

Intraserebral Kanamanın Klinik Seyrinde Serum Nöron Spesifik Enolaz'ın Değeri

SERUM NEURON SPECIFIC ENOLASE IN THE PROGNOSIS OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Dr. M. Said BERİLGİN,^a Dr. Nilgün POLAT,^a Dr. Serpil BULUT,^a Dr. Bülent MÜNGEN^a

^aNöroloji AD, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fırat Tıp Merkezi, ELAZIĞ

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı, akut kanamalı inme sonrası morbiditenin erken dönemde belirlenmesinde noninvaziv bir yöntem olarak serum nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği'nde akut kanamalı inme tanısı alan 40 hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri uygun 20 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların 48. saat, 5., 10., 30. günlerde serum NSE düzeyleri, 48. saatte intraserebral kanama volümleri ölçüldü ve eş zamanlı olarak Glaskow Koma Skalası (GKS) ve 30. günde Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (FIM)'ne göre klinik durumları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların, 48. saatte, 5., 10. ve 30. günlerdeki serum NSE düzeyleri ile kanama volümü arasında pozitif bir korelasyon gözlemlendi (sırasıyla $r = 0.55$, $p < 0.001$; $r = 0.67$, $p < 0.001$; $r = 0.57$, $p < 0.001$; $r = 0.58$, $p < 0.001$). Hastaların serum NSE düzeyleri ile 48. saat ve 5. günlerdeki GKS (sırasıyla $r = -0.42$, $p < 0.01$; $r = -0.38$, $p < 0.01$) ve 30. gündeki FIM skalası ($r = -0.67$, $p < 0.001$) puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

Sonuç: İnme sonrası beyin hasarının akut dönemdeki nörobiyokimyasal bir belirleyicisi olarak kabul edilen serum NSE düzeyinin, intraserebral kanama sonrası morbiditenin erken dönemde belirlenmesinde noninvaziv bir yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İntraserebral kanama, nöron spesifik enolaz, inme

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:41-45

Abstract

Objective: The aim of the study was to investigate whether serum neuron specific enolase (NSE) levels can be utilized as a non-invasive technique to determine early-stage morbidity after acute intracerebral hemorrhage.

Material and Methods: 40 patients presenting with acute intracerebral hemorrhage and 20 age and sex-matched healthy volunteers were examined in the Neurology Department of the Fırat University Faculty of Medicine. Serum NSE levels at 48 hours, 5 days, and 10 days were analyzed and corresponding clinical status according to the Glasgow Coma Scale were determined. Intracerebral hemorrhage volumes after 48 hours were measured. Clinical status according to functional independence measure (FIM) was determined after 30 days.

Results: Positive correlations were seen at 48 hours, 5 days, and 10 days between serum NSE values and intracerebral hemorrhage volumes ($r = 0.55$, $p < 0.001$; $r = 0.67$, $p < 0.001$; $r = 0.57$, $p < 0.001$; $r = 0.58$, $p < 0.001$, respectively). In contrast, negative correlations were noted at 48 hours and 5 days between serum NSE levels and clinical condition ($r = -0.42$, $p < 0.01$; $r = -0.38$, $p < 0.01$, respectively).

Conclusion: NSE levels, as a neuro-biochemical marker of post-stroke acute cerebral damage, can be utilized as a non-invasive method of early-stage determination of morbidity following intracerebral hemorrhage.

Key Words: Cerebral hemorrhage, neuron specific enolase, stroke

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} İnmeli hastalarda serebral nöronal hasarın ilk haftalarında serum NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabileceğini bildirilen çalışmalar vardır.³⁻⁸

Bu çalışmanın amacı; akut kanamalı inmeli hastalarda serum NSE düzeyi ile intraserebral kanama volümü ve klinik durum arasındaki korelasyonunun gösterilmesi ve NSE'nin akut kanamalı

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 21.09.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. M. Said BERİLGİN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fırat Tıp Merkezi Nöroloji AD, 23119, ELAZIĞ
msberilgen@firat.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Hasta (n= 40)	Kontrol (n= 20)	t	χ^2	p
Yaş	58.7 ± 11.2	56.1 ± 13.8	0.018		> 0.05*
Cinsiyet					
Kadın	22 %55.0	12 %60.0		0.136	> 0.05**
Erkek	18 %45.0	8 %40.0		0.131	> 0.05**

* Student T test,
** Chi-Square test.

inmeli hastalarda erken bir prognostik belirleyici olup olamayacağını tartışılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroloji Kliniği'ne Ocak 2001-Aralık 2001 tarihleri arasında akut inme tablosuyla ilk 24 saatte müracaat eden ve kanamalı inme tanısı alan ve serum NSE düzeylerini etkileyecek sistemik hastalığı olmayan ve 30 günden fazla yaşayan 40 hasta alındı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri benzeyen nörolojik ve nöroendokrin bozukluğu olmayan 20 gönüllüden oluştu.

