

Acil Servise Serebrovasküler Olay Şüphesi ile Başvuran Hastalarda Erken Tanıda Multi Marker İndeksin Klinik Önemi

The Clinical Significance of Multimarker Index for Early Diagnosis Among the Patients Admitted to the Emergency Department with Suspected Stroke

İlhan Korkmaz¹, Şevki Hakan Eren¹, Fatma Mutlu Kukul Güven¹, Hatice Seğmen²

¹Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

ÖZET

Amaç: Serebrovasküler hastalıklar acil servislere en sık karşılaşılan hastalıklar grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmada acil servise serebrovasküler hastalık şüphesi ile başvuran hastalarda erken tanı için plazmadaki MMX'in etkinliği ve ayrıca acil hekimi ile triyaj hekiminin tanıların nöroloji hekiminin kesin tanısıyla korelasyonu incelendi.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma prospektif olup acil servise başvuran 83 hasta ile yapıldı. Önceden hazırlanmış formlara hasta bilgileri dolduruldu, hastalardan alınan 1cc venöz kan triyaj inme panel kiti cihazı ile değerlendirilerek sonuçlar patolojik veya normal olarak sınıflandırılıp hekim tanıları ile korelasyonuna bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 83 hastanın 44'ü (%53) erkek, 39'u (%47) kadındı. Yaş ortalaması 69.1 (37-90) olarak hesaplandı. Nöroloji hekiminin tanısı altın standart olarak alınıp triyaj, acil hekimi tanıları ve MMX inme değerleri ROC eğrisi analizi ile karşılaştırması yapıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Acil hekimi ile triyaj hekimini tanı oranları incelemesinde; acil hekiminin kesin ve muhtemel inme ön değerlendirmesi ile MMX sonuçları sırasıyla %100 ve %92.1, triyaj hekiminde ise sırasıyla %100 ve %96.4 uyumluluk saptandı.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda serebrovasküler hastalık şüphesi olan hastalarda triyaj panel kiti ile yapılan değerlendirme sonrasında MMX değerlerinin yüksek bulunması durumunda hastanın inme olasılığının yüksek olduğu gösterilmekle beraber spesifikite değerlendirmesi için daha fazla vakayla yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: İnme, biyolojik belirteç

Geliş tarihi: 20.04.2009

Kabul tarihi: 23.07.2009

ABSTRACT

Objective: Cerebrovascular diseases have a high rate in emergency services. We investigated the value of MMX in plasma for early diagnosis among the patients with suspected cerebrovascular disease and the correlation between the emergency, triage and neurology physician diagnoses.

Material and Methods: It is a prospective study carried out with 83 patients. Pre-prepared forms were filled with the data about the patients. Samples of 1cc venous blood were measured for MMX and the results classified as normal or pathologic. The correlation between the results and physician diagnosis was investigated.

Results: 44 (53%) of 83 patients were male, 39 (47%) were female. The average age was 69.1 (37-90) years. Neurology physician diagnosis, accepted as the gold standard, was compared with the triage, emergency physician diagnosis and MMX results by ROC curve analysis, and the difference was not significant ($p>0.05$). When the diagnoses of the emergency physician were compared with the MMX results, the compatibility for definite and probable strokes were 100% and 92.1%. The rates for triage physician were 100% and 96.4%.

Conclusion: As a result of this study we can say that the stroke probability is high if MMX is high in patients with suspected cerebrovascular disease, but more studies with large population groups are needed for specificity assessment.

Key Words: Stroke, biological marker

Received: 20.04.2009

Accepted: 23.07.2009

Giriş

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) acil servislere başvuran nörolojik hastalıkların büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır. İskemik SVH'da etkin reperfüzyonun sağlanmasında şikayetlerin başlamasından sonra geçen süre büyük önem taşımaktadır. İnme şüphesi olan hastalarda bunun önündeki en büyük engel bu hastaların klinik muayene ve tanısal testlerinin hızlı olarak sağlanamamasıdır (1, 2). Acil servislere SVH tanısı fizik muayene, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile birlikte metabolik nedenlerin dışlanması

