

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ (NSE) DEĞERLERİ*

Kürşad KUTLUK*, Meral FADİLOĞLU**, Birsen ÇELİK* , Pınar AKAN**,
Murat ÖRMEN**, Handan ÇAKMAKÇI***

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı*
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı**
D.E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı***

ÖZET

Serebrovasküler hastalık geçiren olgularda radyolojik olarak saptanan serebral lezyonun biyokimyasal boyutunu yansıtabileceği düşüncesiyle noninvaziv bir test olan serum nöron spesifik enolaz (NSE) konsantrasyonlarının ilk 4 gün içindeki seri analizleri yapıldı. İskemik 14, hemorajik 6 olmak üzere 20 akut strok olgusu (12 erkek, 8 kadın) ve kontrol grubu olarak da miyokard infarktüsü 7 olgu (7 erkek) seçildi. Serebral lezyonların radyolojik olarak volüm ölçümleri yapıldı. Sonuçta strok grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında maksimum NSE değerleri strok grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Serebral lezyon volümü ile maksimum NSE konsantrasyonları arasındaki ilişki de anlamlıydı (Spearman sıra korelasyon testi, $P < 0.05$). NSE* in strok hastalarında nöronal hasarı yansıtan bir belirleyici olarak kullanılabilceği, ancak rutin tetkikler için güvenilirliği için daha geniş serilerle çalışılıp, kapsamlı tartışmaların yapılması gerektiği düşüncesine varıldı.

Anahtar sözcükler: Serebrovasküler hastalık, nöron spesifik enolaz, nöronal marker.

SUMMARY

Serum neuron specific enolase (NSE) assessments have been done in 20 stroke patients (12 male, 8 female) as it might reflect the biochemical extension of the radiological lesion. Seven patients (7 male) with myocardial infarction were taken into the study as control group. Radiological measurements of cerebral lesions were performed in all stroke patients. NSE levels were significantly high in stroke patients. The correlation between lesion volumes and NSE concentrations was also significant. NSE can be used as a marker to predict the neuronal damage but further investigation in larger series is necessary to accept this noninvasive test as a routine procedure in stroke patients.

Key words: Stroke, neuron specific enolase, neuronal marker.

Nöron spesifik enolaz (NSE) glikolitik bir enzim olan enolazın izoenzimidir. NSE bir majör nöronal proteindir ve total solubl beyin proteinlerinin yaklaşık % 1.5'ini oluşturur. Nöronal hasarda membran geçirgenliğindeki değişiklikler, NSE'nin sitozolden ekstrasellüler alana geçmesini sağlar. NSE, nöronal hücrelere sınırlı olmayıp, nöroendokrin hücrelerde de yer

alır ve nöroendokrin tümörlerin belirleyicisi olarak tanımlanmıştır (1). Serebral infarkt, kafa travması, beyin tümörü ve santral sinir sisteminin infeksiyon hastalıklarında beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış NSE düzeyleri bildirilmiştir (2,4).

Nöron yıkım derecesini anlamak amacıyla yapılan çalışmaların çoğunda, NSE'nin BOS

* Bu çalışma 31. Ulusal Nöroloji (24-28 Eylül 1995 Kapadokya) ve 33. Ulusal Biyokimya (26-30 Mart 1996 Antalya) Kongrelerinde sunulmuştur.

