

HUBUNGAN KADAR *NEURON SPECIFIC ENOLASE* SERUM TERHADAP LUARAN KLINIS NEUROLOGIS PASIEN STROKE ISKEMIK AKUT

CORRELATION OF SERUM NEURON SPECIFIC ENOLASE AND CLINICAL NEUROLOGICAL OUTCOME IN ACUTE ISCHEMIC STROKE PATIENTS

Christina Roseville Lasma Aritonang,* Retnaningsih,* Amin Husni*

ABSTRACT

Introduction: Stroke is a neurological disease that cause disability. Ischemic stroke occurs in 85-87% of all cases. The biochemical markers of acute neuron injury can help in diagnosis and management of cerebrovascular injury. Neuron specific enolase (NSE) is dimeric isoenzymes of glycolytic enolase enzymes and found mainly in neurons as one of the markers in acute neuronal injury and can be estimated to assess short-term neurological outcome.

Aims: To know the relationship of serum NSE level with stroke severity (Δ NIHSS) in acute ischemic stroke.

Methods: This was an observational analytic study with a prospective cohort approach. Subjects were patients diagnosed with acute ischemic stroke who met the inclusion criteria. Numeric and categoric variables relationship test was performed using Mann-Whitney. Relationship between categoric variables with χ^2 test, Fisher test and Kolmogorov-Smirnov 2 sample test. The results of bivariate analysis with $p < 0.25$ were further analyzed by multivariate logistic regression test to determine the variables that influence the NIHSS score change.

Results: There were 42 subjects with average age of 61.6 ± 12.3 years with male sex more dominant. There was no significant relationship between serum NSE levels and Δ NIHSS of acute ischemic stroke ($p = 0.446$).

Discussion: Neuron Specific Enolase levels were not related to changes in the NIHSS score of acute ischemic stroke, there was a significant relationship between BMI status and changes in NIHSS.

Keywords: Acute ischemic stroke, Δ NIHSS score, NSE serum

ABSTRAK

Pendahuluan: Stroke merupakan suatu penyakit neurologi dan penyebab disabilitas di seluruh dunia. Stroke Iskemik terjadi pada 85-87% dari seluruh kasus. Penanda biokimiawi dari cedera neuron akut dapat membantu diagnosis dan manajemen stroke serebrovaskular. *Neuron specific enolase* (NSE) merupakan isoenzim dimerik dari enzim enolase glikolitik dan ditemukan terutama di neuron adalah penanda yang dilepaskan dalam darah pada cedera neuron akut dan dapat diperkirakan dalam serum pasien untuk menilai derajat defisit neurologis jangka pendek.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar penanda NSE serum dengan derajat keparahan stroke (Δ NIHSS) pada stroke iskemik akut.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kohort prospektif. Subjek adalah pasien yang didiagnosis stroke iskemik akut yang memenuhi kriteria inklusi. Uji hubungan variabel berskala numerik dan kategorial menggunakan uji Mann-Whitney. Hubungan antara variabel kategorial didapatkan dengan uji χ^2 , uji Fisher dan uji Kolmogorov-Smirnov 2 sampel. Hasil analisis bivariat dengan $p < 0,25$ dianalisis lebih lanjut dengan uji multivariat regresi logistik untuk mengetahui variabel yang berpengaruh terhadap perubahan skor NIHSS.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan 42 subjek dengan rerata usia $61,6 \pm 12,3$ tahun dan jenis kelamin dominan laki-laki. Tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar NSE serum dengan Δ NIHSS stroke iskemik akut ($p = 0,446$).

Diskusi: Kadar NSE serum tidak berhubungan dengan perubahan skor NIHSS stroke iskemik akut, terdapat hubungan bermakna antara status BMI dengan perubahan NIHSS.

Kata kunci: NSE serum, Δ NIHSS, stroke iskemik akut

*Bagian/KSM Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang. **Korespondensi:** christinaritonang@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Stroke merupakan suatu penyakit neurologi yang sangat serius dan merupakan penyebab disabilitas di seluruh dunia. Stroke iskemik terjadi pada 85-87% dari seluruh kasus. Stroke hemoragik termasuk

perdarahan intraserebral spontan dan perdarahan subaraknoid terjadi pada kasus selebihnya. Untuk itu sangatlah penting untuk dapat memahami diagnosis dan tata laksana stroke. Walaupun pemeriksaan *neuroimaging* seperti *computed tomography* (CT)

dan *magnetic resonance imaging* (MRI) sangat baik dalam tata laksana pasien stroke, pemeriksaan penanda untuk mendukung diagnosis klinis stroke, mengidentifikasi risiko pasien terhadap penyakit stroke, tata laksana dan terapi dapat berguna.¹