için koagülasyon parametreleri, karaciğer, böbrek, elektrolitler ve kan şekeri gibi biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi sonrası konulmaktadır (3). Ancak görüntüleme yöntemlerinin bütün hastanelerde bulunmaması, erken dönem iskemik inmelerde tomografilerin duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması veya minör inmelerde bulgu vermemesi hastaların erken tanı ve tedavisinde gecikmelere neden olmaktadır (4). Günümüzde bilgisayarlı tomografi ile anjiyografi veya CT veya magnetik rezonans ile perfüzyon görüntülemeleri 30 dakikada gerçekleştirilebilmekte ve iskemik inmelerin erken döneminde teorik olarak tanı konulabilmek-

tedir (5). Fakat bu görüntüleme yöntemleri deneyimli ekip ve teknik donanım gerektirdiğinden ve birçok hastanede olmadığından ülkemizde pratik anlamda uygulanamamaktadır.

Serebral iskemide birçok biyokimyasal parametre literatürde incelenmiş olmakla beraber beyin birçok farklı cevap oluşturabilmektedir. Bunun nedeni beyin hücrelerinin heterojenitesinin, iskemiyeye toleranslarının ve beyindeki dağılım alanlarının farklılığı, iskemik kaskadın karmaşıklığı ve kan-beyin bariyerinin varlığından kaynaklanmaktadır. İnme hastalarında inflamatuvar belirteçler, glial aktivasyon ve nöronal hücre hasarını gösteren kandaki belirteçlerle ilgili olarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır, fakat hiçbir çalışmada bu belirteçler tek başına tanı koyma anlamında klinik olarak anlamlı bulunmamıştır (6-11). Bu zorluğu yenmenin bir yolu olarak birçok belirtecin beraber ve ortak bir değerlendirmeye alınması ile aşılabileceği söylenmiştir (12,13).

Triyaj panel kiti 2005 yılından bu yana Avrupa ülkelerinde inme tanısında destek amaçlı olarak kullanılmakta iken Amerika birleşik devletlerinde ise F.D.A tarafından ön başvuru kabul edilmiş olmasına rağmen rutin kullanıma girmemiştir (14). Triyaj panel kitinde S100 (beta), Brain natriüretik faktör, D-Dimer ve Matrix metalloproteinaz-9 değerlerine bakılmakta olup bunların hepsinin sonucu birleştirilmiş bir multi marker indeksi (MMX) şeklinde ifade edilmiştir. Triyaj panel kitine göre multi marker indeksi (MMX) <1.3 olanlarda inme olasılığı bulunmamakta, MMX 1.3 ile 5.9 arasında olanlarda inme açısından şüpheli yükseklik kabul edilmekte, MMX >5.9 olanlarda ise inme tanı koyduruculuğu yönünden anlamlı olarak yüksek kabul edilmektedir (14).

Literatür taramasında ülkemizde serebrovasküler hastalıkların tanısı için triyaj panel kiti ile yapılmış bir çalışmaya ulaşamadık. Bu çalışma inme tanısında triyaj hekimi, acil hekimi ve MMX'in sensitivite ve spesifitesini belirlemek ve bunların klinik etkinliğini karşılaştırarak MMX'in erken tanıdaki yerini belirlemek amacıyla yapıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif klinik çalışma inme hastalığını düşündüren bulgularla 2006 yılı Nisan ve Mayıs aylarında acil servisimize başvuran 83 erişkin hasta ile yapıldı. Triyaj hekiminin muayenesinde inme şüphesi olarak yüz, kol veya bacakta güç kaybı, ani konuşma bozukluğu, tek veya çift gözde ani görme bozukluğu ve yürümesinde denge bozukluğu gelişenler çalışmaya dahil edildi. Subaraknoid kanaması olanlar, komadaki hastalar veya kan alımı uygun olmayan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Bu çalışmada belirtilen belirtiler ile acil servisimize başvuran hastalar öncelikle triyaj hekiminin değerlendirilip ön tanılar yazıldıktan sonra triyaj panel kiti ile hastaların inme risk klasifikasyonu yapıldı. Hastalar triyaj panel kitine göre multi marker indeksi <1.3 olanlarda inme olasılığı bulunmamakta, multi marker indeksi 1.3 ile 5.9 arasında olanlarda inme açısından şüpheli yükseklik kabul edilmekte, multi marker indeksi >5.9 olanlarda ise kesin inme tanısı konulmaktadır. Daha sonra acil hekiminin değerlendirilen hastaya inme açısından ön tanısı sorularak tanısı işaretlendi. Son olarak beyin tomografisi ve laboratuvar sonuçları ile beraber çalışmadan haberdar olmayan nöroloji hekimi tarafından son tanı netleştirilerek triyaj ve acil

hekimlerinin tanıları ve ayrıca hekim tanıları ile multi marker indeksinin korelasyonu araştırıldı.