düzeyleri ölçülmüştür. Ancak serebrovasküler olayın ardından BOS incelemesi hem invaziv bir yöntemdir, hem de risk taşımaktadır. Bu çalışmada ise noninvaziv bir yöntem olan serum NSE düzey ölçümleri yapılmış ve NSE değerleri ile serebral lezyon volümleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne akut strok tanısı ile gelen 20 olgu ve myokard infarktüsü nedeniyle koroner yoğun bakımında izlenen 7 olgu çalışmaya alındı. Serebral infarktli 14 olgunun yaş ortalaması 67 (53-78 yaş), intraserebral hemorajili 6 olgunun yaş ortalaması 66.8 (57-79 yaş), myokard infarktüsü 7 olgunun yaş ortalaması ise 51.7 (40-53 yaş) olarak saptandı. Stroklu tüm olgularda 24, 48, 72 ve 96. saatlerde serum örneklerinde NSE düzeyleri ölçüldü. Hemolizli kan örnekleri çalışmaya alınmadı. Standardizasyonu sağlamak ve aynı koşulda çalışmak üzere serumlar derin dondurucuda -70 °C'de saklandı. Roche firmasının NSE kiti ile EIA (enzim immuno assay) yöntemi ile çalışıldı ve aynı firmanın Cobas Core fotometresinde 450 nm'de okunarak standart ve kontrollerin varlığında değerlendirildi. Kontrol grubu olarak seçilen 7 myokard infarktüsü olgusunda da serum NSE düzeyleri, aynı yöntemle ölçüldü.

Strok olgularının tümünde beyin tomografisi (BT) ve gerekli bazı olgularda da ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Reversibl iskemik nörolojik defisiti olan 2 olgu çalışmadan çıkarıldı. Olguların tamamının

nörolojik değerlendirmeleri yapılarak Glasgow koma skorları (GKS), yatış ve çıkıştaki Barthel skorları, BT ve MRG bulguları ile risk faktörleri belirlenip değerlendirildi. Bütün olgularda, ilk 3 gün içinde yapılmış olan görüntüleme yöntemlerinden lezyon volümü Pasqualin yöntemi ile ölçüldü [$a \times b \times c \times 0.52$ formülünde a= lezyonun eni, b= lezyonun boyu, c= lezyonun yüksekliği] (5). İstatistik hesaplamalar Spearman Sıra Korelasyon Testi ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur. Myokard infarktüsü ve serebral infarktün benzer fizyopatolojik ve tedavi özelliklerini içermesi nedeniyle kontrol grubu olarak myokard infarktüsü olgular seçilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların yaş, cinsiyet, BT volüm değerleri, Glasgow koma skorları, hastaneye yatış ve çıkıştaki Barthel skorları, maksimum ve ortalama NSE değerleri, lezyon lokalizasyonları ve ayrıca myokard infarktüsü olguların maksimum kreatin kinaz (CK) değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. NSE için, normal değerlerin % 95'i 13.2 ng/ml'nin altında olup ortalama değer 8.5 ng/ml olarak saptanmıştır. Serebral infarktli olan 3 olgu, klinik izlemde eksitus olmuştur (olgu no: 2, 14, 16) ve bu olgulardaki NSE maksimum değerleri sırasıyla 71.62, 39.15 ve 55.06 ng/ml bulunmuştur.

Strok olgularının maksimum NSE değerleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu ile strok grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunun maksimum NSE değerlerinin de

normalden yüksek, fakat strok grubunun değerlerinden anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($P < 0.05$). Bütün strok olgularının lezyon volümleriyle NSE düzeyleri arasındaki ilişki, 48. ve 72. saatlerdeki NSE ölçümlerinde anlamlı bulunurken (Şekil 1,2), 24. ve 96. saatlerde anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Infarkt ve hematom olguları kendi aralarında ayrıldıklarında, yine NSE düzeyi ile lezyon

volümü arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Şekil 3,4). Kontrol grubunun verileri Şekil 5'dedir.

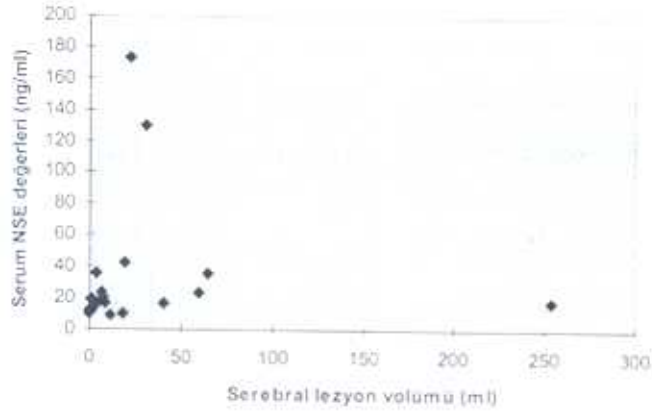
Tablo I. Hastaların demografik özellikleri

