

# ÇOCUKLARDA FEBRİL KONVÜLZİYONLAR SONRASI SERUM NÖRON SPESİFİK ENOLAZ DÜZEYLERİ

Tülin HIZLI\*, Hüseyin GÜLEN\*\*, Pınar AKAN\*\*\*, Meral FADİLOĞLU\*\*\*, Eray DİRİK\*\*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı\*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı\*\*

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı\*\*\*

## ÖZET

Nöron spesifik enolaz (NSE) çeşitli akut nörolojik zedelenmeler ve akut konvülsiyonlar sonrası yükselen ve serumda da ölçülebilen bir değerdir. Bu çalışmada 11 febril konvülsiyonlu vaka ile 21 kontrol vakasının serum NSE(s-NSE) düzeyleri bakılarak karşılaştırıldı. Febril konvülsiyonların altısı basit, beşi komplike tipteydi. Konvülsiyon sonrası ilk 2 saatte alınan s-NSE düzeylerinde her iki febril konvülsiyon grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. Fakat ortalama pik s-NSE düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta gruplarında kontrol grubuna göre belirgin yükselme saptandı (sırasıyla basit febril konvülsiyon grubunda 13.69 ng/ml'ye karşı 23.60 ng/ml,  $p:0.0068$  ve 13.69 ng/ml'ye karşı 30.49 ng/ml,  $p<0.01$ ). Bulgular çocuklarda basit ve komplike febril konvülsiyonların s-NSE düzeylerinde yükselmeye ve geçici beyin zedelenmesine yol açabileceğini göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Nöron spesifik enolaz, febril konvülsiyonlar, çocuklar ve beyin zedelenmesi.

## SUMMARY

Serum neuron specific enolase(s-NSE) is a marker of brain injury after some acute neurologic insults and acute seizures. We report changes in s-NSE in 11 children after febrile seizures ( six with simple and five with complex febrile seizures). After febrile seizures there were no statistically significant differences in the first two hours s-NSE levels between febrile seizures groups and 21 normal controls, but the mean peak s-NSE levels for simple and complex febrile seizures groups were elevated significantly compared with the level for normal controls (13.69 ng/ml versus 23.60 ng/ml,  $p: 0.0068$  and 13.69 ng/ml versus 30.49 ng/ml,  $p:0.0013$ ). This report indicates that simple and complex febrile seizures in children may cause s-NSE to rise and cause transient brain injury.

**Key words:** Neuron specific enolase, febrile seizures, children and brain injury.

Konvülsiyonların beyin hasarına yol açtıkları tartışmalı bir konu olmasına rağmen, status epileptikusun nöronal hasara yol açtığı hem insanlarda hem de deneysel hayvan çalışmalarında net bir şekilde gösterilmiştir (1-4). Bununla birlikte non-konvülsif status epileptikusun (NKSE) bu tür bir etkiye yol açtığına dair az sayıda veri vardır (5). Nöronal hasarı ve derecesini gösterecek şekilde hem beyin-

omurilik sıvısı (BOS) hem de seruma çeşitli biyomoleküller salınmaktadır. Nöronal hasarı değerlendirebilmek için bu maddelerin beyinde, özellikle de hücre içi kompartmanda yüksek konsantrasyonda bulunmaları gereklidir (6-8). Enolaz, beyin dokusu çözünebilir proteinlerinin %1.5'ünü oluşturan glikolitik bir enzimdir ve alfa, beta, gamma şeklinde üç farklı dimerik yapıdadır (3,4). Enzimin alfa yapısı astrositlerde