Çalışmada kesin inme tanısı 24 saat sonra yapılan muayenede fokal nörolojik belirtilerin ve vasküler tıkanıklık veya intraserebral kanamaya bağlı olarak nörolojik bulguların devam etmesi durumunda konurken, geçici iskemik atak tanısı ise acil serviste nörolojik belirti ve bulguları düzelen veya acil serviste devam ederken nöroloji servisinde ilk 24 saatte pozitif nörolojik bulguların düzelmesi durumunda konuldu. İskemik inme tanılı hastalara taburculuk öncesi veya takip eden günlerde çekilen beyin tomografisi (BT) ile nörolojik tanı kesinleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 44'ü (%53) erkek 39'u (%47) kadındı. Yaş ortalaması 69.1 (37-90) olarak hesaplandı. Acile başvuran hastaların ortalama başvuru süresi 13,4 saat en kısa başvuru süresi 2 saat en uzun başvuru süresi ise 24,3 saat olarak bulundu. Hastaların %86.7'sinin kanları ilk 24 saat içerisinde alınırken %13.3'ünden ise 24 saatten sonra başvuru esnasında alınmıştır.

Triyaj hekiminin ön değerlendirmesi ile MMX sonuçları Tablo 1'de sunuldu. MMX sonuçları 1.3-5.9 ve >5.9 olan olgular istatistiksel açıdan daha uygun olacağı düşünülerek "patolojik" şeklinde birleştirilerek analiz edildi. Triyaj hekiminin kesin ve muhtemel inme ön değerlendirmesi ile MMX sonuçları sırasıyla %100 ve %96.4 uyumluluk gösterdi.

Acil hekimin değerlendirmesi ile MMX sonuçları Tablo 2'de listelendi. Acil hekiminin kesin ve muhtemel inme ön değerlendirmesi ile MMX sonuçları sırasıyla %100 ve %92.1 uyumluluk gösterdi.

Nöroloji hekiminin kesin inme tanısı ile MMX sonuçlarının ilişkisi Şekil 1'de sunuldu. Nöroloji hekimi BT ve laboratuvar sonuçları ile değerlendirdiği 83 hastanın 74 üne iskemik inme tanısı koyarken, bunlardan 12 si sonradan transiskemik grubu

Tablo 1. Triyaj hekimi ile mmx inme tanı sonuçlarının ilişkisi

Triyaj hekiminin tanısı	MMX		Toplam
	>1.3 (patolojik)	<1.3 (normal)	
Kesin	24 (%100)	0 (%0)	24 (%100)
Muhtemel	54 (%96.4)	2 (%3.6)	56 (%100)
Değil	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3 (%100)
Toplam	80 (%96.4)	3 (%3.6)	83 (%100)

Tablo 2. Acil hekimi ile mmx inme tanı sonuçlarının ilişkisi

Triyaj hekiminin tanısı	MMX		Toplam
	>1.3 (patolojik)	<1.3 (normal)	
Kesin inme sayısı (%)	45 (%100)	0 (%0)	24 (%100)
Muhtemel inme sayısı (%)	35 (%92.1)	3 (%7.9)	56 (%100)
Toplam vaka sayısı	80 (%96.4)	3 (%3.6)	(%100)

na alındı. 5 hastada intrakranial kanama, 3 hastada metabolik neden bulunurken, 1 hasta ise normal olarak değerlendirildi ve organik bir sebep bulunamadı. Nöroloji hekiminin kesin inme olarak değerlendirdiği toplam 79 hastanın (62'sinde serebral infarkt, 5'inde intrakranial kanama, 12'sinde transiskemik atak) 77'sinde MMX patolojik aralıkta transiskemik atak tanısı konan 2 hastada ise normal aralıkta bulundu. İnme düşünülmeyen 4 hastanın ise 3'ünde MMX'in patolojik aralıkta 1 hastada ise normal olarak bulundu.