Tanı	Olgu sayısı	Cinsiyet		Yaş	
		Kadın	Erkek	Ortalama	Aralık
Serebral infarkt	14	6	8	67	53-78
Intraserebral hemoraji	6	2	4	66.83	57-79
Myokard infarktüsü	7	-	7	51.71	40-53

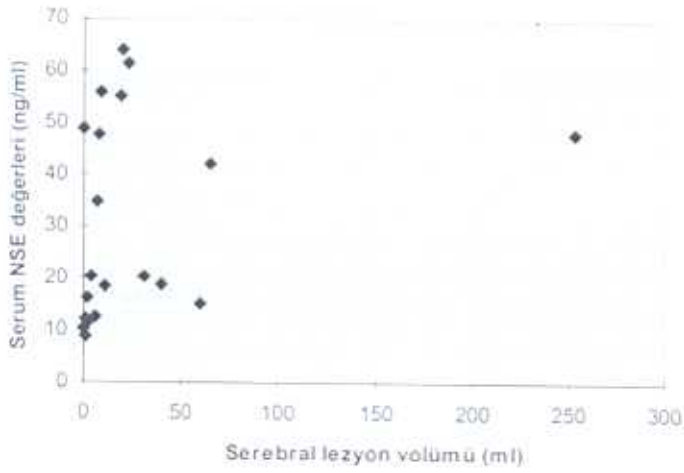
Tablo II: Maksimum ve ortalama NSE değerleri, tanı, Glasgow Koma Skorları, Barthel Skorları ve diğer klinik veriler

Olgu No	Cinsiyet	Tanı	BT vol. (ml)	GKS	Barthel Giriş	Barthel Çıkış	Maks.ort NSE	Lokalizasyon	Maks CK
1	E/78	BI	0.26	14	55	90	13.08/11.41	Sağ internal kapsül	-
2	K/65	BI	64.9	11	30	0 (ev)	71.62/41.83	Sol temporoparietal	-
3	E/69	BI	253.35	15	30	75	57.62/43.14	Sağ oksipital,bazal ganglion	-
4	K/69	ISHI	5.63	10	100	100	37.35/19.99	Sol temporoparietal	-
5	E/72	BI	59.9	11	40	70	22.95/16.06	Sol temporo-parieto-okspital	-
6	E/54	ISHI	0.78	15	80	90	20.79/12.35	Sağ mezensefalon	-
7	K/69	BI	9.152	15	45	80	56.08/29.05	Sağ superiyor temporal	-
8	E/57	ISHI	1.373	10	40	60	46.24.73	Sol posteriyor pons	-
9	K/66	BI	22.56	10	35	55	172.7/84.93	Sol temporoparietal	-
10	K/70	ISHI	31.2	13	55	75	129.2/48.3	Sağ temporoparietal	-
11	K/75	BI	40.3	15	65	75	28.65/21.04	Sağ oksipito-temporal	-
12	K/75	BI	11.23	11	65	75	23.78/15.75	Sağ parietal, Broca alanı	-
13	E/70	BI	1.87	15	80	60	18.5/16.93	Sağ korona radiata	-
14	E/55	BI	6.55	6	10	0 (ev)	39.15/29.51	Sol serebellar,bilateral mezensefalon	-
15	E/72	ISHI	1.6	15	60	90	13.35/11.93	Sağ internal kapsül, pons	-
16	E/53	BI	18.72	8	15	0 (ev)	55.06/27.37	Sol serebellar	-
17	E/66	BI	19.46	15	85	100	82.28/60.29	Sağ temporoparietal	-
18	E/62	BI	0.37	15	100	100	48.9/26.72	Sol internal kapsül	-
19	K/63	BI	7.67	13	85	100	47.8/33.02	Sol korona radiata	-
20	E/79	ISHI	3.74	11	20	45	35.3/25.17	Sağ talamus	-
21	E/73	MI	-	-	-	-	16.54/15.46	Bilinmiyor	547
22	E/36	MI	-	-	-	-	17.79/11.05	Anteriyor	857
23	E/53	MI	-	-	-	-	25.18/14.83	Anterolateral	1269
24	E/48	MI	-	-	-	-	59.49/27.22	Inferiyor-posteriyor	2089
25	E/48	MI	-	-	-	-	14.75/13.66	Anteriyor	962
26	E/40	MI	-	-	-	-	20.38/17.01	Anterolateral	3550
27	E/64	MI	-	-	-	-	30.95/20.81	Anteroseptal	1159