Çalışma grubunun; 48. saatte, 5. günde, 10. günde Glasgow Koma Skalası (GKS) ve 30. günde Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü (FIM) ile klinik durumları değerlendirildi. Eş zamanlı olarak NSE düzeyleri, venöz kan örneklerinde, Roche Elecsy NSH ayıraç kiti kullanılarak "Electro-Chemiluminescence Immunoassay (ECLIA)" yöntemiyle ölçüldü. 48. saatte bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nde; 5 mm'lik aksiyel kesitlerde, her kesitte ölçülen kanama alanı ile toplam kesit kalınlığının çarpılması ile kanama volümü hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme, bilgisayar ortamında SPSS 10.0 programında Student T test, Pearson Correlation analizi ve Paired Samples T testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların 48. saatteki ortalama serum NSE düzeyleri 27.9 ± 14.7 ng/mL, 5. günde 20.1 ± 6.9 ng/mL, 10. günde 16.7 ± 5.4 ng/mL ve 30. günde

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun 48. saat NSE değerleri.

	Serum NSE 48. saat (ng/mL)	t	p*
Hasta grubu	27.9 ± 14.7	5.784	< 0.001
Kontrol grubu	8.7 ± 2.6		

* Student T test.

ise 12.1 ± 2.5 ng/mL olarak ölçüldü. Kontrol grubunun ise ortalama serum NSE düzeyleri 8.7 ± 2.6 ng/mL idi. Tüm hastaların 48. saat, 5., 10. ve 30. günlerdeki ortalama serum NSE düzeyleri ile kontrol grubunun serum NSE düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p< 0.001). Ayrıca hastaların 48. saat, 5., 10. ve 30. günlerdeki ölçülen ortalama serum NSE düzeylerinin de kendi arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p< 0.001).

Hastaların 48. saatte, 5., 10. ve 30. günlerdeki serum NSE düzeyleri ile kanama volümü arasında pozitif bir korelasyon gözlenirken (sırasıyla r= 0.55, p< 0.001; r= 0.67, p< 0.001; r= 0.57, p< 0.001; r= 0.58, p< 0.001), en yüksek anlamlılık 48. saatte ortaya çıktı. Hastaların klinik durumu ile NSE düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; serum NSE düzeyleri ile GKS arasında 48. saat ve 5. günde istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon gözlenirken (sırasıyla r= -0.42, p< 0.01; r= -0.38, p< 0.01), 10. günde anlamlılık saptanmadı (r= -0.17, p> 0.05). Hastaların ortalama serum NSE değeri ile 30. gündeki FIM skalası puanları arasında da negatif bir korelasyon gözlemlendi (r= -0.67 p< 0.001) (Tablo 2, 3, 4; Şekil 1, 2).

Tablo 3. Hasta grubunun 48. saat, 5. gün, 10. gün ve 30. gün serum NSE değerlerinin grup içi karşılaştırılması.

Hasta grubu	Serum NSE (ng/mL)	t	p*
48. saat	27.9 ± 14.7		
48. saat-5. gün serum NSE		3.491	< 0.001
48. saat-10. gün serum NSE		4.569	< 0.001
48. saat-30. gün serum NSE		6.675	< 0.001
5. gün	20.1 ± 6.9		
5. gün-10. gün serum NSE		4.695	< 0.001
5. gün-30. gün serum NSE		9.420	< 0.001
10. gün	16.7 ± 5.4		
10. gün-30. gün serum NSE		6.869	< 0.001
30. gün	12.1 ± 2.5		

* Paired samples test.

Tablo 4. Hasta grubunda serum NSE düzeyleri ile GKS ve FIM değerleri.

Takip zamanı	Serum NSE (ng/mL)	GKS	FIM	r	p*
48. saat	27.9 ± 14.7	10.1		-0.42	< 0.01
5. gün	20.1 ± 6.9	11.8		-0.38	< 0.01
10. gün	16.7 ± 5.4	13.6		-0.17	> 0.05
30. gün	12.1 ± 2.5		55.1	-0.67	< 0.001

* Pearson correlation test,

FIM: Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümü, GKS: Glasgow Koma Skalası.