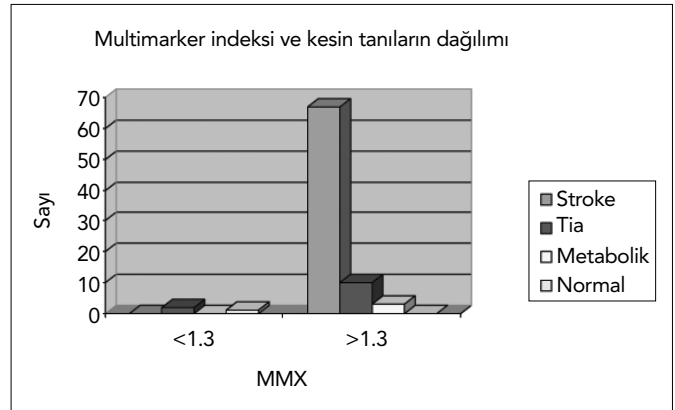
ROC eğrisi analizi ile nöroloji hekiminin tanısı altın standart olarak alınarak triyaj, acil hekimi ve MMX inme tanılarının karşılaştırması yapıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). ROC analizi sonucunda sensitivite ve spesifiteleri hesaplandı (Şekil 2). Nöroloji hekimince inme tanısı konulan 79 hastanın MMX açısından incelendiğinde 77 hastada yüksek 2 hastada ise normal bulunmuş olup %97.5 sensitivite tespit edilirken testin spesifitesi %25 olarak bulunmuştur. Acil hekiminin yaptığı tanılamada muhtemel ve kesin olanlar inme grubu içerisinde değerlendirildiğinde sensitivitesi %95.5, spesifitesi ise %0 olarak bulunurken, triyaj hekiminin yaptığı tanılamada sensitivitesi %96.1, spesifitesi ise %0 olarak bulunmuştur.

Bu tanıları arasında nöroloji hekiminin tanısı altın standart kabul edildiğinde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

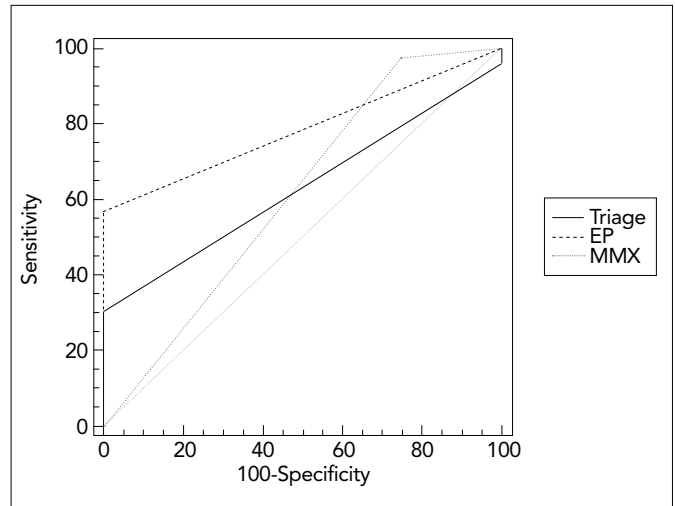
Tartışma

Tıp alanındaki gelişmelere rağmen Amerika Birleşik Devletlerinde hala yılda ortalama 700000 kişide inmeye bağlı olarak ölüm veya uzun süreli bakım gerektiren, özellikle motor kayıpların ön planda olduğu klinik durumlarla karşılaşılmaktadır (15). Türkiye geneli için bilinen bir istatistik olmamasına rağmen Ege üniversitesinde 1991-1995 yılları arasında inme tanısı alan 2000 hasta tedavi edilmiştir (16). Demografik yönden incelendiğinde çalışmamıza alınan hastaların 44'ü (%53) erkek 39'u (%47) bayan, yaş ortalaması 69.08 ± 9.35 yıl olup Kumral ve ark.'larının (62.3 ± 12 yıl) ve Amerikada Laskowitz ve arkadaşlarının (60 ± 16.7 yıl) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermektedir. Yine cinsiyet yönünden incelendiğinde kadın erkek yüzdeleri uyumlu bulunmuştur. Kumral ve ark. çalışmasında erkek oranı %55.6, kadın oranı ise %44.4 iken Laskowitz ve ark. çalışmasında bu oran erkekler için %53, kadınların ise %47 idi (1, 16).