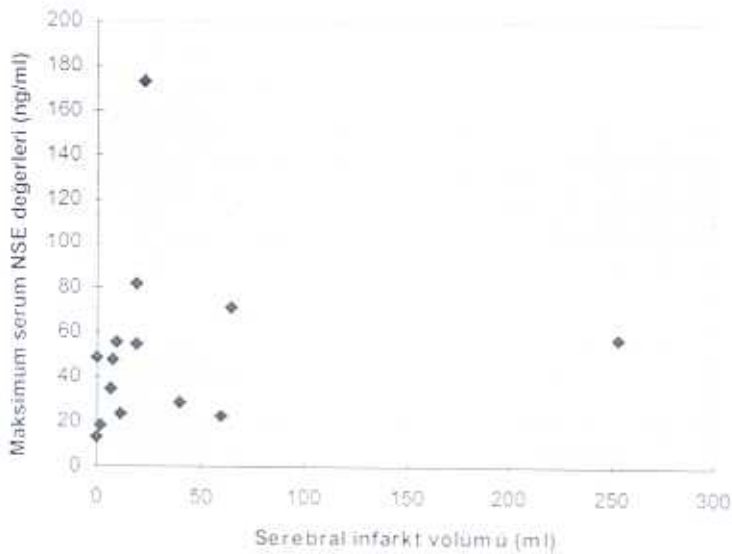
(BT: Bilgisayarlı Tomografi, GKS: Glasgow Koma Skoru, NSE: Nöron Spesifik Enolaz, CK: Kreatin Kinaz, BI: Beyin Infarktı, ISH, Intraserebral Hemoraji, MI: Myokard Infarktüsü)



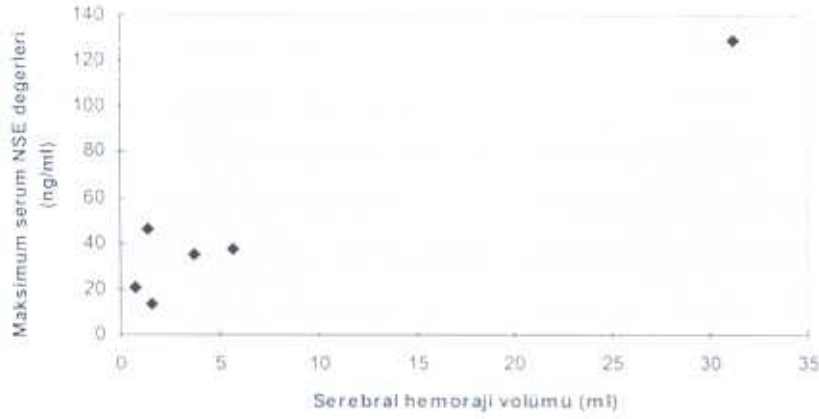
Şekil 1: Stroklı olgularda 48 saatteki serum NSE değeri



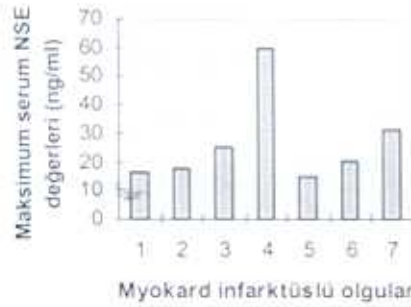
Şekil 2: Stroklı olgularda 72. Saatteki serum NSE değeri