Tartışma

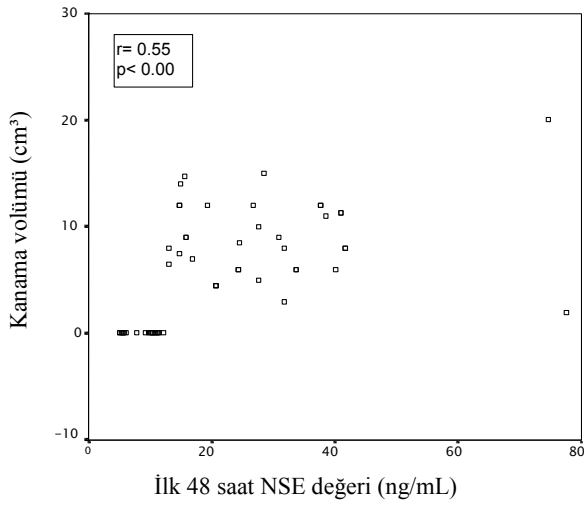
İntraserebral kanama sonrasında beyin parankiminde oluşan yapısal hasar akut dönemde nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir.^{10,11} Ancak oluşan ve devam edebilecek nöronal hasarın göstergesi olan klinik prognozu belirlemede bu görüntüleme yöntemlerinin kullanılması her zaman yeterli değildir.⁹

İntraserebral kanama kitlesi komşu beyin dokusunu itmesi ve baskı yapması sonucu; ödem, peteşial kanamalar, sklerotik arteriyoller ve fibrinoid nekroz alanları gelişmesine yol açar. Oluşan nöronal hasar sonucu, mitokondri, mikrozom ve sitoplazmada bulunan sellüler enzimler beyin omurilik sıvısı (BOS) ve periferik kan dolaşımına salınır.¹² Kreatin fosfokinaz (CPK), laktik dehidrogenaz (LDH), glutamik oksaloasetikasit transaminaz (GOT), glutamikasit piruvat transaminaz (GPT), aldolaz ve adenilat kinaz gibi enzimlerin serum ve BOS çalışmaları yapılmış,

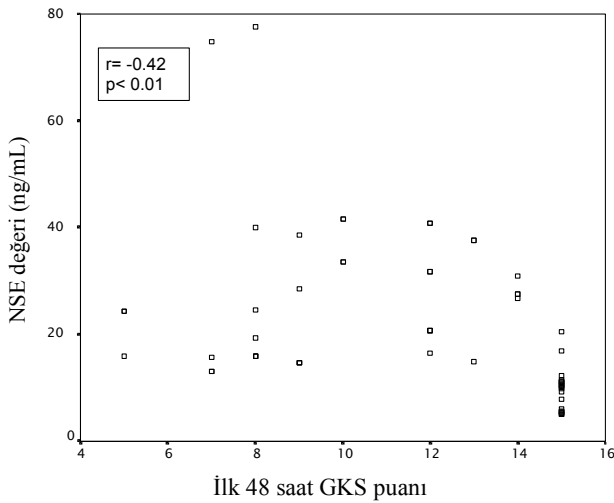
ancak bu enzimlerin nöronal hasarın özellikle belirlenmesinde değerli olmadıkları bildirilmiştir.^{13,14}

İntrasellüler eriyebilir glikolitik bir enzim olan NSE'nin, gamma-gamma izoenzimi sadece nöronlarda bulunmaktadır.²² NSE'nin kafa travması, serebral infarkt, periferik sinir sistemi hasarları, menenjit, ensefalit ve global hipoksik ensefalopati durumlarında serum düzeyinin nöronal hasarın göstergesi olarak yükseldiği bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁸

Çalışmaya alınan hastaların 48. saatteki ortalama serum NSE değeri 27.9 ng/mL iken, ilerleyen günlerde kademeli olarak azaldığı ve 30. günde kontrol değerlerine yaklaştığını gözledik. Hastaların 48. saat, 5., 10. ve 30. günlerdeki ortalama serum NSE değerleri ile kontrol grubunun ortalama serum NSE değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p< 0.001). NSE düzeyleri ile GKS'nin zamanla ilişkileri karşılaştırıldığında, özellikle 48. saate NSE düzeyinin klinik tablosu



Şekil 1. 48. saatteki serum NSE düzeyi ile kanama volümü arasındaki ilişki.



