisayarlı tomografide (BT) lezyonun genişliği, başlangıç Glasgow Koma Skalası (GKS), kan

şekeri, yaş ve 10. gündeki prognoz ile karşılaştırıldı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1998 yılının Mart ve Haziran ayları arasında başvuran, özgeçmişinde serebrovasküler hastalık bulunmayan, öykü, klinik bulgular ve kranyal BT ile akut strok tanısı konulan 30 olgu alındı. Hastaların, 15'i iskemik, 15'i hemorajik strok tanısı aldı. Hastalara, rutin biyokimyasal, hematolojik testlerin yanısıra, akut dönem kranyal BT'si ile 4. gün kontrol kranyal BT yapıldı. İlk başvurudaki GKS'leri ve 10. gündeki Rankin Skorları (RS) kayıt edildi. Çalışma grubu içerisinde 2'si iskemik grup, 4'ü hemorajik stroklu gruba dahil olan 6 olgu öldü. İlk ve kontrol kranyal BT sonucunda, iskemik lezyonlar 4 cm'den büyük veya küçük olmak üzere ikiye ayrıldı. İskemik gruptan 2 olgu beyin sapı stroku olarak değerlendirildi.

NSE değerlerinin tayini için, kontrol grubu olarak daha önce strok geçirmeyen, kanser veya

kronik enfeksiyonu bulunmayan, immunosüpresif tedavi görmeyen 15 bireyden ve 30 hastadan, akut strok başlangıcından itibaren  $48 \pm 12$  saatte, antekubital venden 5 cc kuru kan örneği alındı. Alınan kanlar 2 saat içinde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve  $-20^{\circ}\text{C}$  derin dondurucuda saklandı. Bütün serum örnekleri aynı gün ve aynı laboratuvar teknisyenleri tarafından RİA yöntemi ile ( CIS R, ELSA-NSE RİA, Fransa) çalışıldı. İstatistik: Elde edilen NSE değerleri, başlangıç GKS'leri, lezyon tipi (iskemik ve hemorajik), 10. gündeki RS'leri, yaş, başlangıç kan şekeri değerleri ile Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis Varyans analiz tekniği ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Hasta grubunda (n=30) ortalama NSE değerleri  $40.77 \pm 53.5$  ng/ml (minimum değer: 3.62 ng/ml, maksimum değer: 200 ng/ml) olarak bulunurken, kontrol grubunda bu değer  $15.18 \pm 11.3$  ng/ml (minimum değer: 5.17 ng/ml, maksimum değer: 45.6 ng/ml) olarak bulundu. Hasta grubunda NSE değerleri daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p = 0.20) (Tablo I).

Tablo I: Hasta ile kontrol grubu NSE değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (N = 30)	Kontrol Grubu (N = 16)	Z	P
NSE Ortalaması	$40.77 \pm 53.5$	$15.18 \pm 11.3$	-1.28	0.20

Tablo II: Hematom ile infarkt grubu NSE değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Hasta Grubu NSE Ortalaması (ng/ml) (N=15)	Kontrol Grubu NSE Ortalaması (ng/ml) (N= 16)	Z	P
Hematom	$31.21 \pm 38.9$	$15.18 \pm 11.3$	-0.77	0.44
İnfarkt	$50.33 \pm 65.0$	$15.18 \pm 11.3$	-1.4	0.15

Tablo III: Lezyonun büyüklüğüne ve hematom/infarkt oluşuna göre NSE değerlerinin karşılaştırılması

Hasta Grubu (Lezyon tipine göre)	NSE Ortalaması	X <sup>2</sup>	P
Büyük İnfarkt (N= 5)	$56.37 \pm 62.8$	1.83	0.61
Küçük İnfarkt (N= 10)	$47.31 \pm 69.24$		
Büyük Hematom (N= 11)	$20.65 \pm 21.4$		
Küçük Hematom (N= 4)	$60.26 \pm 63.2$		

Hemorajik ve iskemik stroklu vakalar, ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yine anlamlı fark bulunamadı (p= 0.44, p=0.15) (Tablo II).