Stroke iskemik terjadi karena penyempitan pembuluh darah atau trombosis di otak. Hal ini membatasi aliran darah melalui pembuluh darah dan mengganggu kimia otak yang normal. Stroke iskemik melibatkan kondisi hipoperfusi di sekitar area infark dimana sel masih *viable*, namun kaskade yang mengarah pada proses apoptosis telah dimulai. Eksitotoksisitas neuron terjadi beberapa menit diikuti dengan reaksi inflamasi yang hebat dalam beberapa jam kemudian, dan berlanjut pada proses kematian neuron yang terprogram (apoptosis). Neuron yang tidak segera menghadapi nekrosis akan mati dalam beberapa hari dan minggu berikutnya. Sel neuron yang mati akan menjadi pemicu keluarnya beberapa penanda neuronal dan sel glia yang spesifik seperti protein S100B, *glial fibrillary acidic protein* (GFAP), *myelin basic protein* (MBP), dan *neuron specific enolase* (NSE). Penanda kerusakan ini dapat diukur baik dalam cairan serebrospinal (CSS) dan darah.² Diagnostik dan manajemen stroke dibatasi oleh kurangnya uji diagnostik yang cepat untuk digunakan pada gawat darurat. Kadar NSE serum adalah salah satu dari penanda yang dapat memberikan informasi awal tentang kerusakan neuronal dan dianggap sebagai penanda yang paling menjanjikan untuk kerusakan otak.³⁻⁴

NSE merupakan suatu isoenzim dimetrik dari enzim glikolisis enolase dan dapat ditemukan pada neuron serta pada karsinoma endokrin. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar NSE serum pada 72 jam setelah stroke secara signifikan berkorelasi dengan hasil neurologis yang lebih buruk.⁵ Derajat beratnya stroke diukur dengan skor *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS). *National Institutes of Health Stroke Scale* merupakan salah satu alat pemeriksaan yang dapat mengukur defisit neurologis penderita stroke secara kuantitatif yang dapat diandalkan dan valid dalam memprediksi luaran klinis jangka panjang.⁶

TUJUAN

Mengetahui hubungan kadar penanda NSE dengan derajat keparahan stroke (perubahan skor NIHSS atau Δ NIHSS) pada stroke iskemik akut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan kohort prospektif dilakukan pada 42 pasien stroke iskemik akut pertama kali yang dirawat di bangsal saraf RSUP Dr. Kariadi, Semarang dan RSUD Dr. Soeselo Slawi. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien stroke iskemik akut pertama kali awitan <72 jam dengan defisit neurologis yang jelas dibuktikan dengan pemeriksaan CT *scan* kepala polos, mendapatkan terapi standar yang sesuai untuk stroke iskemik dan setuju untuk ikut penelitian, dilakukan *informed consent*, kemudian diukur skor NIHSS dan diambil darah vena pada onset <72 jam untuk pemeriksaan kadar NSE serum. Selama perawatan pasien mendapatkan terapi standar stroke: antiplatelet dan neurotropik. Pada awitan hari ke-7 diukur kembali skor NIHSS pasien. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi dengan nomor 496/EC/FK-RSDK/VII/2018. Data dianalisis dengan program *SPSS 20.0 for Windows*. Nilai p dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

Penelitian dilakukan pada bulan Agustus-November 2018 dan diperoleh 46 subjek stroke infark akut pertama kali, didapatkan 2 subjek tidak diikutsertakan karena menolak berpartisipasi. Sebanyak 44 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, mengikuti penelitian ini. Sebanyak 2 subjek *drop out* karena meninggal pada masa perawatan. Pada penelitian ini didapatkan 42 subjek penelitian, 23 subjek laki-laki (54,8%) dan 19 subjek perempuan (45,2%). Rerata usia pada penelitian ini adalah $61,67 \pm 12,3$ tahun dengan usia terendah 17 tahun dan usia tertinggi 84 tahun. Kategori NIHSS ringan yaitu bila skor NIHSS antara 1-4, kategori NIHSS sedang bila skor NIHSS antara 5-20, dan kategori NIHSS berat bila skor >20. Pada penelitian ini hanya didapatkan subjek dengan kategori NIHSS ringan dan sedang (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=42)

Variabel	n (%)	Rerata ±SD	
		Median (Min-Maks)	p*
Jenis Kelamin			0,255
• Laki-laki	23 (54,8)		
• Perempuan	19 (45,2)		
Usia		61,67±12,3	0,318
• <65 tahun	25 (59,5)		
• ≥65 tahun	17 (40,5)		
Diabetes Melitus			0,415
• Ya	7 (16,7)		
• Tidak	35 (83,3)		
Hipertensi			0,990
• Ya	32 (76,2)		
• Tidak	10 (23,8)		
Dislipidemia			0,621
• Ya	36 (85,7)		
• Tidak	6 (14,3)		
Teritori Infark			0,680
• Lakuner	36 (85,7)		
• Teritorial	4 (9,5)		
• Campuran	2 (4,8)		
Status BMI			0,160
• Non-obese	33 (78,6)		
• Obese	9 (21,4)		
Perubahan NIHSS			
• Membaik	18 (42,9)		
• Tidak membaik	24 (57,1)		
Kadar NSE (ng/mL)		389,35 (45,1-447,6)	

*Shapiro-Wilk; BMI: *body mass index*; Min-Maks: minimum-maksimum; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; NSE: *neuron specific enolase*; SD: standar deviasi.

Pada penelitian ini didapatkan kadar NSE seluruh subjek mengalami peningkatan. Namun terdapat hubungan yang tidak bermakna antara kadar NSE serum dengan perubahan skor NIHSS. Dilakukan uji Mann-Whitney antara kadar NSE serum (skala numerik) dengan variabel perubahan NIHSS (skala nominal) dan didapatkan nilai p=0,446 (Tabel 2). Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara kadar NSE serum dengan variabel faktor risiko

(Tabel 3), dan didapatkan bahwa kadar NSE pada masing-masing faktor risiko tidak berhubungan signifikan terhadap perubahan NIHSS (Tabel 5).