Şekil 3: Serebral infarktli 14 olguda maksimum serum NSE değeri



Şekil 4: Serebral hemorajili 6 olguda maksimum serum NSE değerleri



Şekil 5: Myokard infarktüsü olgularda maksimum serum NSE değerleri

TARTIŞMA

BOS'da artmış NSE düzeyinin santral sinir sistemi hasarının bir belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (6). Kardiyak arrest, kafa travması, geçici iskemik atak, iskemik ve hemorajik strok, status epileptikus, santral sinir sistemi tümörleri ve infeksiyon hastalıklarında BOS'ta artmış NSE değerleri saptanmıştır (7, 8). DeGiorgio ve ark., kompleks parsiyel status epileptikusda artmış NSE düzeylerinin nöronal hasarın bir göstergesi olduğunu ve statusun süresiyle korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (8). Hay ve ark (9), iki geçici iskemik atak ve 24 komplet strok

olğusunda infarkt volümü ile BOS NSE düzeyi arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve aynı zamanda BOS'daki yüksek NSE düzeyinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Yapılan bir başka çalışmada da benzer biçimde NSE ve lezyon volümü arasındaki ilişki gösterilmiş ve geniş infarktli olgularda NSE'nin 4 günden daha fazla süreyle izlenmesi önerilerek NSE'nin, akut strok tedavi çalışmalarında infarkt volümünün bir belirleyicisi olabileceği bildirilmiştir(10). Deneysel çalışmalarla hayvanlarda oluşturulan fokal iskemi sonucunda da NSE düzeyinin, akut ve kronik serebral hasarın

derecesini yansıttığı ileri sürülmüştür (11). Yine ratlarda gerçekleştirilen deneysel iskemi ile infarktın boyutunun büyüdükçe maksimum NSE düzeyinin de arttığı rapor edilmiştir (12).

Strok olgularında serum NSE düzeylerini araştıran çalışmalardan başlıcaları Cunningham (13) ve Schaarschmidt' e aittir (14). NSE'nin serebral lezyonlara bağlı olarak serumda yükselmesi 3 ayı zamanda olmaktadır. Birinci aşama, ilk gün birkaç saat içinde olmaktadır. Bu, ilk serebral hasarı yansıtır. Daha sıklıkla bildirilen ikinci kısa dönem NSE artışı, 24 saatten 72 saate kadar olan dönemde, nörolojik durumun bozulmasıyla beraberdir. Bazen 48 saatten birkaç güne kadar süren uzun süreli NSE artışı ise olasılıkla ödemin yol açtığı sekonder hücre hasarının belirleyicisidir. Araştırılan serebral infarkt ve intraserebral hemorajili olguların % 80'den fazlasında ikinci ve üçüncü dönem NSE artışları klinik bozulma ile paralel seyretmektedir. NSE bu durumda belki de bazı hastalarda güçlü antiödem tedavi gerekliliğinin biyokimyasal bir habercisi gibi davranmaktadır (13).

Schaarschmidt ve ark. (14), ilk 5 gündeki NSE konstrasyonlarının serebral hasarın yayılımını yansıttığını ve prognozla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmalarında maksimum NSE düzeyi 120 ng/ml üzerinde olan olgularda prognoz ölümle ya da vejetatif durumla sonuçlanmıştır.

Bizim çalışmamızda NSE değerlerinin strok olgularında yüksek bulunması ve bu değerler ile lezyon volümü arasında anlamlı ilişki saptanması genel olarak literatür sonuçları ile benzer özelliktedir. İkinci dönem NSE artışı ile lezyon volümü arasındaki pozitif ilişki, Cuning-

ham'ın (13) çalışmasıyla uyum göstermiştir.

Ancak çalışmamızda maksimum NSE değerlerinin prognozu etkileyen bir belirleyici olmaması, Schaarschmidt ve ark.'nın (14) çalışma sonucuyla çelişen bir bulgudur. Örneğin 9 ve 10 numaralı iki olgumuzda maksimum NSE düzeyleri 48. saatte sırasıyla 172.7 ve 129.2 ng/ml saptandığı halde bu olgulardan geniş serebral infarktı olan olgu (no:9), Barthel skoru 35'ten 55'e yükselerek taburcu edilmiştir. Diğeri ise (no:10), intraserebral hemoraji nedeniyle tedavi görüp Barthel skoru 55'ten 75'e yükselerek taburcu olmuştur. Kaybedilen 3 olguda ise (olgu no: 2, 14, 16), NSE düzeyleri sözü edilen olgulardan daha düşüktür (sırasıyla 71.6, 39.1, 55.06 ng/ml).