bulunurken, gamma formu özellikle nöronlar ve bazı nöroektodermal hücrelerde bulunup nöron spesifik enolaz (NSE) olarak bilinmekte ve nöronal hücre metabolizmasında 2-fosfogliseratin fosfoenolpiruvat'a çevrilmesinde rol oynamaktadır (9-13). Serebrovasküler olay, hipoksik iskemik beyin zedelenmesi, kardiyak arreste bağlı koma ve nöronal hücre kültürlerinde hücre ölümü sonrası hücresel toksisiteyi gösteren oldukça hassas bir belirteçdir (14-16). 1983'de Royds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (17), değişik nedenlerle beyin hasarı gelişen 121 hastada s-NSE'nin hasarın derecesiyle ilişkili olarak beyin tipi kreatin kinaz (KK-BT) ve aldolaz'dan daha erken ve doğru orantılı olarak serumda yükseldiği gösterilmiştir. s-NSE ayrıca nöroblastoma ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde tümör markeri olarak da kullanılmaktadır (9,18). Rabinowicz ve arkadaşları (3) 1995'de iki erişkin hastada non-konvülfif status epileptikus sonrası serumda NSE'nin yükseldiğini ve en azından geçici nöronal zedelenmeye yol açtığını invivo olarak göstermişlerdi. Yine 1996'da yayınladıkları bir başka çalışmada 15 epileptik ve 10 non-epileptik hastada sürekli video/EEG monitorizasyonu eşliğinde s-NSE değişikliklerini araştırmışlar ve epileptik grupta nöbet sonrası s-NSE düzeylerinin bazal ve kontrol değerlere göre belirgin şekilde yükseldiğini göstermişlerdir (1).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada altısı basit, beşi komplike olan 11 febril konvülsiyonlu çocukta, s-NSE değişiklikleri prospektif olarak araştırıldı. Febril konvülsiyon; sıklıkla 3ay-5yaş arası çocuklarda, intrakraniyal infeksiyon belirtisi veya belirgin bir merkezi sinir sistemi hastalığı olmaksızın ateşle birlikte ortaya çıkan nöbet olarak tanımlanmaktadır. Basit febril konvülsiyon, gelişimsel olarak normal olan çocuklarda tek, kısa süreli, bilateral tonik-klonik ya da klonik ve sonrasında geçici ya da kalıcı nörolojik sekel bırakmayan nöbet olarak tanımlanmaktadır. Komplike febril konvülsiyon ise 15-20dk'dan uzun süren ya da gün içinde tekrarlayan, fokal bulgular gösteren nöbet olarak tanımlanmıştır (19).

Febril konvülsiyon sonrası iki saat içinde hastaneye başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Başvuru esnasında ve nöbet sonrası 24., 48., 72. ve 96. saatlerde 5 ml kan örneği alınarak santrifüj edilip serum örnekleri analiz edilene kadar -70°C'de saklanmıştır. s-NSE analizi "Boehringer Mannheim" ticari kiti kullanılarak "ES-300" otoanalizöründe enzim immünoassay tekniğiyle yapıldı. Hemolizli serum örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak epilepsi veya başka bir nörolojik hastalık öyküsü olmayan, değişik nedenlerle hastaneye başvurmuş 21 çocukta serum örnekleri alındı. Hasta grubunun ortalama pik s-NSE düzeyleri kontrol grubunun değeri ile karşılaştırıldı. "Mann-Whitney U" ve "Kruskall-



Wallis" testleri gruplar arasındaki s-NSE düzeylerini karşılaştırmada kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

### SONUÇLAR

Hasta grubu yaş ortalaması  $1.97 \pm 0.89$  yıl olan 6'sı kız, 5'i erkek 11 çocuktan ve kontrol grubu da yaş ortalaması  $6.09 \pm 5.4$  yıl olan 12 kız, 9 erkek toplam 21 çocuktan oluşuyordu (Tablo I). Kontrol grubunun ortalama s-NSE düzeyi  $13.69 \pm 3.67$  ng/ml bulundu. Hastaneye başvuru sırasında alınan ortalama s-NSE düzeyi basit febril konvülsiyon grubu için  $11.28 \pm 3.01$  ng/ml, komplike febril konvülsiyon grubu için  $15.52 \pm 2.15$  ng/ml ölçüldü (Tablo II). Hasta gruplarının başvuru anındaki bu değerleri ile normal kontrollerin ortalama s-NSE değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (basit febril konvülsiyon grubu için  $p:0.11$  ve komplike grup için  $p:0.34$ ). Ortalama pik s-NSE düzeyleri ise basit febril konvülsiyon grubunda  $23.69 \pm 10.38$

ng/ml (min:18.12, max:39.17) ve komplike febril konvülsiyon grubu için  $30.49 \pm 12.6$  ng/ml (min:18.12, max:51.43) bulundu. Her iki değer de normal kontrollerin ortalama s-NSE değerine göre belirgin şekilde yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0.0068 ve 0.0013). Basit ve komplike febril konvülsiyonların ortalama pik s-NSE düzeyleri arasında ise istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ( $p:0.45$ ). Her iki hasta grubunda da 48. saatteki ortalama s-NSE düzeylerinin, başvuru esnasında alınan değerlerin yaklaşık iki katına çıktığı izlendi (sırasıyla 11.28'den 22.98'e ve 15.52'den 29.77 ng/ml'ye) (Tablo II).

