

CK-MB aktivite ölçümünde yalancı pozitifliğin değerlendirilmesi (*)

Yavuz YALÇIN (**), Hale ARAL (***), Aytekin OĞUZ (****), Güvenç GÜVENEN (*****)

SUMMARY

Interpretation of falsely positive diagnosis in CK-MB Activity assay

CK isoenzymes provide more specific information about injured tissue because of their tissue distribution. CK-linked immunoglobulins are recognized as macro CK because of their large molecular size. Clinical importance of macro CK lies in its potential to create confusion during the investigation of possible myocardial injury. Although the better approach is to measure CK-MB mass by using immunometric assay with monoclonal antibodies for the M or B subunit, CK-MB mass method is also not free of interference with CK-BB, CK-MM, mitochondrial and macro CK. In this report, since we determined false positivity in two cases that applied to our department, we aimed to reveal particular points that will be taken into consideration in connection with interpretation of CK-MB activity assay.

Key words: Creatine kinase, CK isoenzymes, macro CK, CK-MB

Anahtar kelimeler: Kreatin kinaz, CK izoenzimleri, makro CK, CK-MB

Kalp kası dışında diğer nedenlere bağlı CK-MB yüksekliği seyrek olmayarak karşılaşılan bir durumdur. CK ile bağlı bulunan immün globulinlerin oluşturduğu yapılar, büyük molekül ağırlıkları nedeniyle makro CK olarak bilinirler; gastrointestinal hastalıklar, adenom veya karsinom, miyokardiyal ve vasküler hastalıklar ve diğer yaşamı tehdit eden mortalite oranı yüksek durumlarla ilişkilendirilir⁽¹⁾.

OLGULAR

Olgu 1: 68 yaşında erkek hasta, 23.07.2002 tarihinde SSK Yalova Hastanesi'nde hipertansiyon nedeniyle tetkik edilirken kardiyak bir şikayeti olmamasına rağmen istenilen CK ve CK-

MB değerlerinde yükseklik saptanması üzerine SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Dahiliye Polikliniği'ne başvurdu. Özgeçmişinde 3 ay önce tespit edilen hipertansiyon tanısı mevcuttu. Sigara hiç kullanmamış ve hipertansiyon için 3 aydır lisinopril 20 mg/gün kullanıyordu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Alınan kan örneğinin incelenmesiyle elde edilen değerler (SGOT 22 U/L, total CK 377 U/L, CK-MB 449 U/L) klinik ve EKG ile uyumsuz bulundu. Troponin I, negatif olarak saptandı. 13.11.2003 tarihinde alınan kan örneğinde bulunan total CK düzeyi ve elektroforez ile elde edilen izoenzim değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Olgu 2: 65 yaşında erkek hasta, 12.02.2003 tarihinde bilinç kaybı nedeniyle SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Acil Polikliniği'ne başvurdu. Acilde yapılan tetkiklerde kan şekeri düşük, CK ve CK-MB değerleri yüksek saptandı. Bilinç kaybının insülin dozunun fazla yapılmasına bağlı hipoglisemi nedeniyle olduğu tespit edildi. Özgeçmişinde 20 sene önce tespit edilen tip 2 diabetes mellitus tanısı mevcuttu. 20 paket/yıl sigara kullanıyordu. Asetilsalisilik asit 300 mg/gün ve insülin kullanıyordu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Alınan kan örneğinin incelenmesiyle elde edilen değerler (SGOT 33 U/L, total CK 470 U/L, CK-MB 824 U/L) klinik ve EKG ile uyumsuz bulundu. Troponin I, negatif olarak saptandı. 13.11.2003 tarihinde alınan kan örneğinde bulunan total CK düzeyi ve elektroforez ile elde edilen izoenzim değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Birinci olgu, hipertansiyon nedeniyle tetkike alınan ve rutin kapsamlı tetkikte CK yüksekliği ve takiben CK-MB yüksekliği tesbit edilerek hastanemize sevk edilmiş olup, ikinci olguda ise bilinç bulanıklığı ile acile başvurduğunda diyabetik olması sebebiyle sessiz miyokard infarktüsü olabileceği düşünülerek CK istenmiş ve değerinin yüksek bulunması nedeniyle kliniğimize refere edilmiştir. Olgularımızda CK ve CK-MB düzeyindeki yüksekliğin klinik ve EKG ile uyumlu olmaması, CK-MB aktivite ölçümünün total CK aktivitesini aşacak düzeyde yüksek bulunması, Troponin-I değerinin normal olması ve takiplerinde CK ve CK-MB değerlerinde deği-