Pada analisis faktor risiko dengan perubahan skor NIHSS didapatkan status *body mass index* (BMI) berhubungan dengan perubahan NIHSS (p=0,025) (Tabel 4). Analisis multivariat menunjukkan bahwa secara statistik variabel yang paling berpengaruh terhadap perbaikan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut adalah status BMI *non-obese* dengan kekuatan hubungan yaitu RO=0,096, p=0,018.

Tabel 2. Hubungan Kadar NSE Serum terhadap Perubahan NIHSS (n=42)

Perubahan NIHSS	n (%)	Median (Min-Maks)	p
Membaik	18 (42,9)	386,6 (45,1-447,6)	0,446 [‡]
Tidak membaik	24 (57,1)	397,75 (99,7-447,2)	

[‡]Mann-Whitney; Min-Maks: minimum-maksimum; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; NSE: *neuron specific enolase*.

Tabel 3. Hubungan Kadar NSE Serum dengan Faktor-faktor Risiko (n=42)

Variabel	Kadar NSE (ng/ml)	p
Usia		
• <65 tahun	390,5 (45,1-447,6)	0,838 [‡]
• ≥65 tahun	388,2 (99,7-442,9)	
Diabetes Melitus		
• Ya	388,2 (351,5-432,9)	0,500 [‡]
• Tidak	390,5 (45,1-447,6)	
Hipertensi		
• Ya	389,35 (45,1-447,6)	0,918 [‡]
• Tidak	396,45 (227-442,9)	
Dislipidemia		
• Ya	397,95 (99,7-447,6)	0,518 [‡]
• Tidak	368,9 (45,1-442,9)	
Status BMI		
• Non-obese	405 (45,1-447,6)	0,668 [‡]
• Obese	381 (257,5-432,9)	

[‡]Mann-Whitney; BMI: *body mass index*; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; NSE: *neuron specific enolase*.

PEMBAHASAN

Kadar NSE serum subjek pada penelitian ini seluruhnya mengalami peningkatan. Peningkatan kadar NSE pada stroke iskemik disebabkan oleh

Tabel 4. Hubungan antara Faktor Risiko dengan Perubahan NIHSS (n=42)

Variabel	Perubahan NIHSS		p
	Membaik n (%)	Tidak Membaik n (%)	
Jenis Kelamin			
• Laki-laki	8 (44,4)	15 (62,5)	0,245 ^y
• Perempuan	10 (55,6)	9 (37,5)	
Usia			
• <65 tahun	13 (72,2)	12 (50)	0,147 ^y
• ≥65 tahun	5 (27,8)	12 (50)	
Diabetes Melitus			
• Ya	2 (11,1)	5 (20,8)	0,679 ^z
• Tidak	16 (88,9)	19 (79,2)	
Hipertensi			
• Ya	16 (88,9)	16 (66,7)	0,147 ^z
• Tidak	2 (11,1)	8 (33,3)	
Dislipidemia			
• Ya	16 (88,9)	20 (83,3)	0,685 ^z
• Tidak	2 (11,1)	4 (16,7)	
Teritori Infark			
• Lakuner	17 (40,5)	19 (45,2)	0,325 ^z
• Teritorial	1 (2,4)	3 (7,1)	
• Campuran	0 (0)	2 (4,8)	
Status BMI			
• <i>Non-obese</i>	11 (61,1)	22 (91,7)	0,025 ^{z*}
• <i>Obese</i>	7 (38,9)	2 (8,3)	

*Signifikan ($p < 0,05$); ^zMann-Whitney; ^yPearson *Chi-square*; ^zFisher's *exact*; ^eKolmogorov-Smirnov 2 sampel; BMI: *body mass index*; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*.

cedera SSP akut seperti infark serebral, hipoksia, dan trauma dimana terjadi perubahan pada sawar darah otak dan hasil disintegrasi astroglial, sehingga terjadi peningkatan NSE ke dalam serum dan cairan serebrospinal.³ Waktu paruh NSE dalam kondisi fisiologis adalah 48 jam dan kadar NSE serum akan terus meningkat selama beberapa hari setelah terjadi iskemik. Kadar NSE maksimum diamati dalam 96 jam pertama setelah stroke iskemik, pada beberapa kasus kadar NSE dapat bertahan 6 hari setelah stroke.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Motani dkk pada 60 subjek, 30 subjek menderita stroke dan 30 subjek kontrol, NSE serum diukur pada hari 1 dan

hari ke-7 perawatan, didapatkan perbedaan yang signifikan pada kadar NSE serum antara kasus dan kontrol ($p < 0,00$).⁸

Pada hasil penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar NSE serum dengan perubahan NIHSS pasien stroke iskemik akut. Penelitian yang dilakukan oleh Haupt dkk memberikan hasil yang tidak signifikan antara NSE dengan luaran klinis neurologi. Meskipun pasien dengan hasil luaran yang buruk umumnya memiliki nilai NSE yang lebih tinggi, namun tidak ada perbedaan yang bermakna dari nilai NSE antara kedua kelompok. Nilai NSE pada pasien stroke lebih tinggi dari pada kontrol dan meningkat pada 6 hari pertama. Namun, nilai NSE sendiri tidak bisa membedakan secara signifikan antara kedua kelompok luaran.⁹