**Tablo I:** Hasta ve kontrol gruplarının yaş - cins özellikleri.

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu
Yaş (ortalama±SD yıl)	$1.97 \pm 0.89$	$6.09 \pm 5.4$
Cinsiyet		
Erkek olgu	5	9
Kız olgu	6	12

**Tablo II:** Hasta ve kontrol gruplarının s-NSE düzeyleri.

s-NSE (ortalama±SD ng/ml)	Basit febril	Komplike febril	Kontrol Grubu
0-2. saat	$11.27 \pm 3.01$	$15.52 \pm 2.15$	$13.69 \pm 3.67$
24. saat	$21.77 \pm 9.72$	$24.30 \pm 8.73$	
48. saat	$22.98 \pm 10.85$	$29.77 \pm 12.87$	
72. saat	$27.26 \pm 12.59$	$19.38 \pm 9.90$	
96. saat	$13.50 \pm 1.32$	$14.02 \pm 5.21$	
Pik s-NSE (ortalama±SD ng/ml)	$23.69 \pm 10.38$	$30.49 \pm 12.6$	

## TARTIŞMA

Serum NSE düzeylerindeki yükselmeler serebrovasküler olay, kafa travması, koma sonrası ve Creutzfeld-Jacob hastalığında saptanabilmektedir. Bu klinik tablolarındaki s-NSE yüksekliği doğrudan nöronal zedelenmenin sonucudur (11). Konvülsiyonlardaki s-NSE değişiklikleri hakkında rölatif olarak daha az bilgi vardır. Çocukluk çağı febril konvülsiyonlarındaki s-NSE değişiklikleri hakkında ise çok az bilgi vardır. Ko ve arkadaşları (20) afebril konvülsiyonlu çocuklarda, basit febril konvülsiyonlu çocuklardan daha yüksek s-NSE düzeylerinin olduğunu bildirmişti. Nöbet sonrası s-NSE yükseklikleri muhtemelen kan-beyin bariyeri permeabilitesindeki artmaya bağlıdır. Nöbet sonrası permeabilitenin arttığını gösteren kuvvetli deliller vardır, deneysel çalışmalarda NSE'nin seruma salınmadan önce BOS kompartmanına salındığı gösterilmiştir (11,21,22). Sonuçta s-NSE düzeylerinin BOS'daki akut değişiklikleri göstermediği, nöbet sonrası NSE değişikliklerinin en iyi BOS düzeyleri ile gösterilebileceği saptanmıştır. Rabinowicz ve arkadaşları (14) methohexital aktivasyonu sonrası 60 dk içinde s-NSE düzeylerinde belirgin değişiklik olmaksızın BOS NSE düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdi. Kimyasal ve elektriksel olarak