Bu çalışma 26-30 Eylül 2003 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 5. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur*; SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 2. İç Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.**; Şefi Prof. Dr.****; SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı Uz. Dr.***; Şefi Dr.*****

Tablo 1. 13.11.2003 tarihli kan örneklerinde kreatin kinaz ve izoenzim değerleri.

	Olgu I	Olgu II	Referans aralığı
CK, total aktivite (U/L)	508	243	<174
CK-MM (U/L)	102	74	>% 94 total CK aktivitesi
CK-MB (U/L)	6.0	1.0	<24
CK-BB (U/L)	1.0	1.0	<% 1 total CK aktivitesi
Makro-CK (U/L)	400	168	<% 1 total CK aktivitesi

şiklik olmaması (tepe değerlerin gözlenmemesi) bu yüksekliğin kardiyak kökenli olmadığını düşündürmüştür. Birinci olguda CK-MB mass ölçüm sonucu (MEIA, microparticle enzim immunoassay yöntemi ile Abbott IMx analizöründe) elde edilen değer 2.60 mg/L'dir ve referans aralığı (0-5.0 mg/L) içinde bulunmuştur. Bu sonuç CK-MB yüksekliğinin, CK-BB, makro veya mitokondriyel CK izoformları ve olası diğer interferans yapan moleküller nedeniyle olduğunu göstermektedir. İkinci olguda ise CK-MB aktivite ölçümü yöntemiyle kendi normalinin 30 katı yüksekliğinde değer elde edilmesi, buna karşılık CK-MB mass ölçümünde (8.40 mg/L) normalinin (0-5.0 mg/L) sadece 2 katı kadar yüksekliğinde değer elde edilmesi, bu olguda CK-BB, makro veya mitokondriyel CK enzim aktivitesinin yansısı CK-MB'nin izoformlarında yükseklik veya interferansa neden olan diğer maddelerin varlığını da göstermektedir.

CK-MB aktivite ölçümünde sıklıkla kullanılan immünoinhibisyon yönteminde ölçülen aktivite, CK-BB ve CK-MB'ye ait B altbirimi, makro CK veya mitokondriyel CK enzim aktivitesini kapsamaktadır. Burada kullanılan yöntemin prensibi gereği, normalde serumda bulunmayan ya da eser miktarlarda bulunabilen CK-BB izomeri ihmal edilmektedir. Ancak, CK-BB aktivitesinin artış gösterdiği patolojik durumlarda (prostat, küçük hücreli akciğer, meme, over, kalın bağırsak, mide gibi çeşitli organ kanserleri) CK-MB aktivitesi hatalı olarak yüksek bulunabilmektedir (2-5).

İmmünometrik yonteme dayanan CK-MB mass ölçümü, CK-MB izoenzim aktivitesinin total CK'dan yüksek olduğu durumlarda daha güvenilir bulunmaktadır. Bu yöntem aktivite ölçümüne dayanan yonteme göre daha iyi analitik performansla sahip olup, referans aralığının üst sınırını aştığı durumları daha erken yansıtılmaktadır (6). Hemoliz, lipemi, sarılıklı serum vb. interferanslardan etkilenme daha az orandadır. Troponinlerin bakılmadığı koşullarda kullanım alanı da gittikçe genişle-

mektedir (7).

Olgularımızda CK-MB aktivite ölçümünde yalancı yüksekliğe neden olan makromolekülleri kısmen ayırdedebilmek amacıyla elektroforetik yöntemden yararlanıldı. Her iki olguda da makro CK yüksekliği tespit edildi. Makro CK varlığında, (özellikle 2. olguda gözleendiği üzere) CK mass ölçümünün de (immünolojik yöntem oluşuyla) interferansa açık olabileceği, elektroforetik yöntemle gerçeğe daha yakın veriler elde edileceği görüldü.