Günümüzde iskemik inme şüphesi olanlarda erken tanı sonrası ilk 3 saatte doku plazminojen aktivatörü uygulamasının hastaların mortalitesinin azaltılmasında ve yaşam kalitesine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir. A.B.D'de iskemik inme tanısı konan hastaların ancak %2-6'sına t-PA uygulanabilmektedir (17). İnme tanısı fizik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile konulmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin iskemik inmelerin erken döneminde özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olmasından ve birçok sağlık merkezinde bulunmamasından dolayı tanıda gecikmelere, tanıların atlanmasına ve erken tedavi fırsatının kaçırılmasına neden olmaktadır. Bu nedenle kan yoluyla hem inme tanısı koymak hem de inmeyi taklit edecek hastalıkların dışlanması için çeşitli belirteçler incelenmiştir. İnme tanısı için kanda inflamatuvar belirteçler (C reaktif protein), glial aktivasyonu ve nöronal hasarı gösteren birçok parametreye bakılmış olmasına rağmen bunların hiçbi-



Şekil 1. Nöroloji hekiminin tanısı ile MMX'in dağılımı



Şekil 2. ROC eğrisi analizi ile nöroloji hekiminin tanısı altın standart olarak alınarak triyaj, acil hekimi ve MMX ile strok tanılarının karşılaştırması (EP:r=0.785, Triage:r=0.651, MMX=0.612)

rinin tek başına tanı koyduruculuğu yönünden belirleyici olmadığı görülmüştür (1). Yapılan bir çalışmada S-100B (astrosit aktivasyonu sonucunda ortaya çıkmaktadır) B-tipi nörotropik büyüme faktörü, von Willebrand faktörü, matris metalloproteinaz-9 ve monosit kemotaktik faktörler gibi çeşitli belirteçlere bakılmış olup bu 5 parametreden en az 3'ünün pozitif cut off değerine sahip olduğu durumlarda inme için spesifite ve sensitivite değerleri %93 ve %92 olarak bulunmuştur (18). Yaptığımız çalışmada MMX'in sensitivitesi %97.5 oranında tespit edilirken testin spesifitesi %25 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki spesifitenin düşük olması spesifitenin değerlendirildiği test için vaka sayısının az olması ile açıklanabilir.

Acil hekiminin yaptığı tanılamada muhtemel ve kesin olanlar inme grubu içerisinde değerlendirildiğinde sensitivitesi %95.5, spesifitesi ise %0 olarak bulunurken, triyaj hekiminin yaptığı tanılamada sensitivite %96.1, spesifite ise %0 olarak bulundu. Rashmi ve ark. yaptıkları bir çalışmada acil servise başvuran hastalarda acil hekimi ve nöroloji hekiminin tanıların karşılaştırıldığı bir çalışmada 446 hasta incelemesi sonrasında acil hekimi ile nöroloji hekiminin tanıları arasında %95 uyumluluk

bulunmuşken, kanamalı hastalarda sensitivite %100, iskemik olanlarda ise %98.6 olarak bulunmuştur. Morgenstern ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise 13015 hasta değerlendirilmiş olup acil hekiminin inme tanılmasındaki sensitivitesi %91.5 olarak bulunmuştur. Laskowitz ve arkadaşlarının yaptıkları 1146 hastanın dahil edildiği çalışmada alanda değerlendiren kişi ile tanıyı kesinleştiren hekim tanıları arasındaki uyumluluğa bakılmış olup tanıları arasında %83 uyumluluk bulunmuştur (1, 19, 20). Bu sonuçlar bize acil ve triyaj hekimlerinin inme tanısını tespit etmede nöroloji hekimlerinin tanılarına yaklaştığını göstermektedir. İnme tanısı almayan sadece dört hastanın olması spesifikite düşük olmasının temel nedeni olarak değerlendirilebilir.