Cedera pada SSP menyebabkan kerusakan sel dan cairan ekstraseluler serebral serta peningkatan permeabilitas sawar darah-otak (*blood brain barrier/BBB*). Penanda dapat menjadi indikator yang dapat diukur pada cedera otak karena penanda menyebar sepanjang gradien konsentrasi ke dalam cairan serebrospinal (CSF) dan melalui BBB yang bocor ke dalam aliran darah. Tingkat kenaikan konsentrasi penanda dapat mencerminkan tingkat keparahan cedera. Di otak, NSE terkonsentrasi secara eksklusif dalam sitoplasma neuron. Ketika membran neuron cedera, NSE mudah berdifusi ke dalam ruang ekstraseluler dan CSF. NSE memuncak antara 24-72 jam setelah oklusi, dan akan kembali ke nilai dasarnya setelah 6 hari. Variasi temporal NSE mencerminkan sifat dinamis dari proses iskemik, yang dapat terjadi selama beberapa hari dan bervariasi antarindividu. Oleh karena itu, penentuan waktu pengambilan sampel saat cedera berlangsung merupakan pertimbangan penting.¹⁰

NSE merupakan bentuk dimer dalam neuron dengan unit bawahan α - γ atau γ - γ , yang termasuk dalam kelompok enzim hidrolitik. Dalam jumlah kecil, NSE hadir pada eritrosit, trombosit darah, sel plasmatik, limfosit, dinding kapiler, dan sel mioepitelial, yang menjelaskan konsentrasi fisiologinya dalam darah. NSE dilepaskan ke sirkulasi sistemik setelah kerusakan neurologis, termasuk stroke iskemik, pendarahan otak, dan cedera otak

Tabel 5. Hubungan antara Kadar NSE Serum dengan Faktor Risiko terhadap Perubahan NIHSS (n=42)

	Membaik		Tidak Membaik		p
	n (%)	Kadar (ng/mL)	n (%)	Kadar (ng/mL)	
Usia ≥65 Tahun	5 (29,4)	376,1 (325,4–420,6)	12 (70,6)	397,65 (99,7–442,9)	0,598 [‡]
• DM	2 (28,6)	403,25±41,93	5 (71,4)	394,70±30,22	0,769 [§]
• Hipertensi	16 (50)	397,45 (45,1–447,6)	16 (50)	389,35 (99,7–447,2)	0,821 [‡]
• Dislipidemia	16 (44,4)	398,75 (224,6–447,6)	20 (55,6)	397,75 (99,7–447,2)	0,799 [‡]
Usia <65 Tahun					
• DM	0(0)	-	2 (100)	404,80±23,48	-
• Hipertensi	5 (38,5)	376,1 (325,4–420,6)	8 (61,5)	386,45 (99,7–420,3)	0,770 [‡]
• Dislipidemia	4 (28,6)	385,05 (325,4–420,6)	10 (71,4)	397,65 (99,7–442,9)	0,888 [‡]
DM					
• Hipertensi	2 (40)	403,25±41,93	3 (60)	375,43±20,74	0,378 [§]
• Dislipidemia	2 (28,6)	403,25±41,93	5 (71,4)	394,70±30,22	0,769 [§]

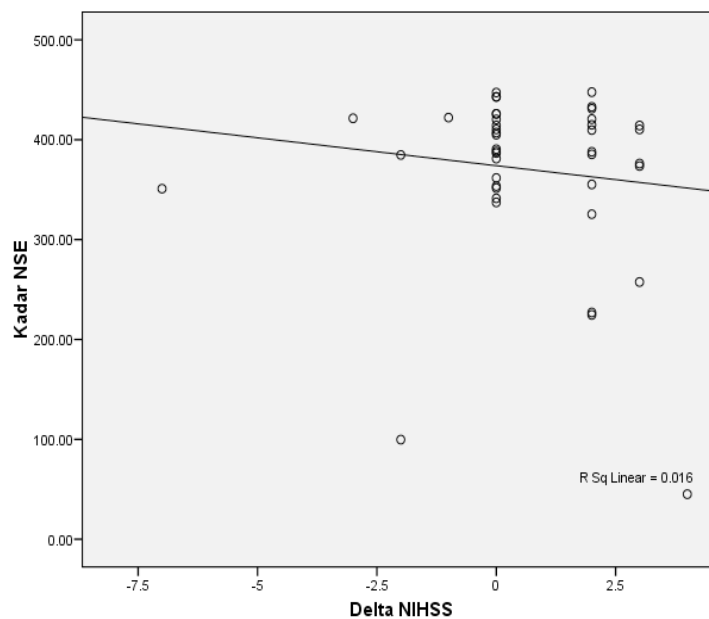
[‡]Mann-Whitney; [§]Independent t; DM: diabetes melitus; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; NSE: *neuron specific enolase*.

traumatik atau hipoksia dan konsekuensinya meningkat secara ekstraselular-termasuk CSS dan darah. Oleh karena itu, peningkatan kadar NSE pada darah perifer secara mendadak memberikan penanda pengganti diagnostik dan prognostik kerusakan otak dan disfungsi sawar darah otak (BBB). *Neuron specific enolase* biasanya tidak disekresikan, tapi bila akson rusak, NSE diregulasi untuk mempertahankan homeostasis.¹¹⁻¹²