Şekil 2. 48. saatteki serum NSE düzeyi ile GKS arasındaki ilişki.

ağır olanlarda daha yüksek olduğu ve NSE ile GKS arasındaki negatif korelasyonun ilerleyen günlerde kaybolduğunu tespit ettik. Bu bulgu Butterworth ve ark.nın çalışmaları ile uyumludur.¹⁹ Kuroiwa ve ark. intraserebral kanamalarda serum NSE düzeylerinin serebral parankimdeki hasarın derecesini değerlendirmede önemli bir enzim olduğunu bildirdiler.²⁰ Cunningham ve ark.nın çalışmalarında serum NSE düzeylerinin infarktli hastalarda, kanamalı hastalardan anlamlı derecede yüksek oldu-

ğunu bildirmişler ve bunu çalışmada kanamalı hastalarının sayısının az olmasına ve infarkt ile hematomun farklı fizyopatolojilerine bağlamışlardır.³ Çalışmamızdaki hastaların 30. gündeki klinik durumu FIM skalası ile değerlendirilmiş ve FIM skalası ile serum NSE düzeyi arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi. Bu serum NSE düzeyindeki yüksekliğin intraserebral kanama sonrası ilk ay içindeki klinik düzelme ile orantılı olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hastalardaki intraserebral kanama volümü ile ortalama serum NSE değerleri arasında pozitif bir korelasyon tespit ettik. Bu bulgu literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olmakla birlikte, anlamlı korelasyon göstermeyen çalışmalar da bildirilmiştir.^{3,20,21}

İmmünohistokimyasal çalışmalarla NSE'nin nöronlardan ekstrasellüler sıvıya ve dolaşıma, ilk 1-2 gün içinde geçmeye başladığı ve intraserebral hemorajiden 7-8 gün sonra bile serumda yüksek değerlerde kaldığı gösterilmiştir. İnmeyi 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.

Sonuç

İnme sonrası beyin hasarının akut dönemdeki nörobiyokimyasal bir belirleyicisi olarak kabul edilen serum NSE düzeyinin, intraserebral kanama sonrası morbiditenin erken dönemde belirlenmesinde noninvazif bir yöntem olarak kullanılabilirliği düşüncesine varılmıştır.

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;136:219-28.
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: 1097-107.
3. Cunningham RT, Watt M, Winder J, et al. Serum neuron-specific enolase as an indicator of stroke volume. Eur J Clin Invest 1996;26(4):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;29:11:2363-6.
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;28:1956-60.
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;30:1190-5.
9. Schoerhuber W, Kittler H, Sterz F, et al. Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 1999;30:1598-603.
10. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW. The Harvard Cooperative Registry: A prospective registry. *Neurology* 1978;28:754-62.
11. Foulkes MA, Wolf PA, Price TR. The Stroke Data Bank: Design, methods and baseline characteristics. *Stroke* 1988;19:547-54.
12. Canda Ş. İntraserebral Kanamaların Patolojisi, Beyin Kanamaları. 1. Baskı. İzmir: Saray Tıp Kitabevleri; 1996. p.17-30.
13. Hatfield RH, Mckernan RM. CSF neuron specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in rat stroke model. *Brain Res* 1992;577:249-52.
14. Rodys JA, Davies-Jones GA, Lewtas NA, Timperley WR, Taylor CB. Enolase isoenzymes in the cerebrospinal fluid of patients with diseases of the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1031-6.
15. Büyükpamukçu M, Akyüz C, Sevinir B, Hazar V. Çocukluk çağı kanserlerinde biyolojik belirleyiciler. In: Yurdakök M, Coşkun T, eds. *Pediyatri, Yeni Bilgiler-Yeni Görüşler*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1995. p.749-63.
16. Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994;230:117-24.
17. 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;93:234-40.
18. Fayad PB, Awad IA. Surgery for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;51(3):69-73.
19. Butterworth RJ, Wassif WS, Sherwood RA, et al. Serum neuron-specific enolase, carnosinase and their ratio in acute stroke: An enzymatic test for predicting outcome? *Stroke* 1996;27(11):2064-8.
20. Kuroiwa T, Tanabe H, Arai M, Ohta T. Measurement of serum neuron-specific enolase levels after subarachnoid hemorrhage and intracerebral hemorrhage. *Neurol Surg* 1994;22(6):531-5.
21. Schaarschmidt H, Prange HW, Reiber H. Neuron-specific enolase concentrations in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994;25:558-65.
22. 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.