uyarılmış nöbetler sırasında kan-beyin bariyeri permeabilitesinin arttığı gösterilmiştir (3). Bu bilgilere göre s-NSE yükseklikleri, konvülsif aktiviteyle indüklenen kan-beyin bariyeri permeabilitesindeki artmayla açıklanabilir. Lafon-Cazal ve arkadaşları (16) 1992 yılında granüllü hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmada; ortama N-Metil-D-Aspartat, fenazin, metosülfat ve ksantin + ksantin oksidaz ilavesi sonrası 2 saat içinde NSE'nin yükseldiğini ve 15-18. saatlerde pik düzeye çıktığını bulmuşlardı. Bu çalışmada 11 febril konvülsiyonlu çocuğun ortalama pik s-NSE düzeylerinin normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin şekilde yükselmiş olduğu bulundu. Febril konvülsiyonlar çocukluk çağının en yaygın nörolojik problemi olmalarına ve çok kısa süreli, basit ve herhangi bir uzun dönem sekeli göstermemelerine rağmen (19), bu çalışma hem komplike hem de basit febril konvülsiyonların s-NSE düzeylerinde yükselme ve en azından geçici nörolojik hasar yapabileceğini ve de çabuk ve etkili şekilde tedavi edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu çalışmada basit ve komplike febril konvülsiyonlardan sonra ortalama pik s-NSE değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamış olsa da, hasta sayısının azlığı nedeniyle daha geniş hasta grupları üzerinde benzer çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Rabinowicz AL, Correale JD, Boutros RB, Couldwell WT, Henderson CW, DeGiorgio CM. *Epilepsia* 1996;37:122-125.
2. Siesjo B, Wieloch T. Epileptic brain damage : pathophysiology and neurochemical pathology. In:Delgado-Escueta AV, Ward A, Woodbury DM, eds. New York:Raven Press, 1986:813-47 (advances in neurology;vol.44).
3. Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, Smith TD, DeGiorgio CM. Neuron-specific enolase is increased after nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1995; 36:475-479.
4. DeGiorgio CM, Tomiyasu U, Gott PS,et al. Hippocampal pyramidal cell loss in human status epilepticus. *Epilepsia* 1992 ;33:23-27.
5. Wasterlain CG, Fujikava DG, Penix LaRoy, et al. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993;34(suppl 1):37-53.
6. Hardemark 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 :727-731.
7. Endo E, Tanaka T,Kasai H, et al. Calcium dependent affinity chromatography of S-100 and calmodulin antagonist coupled sepharose. *J Biol Chem* 1981; 256 : 12485-12489.
8. Marangos P,Schmechel D,Parma A, et al. Measurement of neuron- specific (NSE) and non-neuronal (NNE) isoenzymes of enolase in rat, monkey and human nervous tissue. *J Neurochem* 1979;33: 319-329.
9. Roine RO, Somer H, Kaste M, Viinikka L, Karonen SL. Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Prediction by cerebrospinal fluid enzyme analysis. *Arch Neurol* 1989; 46:753-756.
10. Marangos PJ, Zomzely-Neurath C, York C. Determination and characterization of neuron-specific protein (NSP) associated enolase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;68:1309-1316.
11. DeGiorgio CM, Correale JD, Gott PS,et al. Serum neuron-specific enolase in human status epilepticus. *Neurology* 1995;45:1134-1137.
12. Marangos PJ, Zis AP, Clark RL, et al. Neuronal, non-neuronal and hybrid forms of enolase in brain: structural, immunological and functional comparisons. *Brain Res* 1978;150:117-133.
13. Schmechel D, Marangos PJ, Zis AP,et al. Brain enolases as specific markers of neuronal and glial cells. *Science* 1978;199:313-315.
14. Rabinowicz AL, Correale JD, Couldwell WT, DeGiorgio CM. CSF neuron-specific enolase after methohexital activation during electrocorticography. *Neurology* 1994;44:1167-1169.
15. Hatfield R, McKernan R. CSF neuron -specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res* 1992;577:249-252.
16. Lafon-Cazal M, Bougailt I, Steinberg R,et al. Measurement of gamma enolase release, immune method for selective quantification of neurotoxicity independently from glial lysis. *Brain Res* 1992;593:63-68.



17. Royds JA, Aelwyn G, Davies Jones B, et al. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1031-1036
18. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DJ, et al. Serum neuron specific enolase :a marker of disease extent and response to therapy of small cell lung cancer. *Lancet* 1982;1:583-585.
19. Niall V. O'Donohoe. Febrile Convulsions. In: J Roger, M. Bureau. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, Consensus Development Panel, second edition, 1992;45-53.*
20. Ko F, Chiang C, Wu C, et al. Studies of neuron specific enolase in serum and cerebrospinal fluid of children with neurological diseases. *Kaohsiung J Med Sci* 1990;6:137-143.
21. Mihaly A, Bozoky B. Immunohistochemical localization of extravasated serum albumin in the hippocampus of human subjects with partial and generalized epilepsies and epileptiform convulsions. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 65:25-34.
22. Saija A, Princi P, Pisani SA, et al. Blood-brain barrier dysfunctions following systemic injection of kainic acid in the rat. *Life Sci* 1992;51:467-477.