MMX'in sensitivite ve spesifikite değerlendirmesi için Rouanet ve ark. yaptıkları çalışmada transiskemik atak olan hastaları inme grubu içerisinde değerlendirdikleri zaman MMX'in tanılamadaki sensitivitesi yaklaşık %94 ve spesifikitesi (~%24) olarak bulunmuştur (21). Aynı çalışmada MMX'in patolojik olduğu durumlarda inme olasılığı >%50'lerden fazla bulunmuştur. Laskowitz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bütün inmeli hastaların tanılmasında MMX'in sensitivitesi %90 spesifikitesi ise %45 olarak bulunurken, hemorajik olanlarda sensitivite %88, spesifikite ise %38, iskemik olanlarda ise sensitivite %91, spesifikite %45 olarak bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızda da MMX'in patolojik aralıkta olduğu 80 hastanın 77'sinde inme tespit edilirken hemorajik inmesi olan 5 hastanın ise hepsinde MMX'i yüksek bulundu. MMX'in normal aralıkta (<1.3) olduğu durumlarda ise Rouanet ve ark. %80 oranında inmeyi dışlayarak transiskemik atak, metabolik veya inme taklidi yapan hastalıkları tespit etmişler. Bizim çalışmamızda ise transiskemik atak tanısı alan 12 hastanın sadece %16.6'sında MMX değerleri normal aralıkta bulunurken, MMX değeri normal aralıkta olan 3 hastanın ise 2'sinde inme tespit edildi. Vaka sayısının az olması bu karşılaştırmanın önemini ortadan kaldırmaktadır.

Sonuç olarak ülkemizde sıklıkla karşılaşılan serebrovasküler hastalıkların tanısı için birçok sağlık merkezinde görüntüleme yöntemlerinin ve teknik ekibin yetersiz olması nedeniyle serebrovasküler hastalık şüphesi olan hastaların tanısında triyaj inme panel kitisi ile yapılan değerlendirme sonrasında MMX'in patolojik olması durumunda hastanın inme olasılığının yüksek olduğu söylenebilir. Bununla beraber bu testin tanısının bir parçası olarak rutin kullanımda etkinliğinin anlamlı olması ve özellikle spesifikite değerlendirmesi için daha geniş popülasyonla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Laskowitz Daniel T, Kasner Scott E, Saver Jeffrey, Rimmel Kerri S, Jauch Edward C. Clinical Usefulness of a Biomarker-Based Diagnostic Test for Acute Stroke: The Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) Study. *Stroke* 2009;40:77-85.
- Johnston F, Wardlaw J, Dennis MS, Lewis S, Nimmo G, Lindley RI et al. Delays in stroke referrals. *Lancet* 1999;354:47-8.
- Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A et al. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Working Group and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:1655-711.
- Lindsay KW, Bone I. *Neurology Neurosurgery Illustrated* 3rd ed. Churchill Livingstone 2004;150-85.
- Fiebach JB, Schellinger PD, Jansen O, Meyer M, Wilde P, Bender J et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2206-10.
- Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci* 1994;122:135-9.
- Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia: experimental bases and therapeutic perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:503-13.
- Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauer F, Daffertshofer M et al. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997;148:101-5.
- Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100b and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000;31:2670-7.
- Cunningham RT, Watt M, Winder J, McKinstry S, Lawson JT, Johnston CF et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996;26:298-303.
- 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.
- Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004;35:57-63.
- Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003;49:1733-9.
- Laino Charlene. Researchers Race to Develop Biomarker Panel for Early Stroke Diagnosis. *Neurology Today* 2006;6:4-6.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:69-171.
- Kumral E, Ozkaya B, Sagduyu A, Sirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: a hospital-based study in the Aegean region, Izmir, Turkey. Analysis of 2,000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:278-88.
- Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, Furlan AJ, Abou-Chebl A, Nadzam DM. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2004;61:346-50.
- Montaner J. stroke biomarkers: can they help us to guide stroke thrombolysis? *Drug News&perspectives* 2006;19:523-32.
- Rashmi U. Kothari, Thomas Brott, Joseph P. Broderick, Cathy A. Hamilton. Accuracy in the Diagnosis of Stroke. *Stroke* 1995;26:2238-41.
- Morgenstern LB, Lisabeth LD, Mecozzi AC, Smith MA, Longwell PJ, McFarling DA, et al. A population-based study of acute stroke and TIA diagnosis. *Neurology* 2004;62:895-900.
- Sibon I, Rouanet F, Meissner W, Orgogozo JM. Use of the Triage Panel in a neurologic emergency service. *Am J Emerg Med* 2009;27:558-62.