Lima dkk membandingkan kadar NSE dalam serum (sNSE) dan CSS (cNSE) pada pasien dengan kelainan neurologi seperti meningitis, ensefalitis,

neurosistiserkosis dan subjek normal. Dari penelitian tersebut didapatkan sNSE tidak cukup sensitif untuk mendeteksi kerusakan saraf, tetapi cNSE dapat digunakan untuk menilai pasien dengan cedera neurologis yang berat dan luaran klinis neurologis yang buruk. Namun, integritas sawar darah-otak tidak selalu berubah dalam gangguan tersebut dan NSE mungkin tidak mencapai kompartemen serum. Kendala lainnya adalah adanya dugaan hemolisis yang dapat menyebabkan hasil positif palsu.¹³

Pada penelitian kami, pengambilan sampel NSE dilakukan dengan serum darah, sehingga



Gambar 1. Korelasi antara Kadar NSE dengan Perubahan NIHSS (Korelasi Spearman)

mungkin menyebabkan hasil yang kurang spesifik untuk dapat menilai kerusakan saraf dan membandingkan dengan luaran klinis dibandingkan jika NSE diambil melalui CSS. Meskipun sangat terlokalisasi pada sel neuron dan neuroendokrin, NSE juga ditemukan pada eritrosit, hati, otot polos, dan limfosit, oleh karena itu kadar NSE dalam CSS tidak dipengaruhi oleh faktor perancu lainnya, sehingga parameter biokimia dalam CSS lebih akurat mencerminkan perubahan patologis serebral. Interpretasi penanda cedera neurologis dalam darah juga terhambat oleh banyak faktor, termasuk variabel sawar darah-otak, tingkat *clearance* dari darah yang dipengaruhi oleh ginjal atau hati.¹⁴ Namun pengambilan sampel dengan CSF menjadi kendala karena pada kejadian stroke iskemik, CSF tidak mudah didapat seperti plasma atau serum, dan pungsi lumbal sering menjadi kontraindikasi pada cedera neurologis akut. Selain itu, terdapat beberapa risiko yang dapat terjadi jika dilakukan lumbal pungsi seperti nyeri pasca-lumbal yang dapat membuat pasien menjadi bertambah tidak nyaman.

Pada penelitian ini kadar NSE diperiksa hanya sekali meskipun penelitian telah melaporkan perubahan dinamis pada kadar NSE selama beberapa hari pertama setelah stroke, namun pengukuran NSE serial akan memberikan gambaran yang lebih baik tentang korelasinya dengan karakteristik stroke yang berbeda.¹⁵ *Neuron specific enolase* lebih efisien bila digunakan bersama dengan biomarker lain dalam menilai risiko penyakit cerebrovaskular dan serangan iskemik transien.¹⁶

Beberapa penelitian yang menghubungkan NSE dengan luaran klinis menggunakan *modified Rankin Scale* (mRS) didapatkan hasil yang bermakna. Pada penelitian kami, luaran klinis neurologis dinilai dengan menggunakan NIHSS yang dinilai pada hari ke-3 dan hari ke-7, sehingga perubahan neurologis belum bisa terlihat jelas, dan kurang dapat menggambarkan luaran klinis pada subjek penelitian kami. Penelitian ini mungkin akan menghasilkan lebih banyak hasil bermakna jika dinilai kembali pada 30 hari, 3 bulan, dan 6 bulan.⁵

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara usia dengan kadar NSE serum.

Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hoffman dkk, dimana tidak terdapat hubungan linear antara usia dengan kadar sNSE ($p=0,205$, $\beta=0,0122$). Namun jika dihubungkan dengan jenis kelamin didapatkan tingkat sNSE rendah pada wanita dengan usia lebih muda, sedangkan pria menunjukkan peningkatan tingkat sNSE pada masa dewasa muda dan penurunan usia yang lebih tua. Pada usia 60 tahun, nilai sNSE sama antara pria dan wanita. Keseimbangan hormon dapat menjadi penjelasan. Setelah menopause, wanita memiliki kadar estradiol dan testosteron yang lebih rendah. Efek neuroprotektif yang dimediasi estradiol yang hilang menyebabkan peningkatan kematian saraf, yang menunjukkan peningkatan kadar sNSE. Oleh karena itu, tidak didapatkan hubungan, sebab usia pada pria dan wanita akan disamakan.¹⁷ Sindrom metabolik (SM) dan komponennya merupakan faktor penting dalam penyakit serebrovaskular. Komponen SM, seperti *overweight* atau obesitas, hipertensi, hiperlipidemia dan hiperglikemia, secara independen atau bersama-sama terkait dengan etiologi aterosklerosis dan stroke. Orang dengan SM memiliki prevalensi cedera otak lebih tinggi, terutama stroke iskemik. Namun, tidak ada laporan tentang hubungan antara NSE dan SM.¹⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk di Cina dari tahun 2014-2016 didapatkan gula darah puasa (GDP) memiliki hubungan negatif dengan NSE $<6\text{mmol/L}$. Kadar GDP yang rendah menyebabkan hipoglikemia. Hipoglikemia merusak otak karena aktivitas otak bergantung pada glukosa yang bersirkulasi sebagai sumber energi utama. *Neuron specific enolase* menunjukkan korelasi negatif terhadap GDP pada kadar GDP $<6\text{mmol/L}$, dan selanjutnya korelasi positif pada kadar GDP $>6\text{mmol/L}$.¹⁶ Peningkatan GDP adalah salah satu faktor risiko penyakit serebrovaskular. Hal ini konsisten dengan hasil penelitian kami.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Pandey dkk didapatkan kadar NSE serum pada pasien stroke hiperglikemik secara signifikan lebih banyak daripada kelompok normoglikemik. Hal ini mendukung konsep bahwa hiperglikemia meningkatkan nekrosis