Kontrol grubu olarak komplike olmayan miyokard infarktüsülü olguların seçilmesinin nedeni, Schaarschmidt'in (14) düşüncesine benzer tarzda, bu olgularda da akut hücre ölümünün meydana gelmesi ve strok hastalarında olduğu gibi antiagregan ya da antikoagulan tedavi uygulanması gibi benzer fizyopatolojik ve tedavi süreçlerini paylaşması, daha da önemlisi santral sinir sistemi bozukluğunun görülmemesidir. Nöron Spesifik Enolaz ayrıca trombositlerde de saptanmıştır (11). Ancak, serebral dokuda olandan 30 kat daha azdır. Bu durumun, serebral iskemiyi takiben sistemik dolaşıma NSE salınmasından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Myokard infarktüsünde serum NSE düzeylerinin strokta olduğu kadar yüksek olmaması, non-nöronal hücre hasarını yansıtır. Olguların NSE düzeylerinin normalden yüksek olması, ancak strok grubundan düşük

bulunması her iki çalışmanın ortak özelliğidir.

Sonuç olarak, strok olgularında tanı ve tedavi programı günümüzdeki ileri teknolojik olanaklarla (BT, MRG) hızla yapılmaktadır. Bu nedenle NSE düzeyini lezyonun büyüklüğünü yansıtan, uygun tedavi seçimine ve başlama zamanına önayak olan önemli bir belirleyici olarak sunmak, bugünkü koşullarda

abartılı olarak yorumlanabilir. Ancak serum ölçümleri noninvaziv olduğu için radyolojik olarak saptanan lezyonun biyokimyasal boyutunu verebilecek değerde olduğu anlaşılırsa, strok hastalarının monitorizasyonunda önem kazanabilir. Yine de rutin tetkikler içinde yer alabilmesi için daha geniş serilerle kapsamlı tartışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prinz RA, Marangos PJ. Use of neuron specific enolase as a serum marker factor for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 1982; 92: 887-889.
2. Persson LA, Hardemark 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: 911-18.
3. Dauberschmidt R, Marangos PJ, Zinsmayer J, et al. Severe head trauma and changes of concentration of specific enolase in plasma and in cerebrospinal fluid. *Clinica Chimica Acta* 1983; 131: 161-170.
4. Mukono K, Kato K, Kawai K, et al. Neuron specific enolase and S-100 protein levels in cerebrospinal fluid of patients with various neurological disease. *J Neurol Sci* 1983; 60: 443-451.
5. Pasqualin A, Barone G, Cioffi F, et al. The relevance of anatomic and hemodynamic factor to a classification of cerebral arterio-venous malformation. *Neurosurgery* 1991; 28: 370-379.
6. Royds JA, Jones D, Lewtas NA, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patient with disease of central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983; 46: 1031-1036.
7. Treiman DM. Neuron specific enolase and status epilepticus-induced neuronal injury. *Epilepsia* 1996; 37: 595-597.
8. DeGiorgio CM, Gott PS, Rabinowicz AL, et al. Neuron specific enolase, a marker of acute neuronal injury, is increased in complex partial status epilepticus. *Epilepsia* 1996; 37: 606-609.
9. Hay E, Royds JA, Jones D, et al. Cerebrospinal fluid enolase in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984; 47: 724-729.
10. Cunningham RT, Watt M, Winder J, et al. Serum neuron specific enolase as a indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996; 26 (4): 298-303.
11. Barone FC, Clark RK, Price WJ, et al. Neuron specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Stroke* 1993; 23: 77-82.
12. Hardemark HG, Persson L, Bolander HG, et al. Neuron specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke* 1988; 19: 1140-1144.
13. Cunningham RT, Young IS, Winders J, et al. 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.
14. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron specific enolase concentration in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 24: 558-565.