Lezyon büyüklüğüne göre yapılan karşılaştırmada (4 cm'den büyük ve küçük), her alt grupta olgu sayısı oldukça az olmakla birlikte (büyük infarkt: n=5, küçük infarkt: n=10, büyük hematom: n=11, küçük hematom: n=4) yapılan Kruskal- Wallis One- Way Anova testine göre NSE değerleri farklılık göstermedi (p = 0.61) (Tablo III).

İskemik grupta NSE değerleri (n=15)  $50.33 \pm 65.0$  ng/ml olarak bulunurken, hemorajik grupta  $31.21 \pm 38.9$  ng/ml olup anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti (p=0.52). Bilinç bozukluğu, GKS: 3 - 12 kötü (n = 11), 13 - 15 iyi (n = 19) olmak üzere tüm grup ikiye ayrıldığında iki grup arasındaki NSE değerleri anlamlı olarak farklı olarak gözlendi (p = 0.04). Hemorajik grupta bu fark anlamsız bulunur iken (p = 0.81), infarkt grubunda ise kötü bilinç düzeyine sahip vakaların NSE değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0.004). RS'a göre yapılan değerlendirmede (RS: 1, 2, 3) (n = 11) iyi prognoz, (RS: 4, 5) (n = 19) kötü prognoz açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.5).

Hastalar başlangıç kan şekeri 180 mg/dl üstü ve altı (p=1), yaş 65 üzeri ve altı olarak yapılan karşılaştırmada yine anlamlı sonuç bulunmadı (p = 0.87) (Tablo IV). Hastalara uygulanan tedavi çeşidi ile NSE değerleri arasında bir karşılaştırma yapılmadı.

Tablo IV: Lezyonun tipi, GKS, yaş, Rankin Skoru, Kan şekeri değerlerinin NSE değerleri karşılaştırılması

	Grupların kendi içinde ayrımı	N	NSE Ortalaması	Z	P
Lezyon Tipi	Hematom	15	$31.21 \pm 38.9$	-0.64	0.52
	İnfarkt	15	$50.33 \pm 65.0$		
GKS (Tüm Hasta)	GKS (1-12) kötü	11	$70.40 \pm 68.8$	-2.05	0.04*
	GKS (13-15) iyi	19	$23.62 \pm 33.8$		
GKS (Hematom)	GKS (1-12) kötü	6	$26.83 \pm 26.55$	-0.24	0.81
	GKS (13-15) iyi	9	$34.14 \pm 46.7$		
GKS (İnfarkt)	GKS (1-12) kötü	5	$122.69 \pm 68.9$	-2.82	0.048*
	GKS (13-15) iyi	10	$14.15 \pm 11.6$		
Yaş	65 yaş üstü	16	$38.36 \pm 49.4$	-0.17	0.87
	65 yaş altı	14	$43.53 \pm 59.7$		
Rankin Skoru	RS ( 1-2) iyi	11	$29.77 \pm 42.8$	-0.67	0.5
	RS (3-5) kötü	19	$47.14 \pm 59.0$		
Kan Şekeri	180 üstü	8	$45.30 \pm 66.8$	0.0	1
	180 altı	22	$39.12 \pm 49.6$		

\*Anlamlı çıkan değerler

## TARTIŞMA

NSE, linolitik bir enzim olan enolazın iki Y gliserit taşıyan bir formudur (8). Bu form, özellikle,

nöronların sitoplazmasında ve nöroendokrin hücrelerde bulunur (1, 7). Akut stroktan sonra BOS ve serumda NSE yüksekliğinin, nöronun bütünlüğünün ve kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (4-6). Bununla birlikte, elde edilen değerlerin lezyonun genişliği ve prognozla ilişkisi tartışmalıdır. J. Butterworth ve arkadaşlarının, 127 akut stroklu olguda yaptığı en geniş çalışmada, serum NSE değerleri, lezyon genişliği ve 3 ay sonraki prognozla ilişkili bulunurken (1), daha az sayıda olgu ile yapılan iki ayrı çalışmada, serum NSE değerleri, Glaskow Outcome Skoru (GOS) ve RS'ları ile korele bulunmamıştır (1, 4, 7). Bu sonuçlar, çalışmalardaki olgu sayısının azlığı ile açıklanmaya çalışılırken, yine GOS ile serum NSE değerlerinin ilişkili bulunmadığı bir başka çalışmada bu durumun, beyin sapındaki küçük infarktların da çalışmaya dahil edilmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür (8). Hipoksik- iskemik ensefalopatide, prognozla NSE değerlerini ilişkili bulan bir başka çalışmada, iskemi de bu sonuçların çıkmayışını, yine beyin sapı lezyonların varlığı ve serumda, BOS'a göre, NSE değerlerinin çok düşük olması ile açıklanmıştır (9).