neuron dan asidosis laktat pada otak iskemik. Tidak hanya merusak sel glial dan endotel tetapi juga dapat memperburuk penumbra iskemik yang menyebabkan kematian sel neuron dan pelepasan penanda biokimiawi. Kaskade ini ditunjukkan oleh korelasi positif antara NSE dan kadar gula darah pada stroke iskemik akut. Satu studi telah menunjukkan bahwa hiperglikemia pada pasien dengan stroke motorik murni, karena infark lakunar tidak berhubungan dengan peningkatan kadar NSE. Hiperglikemia pada stroke akut penting, karena terjadi pada sekitar 20% pasien non-diabetes. Mekanismenya belum sepenuhnya jelas, mungkin disebabkan dari respons stres neuroendokrin.¹⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Nayak dkk mengevaluasi hasil klinis pasien dengan stroke iskemik akut (SIA) dengan hipertensi di India Tengah. Pada penelitian tersebut diperiksa penanda stroke yaitu *neuron specific enolase* (NSE), protein spesifik glial (S-100 β), dan inter- α -trypsin inhibitor rantai berat 4 (ITIH4) dalam serum pasien yang menderita SIA dengan hipertensi dan tanpa hipertensi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hipertensi adalah faktor risiko utama untuk SIA. Hipertensi tidak memengaruhi biomarker stroke NSE, S100 β , dan ITIH4, menunjukkan peran independennya pada pasien dengan AIS.¹⁸ Hal ini sesuai dengan hasil penelitian kami, yaitu tidak didapatkan hubungan bermakna antara serum NSE dengan hipertensi.

Penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk menunjukkan bahwa HDL-C mempunyai hubungan yang positif dengan NSE pada kisaran 0,75-2,5 mmol/L, yang mengindikasikan HDL-C secara positif terkait dengan NSE dalam kisaran normal. Tingkat serum NSE dapat mencerminkan adanya kerusakan karena infark serebral. Namun, temuan ini tidak konsisten dengan konsep bahwa level HDL-C adalah faktor pelindung terhadap stroke.¹⁶

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara status BMI dengan perubahan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut ($p=0,025$). Hasil uji regresi logistik menunjukkan bahwa status BMI *non-obese* merupakan faktor risiko terhadap perbaikan skor NIHSS sebesar 0,672 kali pada pasien stroke iskemik akut ($p=0,018$).

Obesitas adalah faktor risiko pada perkembangan penyakit vaskular seperti stroke. Sebuah metaanalisis 2010 mengevaluasi data lebih dari 2,2 juta peserta untuk membahas hubungan antara kelebihan berat badan dan stroke. Kegemukan dan obesitas secara signifikan terkait dengan semakin meningkatnya risiko stroke iskemik. Setiap kenaikan unit BMI dikaitkan dengan peningkatan signifikan 6% pada risiko stroke, hubungan antara BMI dan risiko stroke iskemik adalah linier, pria sama dengan wanita dan terlepas dari ras.¹⁹

Pada populasi Asia, ambang BMI diadaptasi sesuai dengan kriteria WHO *Western Pacific Regional Office* (WPRO), kantor wilayah WHO untuk wilayah Pasifik Barat sebagai berikut: <18,5kg/m² untuk *underweight*, 18,5 hingga 22,9kg/m² untuk berat normal, 23,0 hingga 24,9kg/m² untuk *overweight*, dan 25,0kg/m² untuk obesitas.¹⁹ Hoffman J dkk mendapatkan bahwa tingkat sNSE dan BMI terkait secara non-linear, menunjukkan hubungan parabolik dengan penurunan tingkat sNSE pada nilai BMI >25kg/m². Mueller dkk memberikan hipotesis bahwa peningkatan level sNSE adalah akibat dari kerusakan struktural terkait substansia grisea. Dengan demikian, kerusakan saraf yang berhubungan dengan obesitas dapat mencerminkan meningkatnya kadar sNSE pada BMI <25.²⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Skolarus dkk didapatkan obesitas berat dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pascastroke pada orang dewasa paruh baya dan lebih tua. Pasien stroke dengan obesitas kelas 2 memiliki risiko kematian terendah. Terdapat hubungan antara BMI dan semua penyebab kematian pada pasien dengan stroke iskemik. Penelitian di AS dan Korea menunjukkan bahwa pasien stroke dengan usia lebih muda memiliki hubungan mortalitas BMI yang lebih kuat daripada pasien stroke yang lebih tua. Penjelasan untuk peningkatan mortalitas di antara pasien stroke iskemik yang obesitas adalah karena keterbatasan ukuran peralatan diagnostik (pemindai MRI), berkurangnya intensitas rehabilitasi pascastroke karena kesulitan terapis yang bekerja dengan pasien yang lebih besar atau batas berat peralatan rehabilitasi.²¹

Pada penelitian kami, karena keterbatasan pemeriksaan pencitraan dilakukan dengan menggunakan CT scan dan tidak dengan MRI. Pemeriksaan CT scan hanya dilakukan 1 kali yaitu pada saat pasien datang, dan tidak dilakukan pemeriksaan CT scan ulang pada hari ke 7–14. Volume dan luas infark tidak dapat dihitung, jika dilakukan pencitraan dengan MRI volume dan luas infark dapat dihitung. Pada penelitian ini sebagian besar teritori infark adalah lakuner, sementara dari beberapa penelitian teritori infark yang berhubungan dengan NSE dan NIHSS adalah jenis infark kortikal. Hal tersebut nampaknya berpengaruh pada penelitian ini.