Strobel ve ark., prostat kanserli bir olguda immünoinhibisyon yönteminin kullanıldığı CK-MB aktivite ölçümlerinde gözlenen yüksekliğin makro CK kaynaklı olduğunu (8), Gragen ve ark. benzer yüksekliğin ülseratif kolitli bir olguda makro CK kaynaklı, prostat kanserli bir olguda CK-BB kaynaklı olduğunu göstermiştir (9). Ito ve ark., osteopetrosisli bir olguda benzer yüksekliğin CK-BB kaynaklı olduğunu göstermiştir (10). Wang ve ark.'nın yayınladığı bir çalışmada ise, benzer yüksekliğin, küçük hücreli akciğer kanseri olarak bilinen olguda, CK-BB ve CK-MB kaynaklı olduğunu belirtmiştir (11). İlkini yaklaşık 17 aydır, ikincisini yaklaşık 10 aydır izlediğimiz olgularımızda, bu süre içerisinde aralıklı yapılan CK-MB aktivite ölçümlerinde gözlenen yükseklik devam etmiştir. Her iki olgunun öyküsünde ve fizik muayanesinde kronik bir hastalık ve habaset yönünde semptom ve bulgu mevcut değildi; hemogram, AST, ALT, üre, kreatininin ve eritrosit sedimentasyon değerleri referans aralıkları içerisinde bulundu. Tiroid fonksiyon testleri ve PSA değerleri de normal sınırlar içerisindeydi. PA akciğer grafi, abdominal ultrasonografi, toraks ve abdomen BT'de patolojik bulgu tespit edilmedi. Çalışmamızda her iki olguda da CK-MB aktivite ölçümünün total CK aktivitesini aşacak düzeydeki yüksekliğin makro CK kaynaklı olduğu, yöntemden kaynaklandığı anlaşıldı. Özellikle iskemik yonden klinik prezentasyon ve elektrokardiyografi olarak tanısal olmayan olarak kabul edilen olgularda kardiyak hasar yönünden özgüllüğü sınırlı olan bir yöntemin direkt tanı kriteri olarak algılanması yanlış değerlendirmelere neden olmaktadır.

Sonuç olarak bu iki olgu, CK ve CK-MB uzun süreli yüksekliğinin, kullanılan laboratuvar yöntemi ile ilgili olabileceğini ve bu hastaların araştırılması sırasında CK izoenzim elektroforezinin yararlı olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. **Burtis CA, Ashwood EA:** Tietz textbook of clinical chemistry. 3rd edition. WB Saunders Company, Philadelphia, p.657-666, 1999.
2. **Kaplan LA:** Clinical Chemistry. 4th edition. Mosby, Missouri, 575-579, 2003.
3. **Payne M, Hickman PE:** Creatine kinase isoenzymes. Methods of analysis to accompany clinical chemistry: theory, analysis, correlation. 4th edition. Elsevier Science, Inc. CD-Rom 2002.
4. **Würzburg U et al:** Klin Wochenschr, 54:357, 1976.
5. **Friedman RB, Young DS:** Effects of disease on clinical laboratory tests. 3rd edition. AACC press, Washington 146-147, 1997.
6. **Delange JR, De Mol AM, De Buyzere ML et al:** Mass concentration and activity concentration of creatine kinase isoenzyme MB compared in serum after acute myocardial infarction. Clin Chem 36:149-153, 1989.
7. **Apple FS, Murakami M, Panteghini P et al:** International survey on the use of cardiac markers, Clin Chem 47(3):587-588, 2001.
8. **Strobel ES, Fritschka E, Schimke E et al:** Differential diagnosis macro CK type 1 in thoracic pain syndrome. Med Klin (Munich) 98:583-586, 2003.
9. **Z'Graggen WJ, Wehrli C, Gautschi K et al:** Differential diagnostic considerations in CK-MB level increase. Schweiz Rundsch Med Prax 89:1864-1867, 2000.
10. **Ito K, Komiyama Y, Mitani K:** A case of osteopetrosis with an abnormal CK-MB/T-CK ratio. Rinsho Byori 45:1197-2000, 1997.
11. **Wang HC, Lu JY, Ting YM:** Elevated serum CK-MB and CK-BB isoenzymes in a patient with small cell lung cancer: a case report. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 55:270-273, 1995.