Biz de çalışmamızda, ortalama 48. saatte elde ettiğimiz serum NSE değerlerini, tüm grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek bulmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulamadık. Çalışmamızda ilginç bulunan bir diğer sonuç, iskemik grupta hemorajik gruba göre serum NSE değerlerinin daha yüksek olması, ayrıca iskemik grupta eksitus olan iki olgunun NSE değerleri çok yüksek bulunurken (92.23 ng/ml ve 150.0 ng/ml), hemorajik grupta eksitus olan 6 olgunun serum NSE değerlerinin ortalamalar civarında olması idi. Bu sonuçlar, iskemik strokta, hemorajinin tersine doğrudan nöronun tahrip olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda incelenen tüm parametreler içerisinde sadece, tüm hasta grubunda (n = 30) başlangıç GKS değerleri, serum NSE ile anlamlı biçimde ilişkilendirildi ( $p = 0.04$ ). Yine, tüm grubun yanı sıra, iskemik stroklu grupta da bu sonuç anlamlı idi ( $p = 0.04$ ). Buna karşılık, hematoma grubunda bu ilişkinin anlamlı bulunmayışı ( $p = 0.81$ ), iskemik strok fizyopatolojisinin NSE değerleri üzerine etkisini kanıtlamaktadır.

Lezyon büyüklüğü ile serum ve BOS NSE değerlerini ilişkili bulan çalışmalar olmakla birlikte (1, 5, 7, 9), çalışmamızda anlamlı ilişkili bulunmayışı, alt gruplardaki olgu sayısının az

olmasına bağlı olabilir. Yine 10. günde yapılan RS'ları, başlangıç kan şekeri ve yaşla da NSE ilişkisini bulamadık. Yapılan diğer çalışmalarda da, kan şekeri, atrial fibrilasyonun varlığı ve yaş ile önemli ilişkiler bulunmamıştır (1). RS ve GOS ile yapılan diğer çalışmalarda da, yine tek başına, serum NSE değerlerinden çok, S-100 protein değerleri veya NSE/HSC aktivitesinin daha önemli olduğu, sadece tek bir protein seviyesinin, prognozu belirlemede yetersiz olduğu bildirilmiştir (2, 5, 6). Ayrıca, glial kökenli bir protein olan S-100'ün, NSE'nin tersine, kranyal BT'de lezyonun genişliği ile de korele olduğu gösterilmiştir (2).

Sonuçta, akut strokta, özellikle de iskemik stroklu olgularda, 48. saatte elde edilen serum NSE değerleri bilinç düzeyi ile yakından ilişkili bulunurken, lezyon genişliği ve prognozun belirlenmesinde, tek başına serum NSE ölçümünün yeterli olmadığını söyleyebiliriz.

#### KAYNAKLAR

- 1- Hardemark HD, Persson L, Bolander HG, Hillered L, Olsson Y, Pahlmann S. Neuron- specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke* 1988; 19: 1140-1144.
- 2- Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundstrom G, Mendel-Hartvig I, Esscher T. S-100 protein and neuron- specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987; 18: 911-918.
- 3- Mohuro K, Kata K, Kawai K et al. Neuron specific enolase and S- 100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disease. *J Neurolog Sci*. 1983; 60: 433-451.
- 4- Schaarschmidt H, Prange H W, Reiber H. Neuron- specific enolase in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 558-565.
- 5- Buttetworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, Gerges A, Poyser KH, Garthwaite J, Peters TJ, Bath PM. Serum neuron- specific enolase, carnosinase, and their ratio in acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 2064-2068.
- 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- Cunningham RT, Young IS, Winders J, O'Kane MJ, McKinstry S, Johnston CF, Dolan DM, Hawkins SA, Buchanan KD. Serum neuron-specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 497-500.
- 8- 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: 19-23.
- 9-Hay E, Royds JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 724-729.