Area infark berhubungan dengan ukuran dan jenis infark. Wilayah infark yang paling banyak adalah infark lakuner sebanyak 36 (85,7%) subjek. Sedangkan infark teritorial dan campuran didapatkan hanya pada 6 (14,2%) subjek. Pada subjek dengan infark teritorial dan infark campuran, didapatkan nilai kadar NSE serum yang relatif tinggi yaitu >350ng/mL, dan NIHSS awal yang cukup tinggi yaitu ≥ 8 dengan kategori NIHSS sedang. Perubahan NIHSS didapatkan tidak membaik (menetap dan memburuk). Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hussein dkk, didapatkan pola infark subkortikal adalah yang paling umum, diikuti oleh infark teritorial dan kortikal. Pola infark dengan hasil yang baik terlihat dengan infark kortikal diikuti pola infark subkortikal dan teritorial.

Pada penelitian ini pola infark dibagi menjadi teritorial, yaitu pada bagian otak yang disuplai oleh arteri dan mencakup berbagai struktur seperti korteks, *deep white matter*, dan ganglia basal. Pola kortikal menunjukkan keterlibatan pada bagian perifer otak yang dikenal sebagai korteks, dan pola sub-kortikal adalah area yang terletak di bawah korteks dan termasuk inti *deep white matter* dan ganglia basal. Dalam penelitian tersebut, terdapat perbedaan yang signifikan antara infark kortikal dan teritorial, serta subkelompok subkortikal dan teritorial, dan hubungan yang signifikan antara infark teritorial dengan hasil luaran yang buruk. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik, terlihat dalam pola kortikal dibandingkan subkortikal untuk hasil luaran yang baik dan yang buruk.²²

Hasil penelitian kami tidak sesuai dengan penelitian oleh Payabvash dkk yang menyatakan bahwa ukuran infark berhubungan dengan luaran klinis neurologis pasien stroke iskemik akut. Hal ini karena lokasi infark lebih dominan memengaruhi luaran stroke bila dibandingkan ukuran infark. Infark iskemik akut pada batang otak dan talamus memiliki defisit neurologis yang lebih parah walaupun didapatkan volume infark yang lebih kecil.²³

Penelitian yang dilakukan oleh Ospanov dkk didapatkan bahwa pasien dengan sindrom metabolik (hipertensi, DM, obesitas, dislipidemia) mengalami peningkatan konsentrasi NSE. Faktor risiko pada pasien dengan SM menyebabkan lesi asimtomatik pada neuron otak karena iskemia ringan. Kerusakan seperti itu tidak menyebabkan nekrosis sel, tetapi mempertahankan apoptosis neuron difus. Hal ini menyebabkan peningkatan konsentrasi NSE.²⁴ Penelitian tersebut berbeda dengan penelitian kami, pada penelitian kami tidak didapatkan hubungan bermakna antara kadar NSE dengan dislipidemia, hipertensi dan DM terhadap luaran klinis neurologis subjek ($p=0,378$). Dengan semakin banyak faktor perancu terhadap kadar NSE yang dianalisis mengakibatkan jumlah sampel semakin mengecil, hal ini tampaknya turut memengaruhi hasil dari penelitian ini.

Pada penelitian kami tidak didapatkan hubungan bermakna antara kadar NSE dengan dislipidemia, hipertensi, dan DM terhadap luaran klinis neurologis subjek ($p=0,378$). Dengan semakin banyak faktor perancu terhadap kadar NSE yang dianalisis mengakibatkan jumlah sampel semakin mengecil, hal ini tampaknya turut memengaruhi hasil dari penelitian ini.

Penelitian ini mempunyai keterbatasan yaitu jarak waktu pengukuran luaran klinis neurologis pada penelitian ini kurang lama, di mana subjek dihitung ulang skor NIHSS setelah 4 hari dari pengukuran awal. Hal ini menyebabkan mungkin perubahan klinis neurologis belum bisa terlihat jelas. Kemudian waktu pengambilan sampel darah tidak bisa dilakukan secara seragam tepat pada 72 jam dari onset stroke iskemik akut. Waktu pemeriksaan

CT scan kepala hanya dilakukan saat pasien masuk, akan lebih baik jika dilakukan CT scan serial untuk menentukan perkembangan luas lesi, dan mungkin sebaiknya NSE diukur pada infark teritorial dengan tidak mengikutsertakan infark lakuner. Penelitian ini tidak mengukur kadar NSE pada CSS di mana kadar NSE yang dilepaskan saat terjadi cedera lebih bermakna dibandingkan kadar NSE yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah.

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar NSE serum dengan perubahan skor NIHSS pasien stroke iskemik akut.

Terdapat hubungan signifikan antara status BMI *non-obese* dengan perubahan skor NIHSS pada pasien stroke iskemik akut dimana BMI *non-obese* dapat menjadi prediktor dominan terhadap perbaikan NIHSS. Namun tidak terdapat hubungan signifikan antara faktor risiko (usia, hipertensi, dislipidemia, dan DM) dengan kadar NSE serum.

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara faktor-faktor risiko dengan kadar NSE serum terhadap perubahan NIHSS.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guo Y, Li P, Guo Q, Shang K, Yan D, Du S, dkk. Pathophysiology and biomarkers in acute ischemic stroke—a review. *Trop J Pharm Res.* 2014;12(6):1097.
2. Torabi M, Nami. Stroke just a chemistry. *GMJ.* 2016;5(2):49-55.
3. Ramchandra P, Sangita P, Sonali B, Rahul G, Dhananjay A. Study of neuron-specific enolase as potential biomarker for assessing the severity and outcome in patients with cerebrovascular accidents. *GJMR: Neurology and Nervous System.* 2014;14(3):9-12.
4. El-Maraghi S. The prognostic value of neuron specific enolase in head injury. *Egypt J Crit Care Med.* 2013;1(1):25–32.
5. Glushakova O, Glushakova A, Miller E, Valadka A, Hayes R. Biomarkers for acute diagnosis and management of stroke in neurointensive care units. *Brain Circ.* 2016;2(1):28-47.
6. Gajurel BP, Dhungana KP, Parajuli P, Karn R, Rajbhandari R, Kafle D, dkk. The National Institute of Health Stroke Scale Score and outcome in acute ischemic stroke. *J Inst Med.* 2014;36(3):9-13.
7. Kim BJ, Kim YJ, Ahn SH, Kim NY, Kang DW, Kim JS, dkk. The second elevation of neuron-specific enolase peak after ischemic stroke is associated with hemorrhagic transformation. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(9):2437–43.
8. Motiani A, Gupta H, Kakkar M. A study on neuron specific cerebrovascular stroke patients. *Ann Int Med Dent Res.* 2017;3(3):1–3.
9. Haupt WF, Chopan G, Sobesky J, Liu W, Dohmen C. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke. *J Neurophysiol.* 2016;115(3):1273–8.
10. Rohlwink UK, Figaji AA. Biomarkers of brain injury in cerebral infections. *Clin Chem.* 2014;60(6):823–34.
11. Hajdukova L, Sobek O, Prchalova D, Bilková Z, Koudelkova M, Lukaskova J, dkk. Biomarkers of brain damage: S100B and NSE concentrations in cerebrospinal fluid-A normative study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-7.
12. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(9):e106680.
13. Lima JE, Takayanagui OM, Garcia L V, Leite JP. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(1):19–26.
14. Brouns R, De-Vil B, Cras P, De-Surgeloose D, Marie P, De-Deyn PP. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. *Clin Chem.* 2010;56(3):451–8.
15. Wiberg S, Hassager C, Stammet P, Winther-jensen M, Thomsen JH, Erlinge D, dkk. Single versus serial measurements of neuron-specific enolase and prediction of poor neurological outcome in persistently unconscious patients after out-of-hospital cardiac arrest—A TTM-Trial substudy. *PLoS One.* 2017;12(1):e0168894.
16. Wang S, Zha X, Zhu X, Li W, Ma J, Wu Z. Metabolic syndrome and its components with neuron-specific enolase: A cross-sectional study in large health check-up population in China. *BMJ Open.* 2018;8(4):1–8.
17. Pandey A, Saxena K, Verma M, Bharosay A. Correlative study between neuron-specific enolase and blood sugar level in ischemic stroke patients. *J Neurosci Rural Pract.* 2011;2(1):50–5.
18. Nayak AR, Shekhawat SD, Lande NH, Kawle AP, Kabra DP, Chandak NH, dkk. Incidence and clinical outcome of patients with hypertensive acute ischemic stroke: An update from tertiary care center of Central India. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(4):351–60.
19. Oesch L, Tatlisumak T, Arnold M, Sarikaya H. Obesity paradox in stroke—Myth or reality? *A*

- systematic review. PLoS One. 2017;12(3):1–13.
20. Hoffmann J, Janowitz D, Van-Der-Auwera S, Wittfeld K, Nauck M, Friedrich N, dkk. Association between serum neuron-specific enolase, age, overweight, and structural MRI patterns in 901 subjects. *Transl Psychiatry*. 2017;7(12):1272.
 21. Skolarus L, Sanchez B, Levine D, Baek J, Kerber K, Morgenstern L, dkk. The association of body mass index and mortality after acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;7(1):64–9.
 22. Hussain Z, Hilal K, Ahmad M, Sajjad Z, Sayani R. Clinicoradiological correlation of infarct patterns on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in stroke. *Cureus*. 2018;10(3):e2260.
 23. Payabvash S, Taleb S, Benson J, McKinney A. Acute ischemic stroke infarct topology: Association with and discharge. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(1):58–63.
 24. Ospanov O, Ospanova K, Kadyrova I. Neuron-specific enolase level in patients with metabolic syndrome and its value forecasting acute stroke. *Australas Med J*. 2018;11(3):186–94.