

Kreatin Kinaz-MB Total Kreatin Kinazdan Yüksek Olabilir Mi? Bir Olgu Sunusu

Uz. Dr. Zehra GÖLBAŞI, Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU, Dr. Murat SAKALLI,
Uz. Dr. Deniz KAYA, Uz. Dr. Candan ÖZEN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Klinikte akut miyokard infarktüsü tanısında CK-MB aktivitesi ölçümünde en sık kullanılan yöntemlerden biri olan immünoinhibisyon yöntemi CK-MB'ye spesifik değildir. Bu yöntemle bazı malign ve benign durumlarda karışıklık oluşabilir. Bu olgu bildirisinde CK-MB aktivitesinin total CK aktivitesinden yüksek bulunduğu küçük hücreli akciğer kanseri olan bir hasta sunuldu. İmmünoinhibisyon yöntemi ile ölçülen yüksek CK-MB aktivitesinin gerçekte BB aktivitesine bağlı olan yanlış bir yükselme olduğu kabul edildi. Sonuç olarak akut miyokard infarktüsü şüphesinde immünoinhibisyon yöntemi ile ölçülen CK-MB aktivitesinin, özellikle CK-BB aktivitesini yükseltebilecek hastalıkların varlığında, yanıtıcı olabileceği bu nedenle bu durumlarda CK-MB'ye spesifik yöntemlerin kullanılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: İmmünoinhibisyon, kreatin kinaz, malignite,

CK-MB'nin serumda artması ve total CK'nın %3-6'sından daha fazla bulunması akut miyokard infarktüsü tanısı açısından duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir incelemedir (1). Ancak kullanılan ölçüm yöntemi CK-MB'ye yeterince spesifik değilse CK-BB izoenzimini artıran durumların varlığında hatalı akut miyokard infarktüsü tanısına yol açabilir.

OLGU BİLDİRİSİ

45 yaşında erkek hasta (YG) 10 gün önce başlayan göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvurdu. Önce göğüste başlayan ve batıcı özellikte olan ağrı, daha sonra sırta ve sol kola yayılım gösteriyor, 10 gün boyunca hiç geçmiyor ve son 2 günde artış gösteriyordu. Göğüs ağrısının değerlendirilmesi amacıyla kardiyoloji kliniğine yatırılan hastanın fizik muayenesinde KB: 100/70 mmHg, nabız: 109/dk, solunum sayısı: 28/dk, ateş: 37° C bulundu. Kardiyovasküler sistem muayenesinde takikardi ve sağ akciğer alanlarında yaygın ronküs dışında diğer sistem bulguları normal olarak değerlendirildi. Hastanın öyküsünde, yaklaşık 2 ay önce yapılan koroner anjiyografide sol ön inen dalda (LAD) 2. septal

daldan sonra tam tıkanıklık ve apikal anevrizma olduğu ve başarısız bir PTCA girişimi bulunduğu öğrenildi. Çekilen EKG'sinde V1-3'de QS saptandı (şekil 1). Yattığı süre içinde EKG'de ST-T progresyonu olmadı. Hastanın göğüs ağrısının eski ağrısına benzemediği, hareketle ilgisi olmadığı, belli vücut pozisyonlarında ağrıda değişiklik olmadığı öğrenildi. Total CK değeri normal sınırlarda, CK-MB ise normalden yüksek bulundu. Ayrıca aminotransferazlarda hafif yükseklik ve laktik dehidrogenazda artma eğilimi saptandı. Troponin T (-) bulunurken, CK ve CK-MB değerleri günlük izlemlerinde sırasıyla 1. gün 123/180 U/L ve 128/202 U/L, 2. gün 134/210 U/L, 3. gün 142/210 U/L, 6. ve 7. günlerde yükseklik devam ederek 160/240 UI/L ve 138/216 U/L bulundu (laboratuvar normalleri sırasıyla 38-174 U/L, 0-25 U/L).

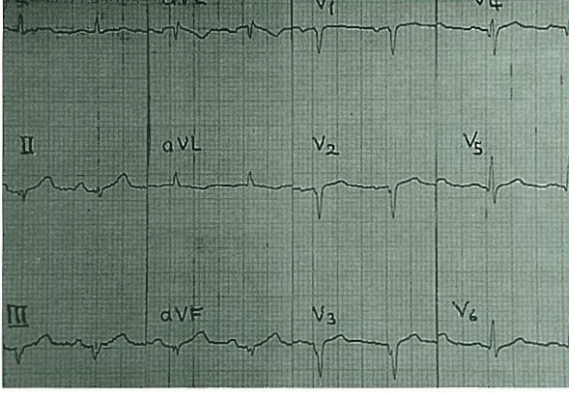
İzlem sırasında göğüs ağrısının şiddetlenmesi ve sol kola yayılması nedeniyle çekilen EKG'de farklılık bulunmazken, çekilen akciğer grafisinde sol hilusta 6x3,5 cm boyutlarında kitle saptanan hastanın toraks bilgisayarlı tomografisi bu kitlenin akciğer parankim kaynaklı olduğunu ve mediastende çok sayıda lenfadenopatinin varlığını gösterdi (şekil 2 a ve b). Yapılan diğer incelemelerde karaciğerde yaygın metastaz ve servikal vertebra düzeyinde kemik metastazı saptandı. Patolojik tanısı; küçük hücreli akciğer kanseri olan hastanın tedavisi tıbbi onkoloji ve radyoterapi işbirliğiyle düzenlendi.

TARTIŞMA

Kreatin kinaz dimerik yapıda bir moleküldür ve MM, BB ve MB olmak üzere en az üç izoenzim kombinasyonu şeklinde bulunmaktadır (2). M monomeri başlıca kaslarda, B monomeri ise ağırlıklı olarak beyinde bulunmaktadır. CK-MM sağlıklı insan serumunda bulunan başlıca izoenzimdir, CK-MB 0,005 IU/ml'den daha az bulunurken, CK-BB serumda saptanamaz düzeydedir. CK-MB'nin serumda artması ve total CK'nın %3-6'sından daha fazla bulunması akut miyokard infarktüsü tanısı açısından duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir incelemedir (1).

CK-MB ölçümünde başlıca dört yöntem kullanılmaktadır; agar jel elektroforez, iyon "exchange" kromatografi, immünokimyasal inhibisyon ve immünoassay (2). İmmünoinhibisyon, immünokimyasal yöntemlerden biridir ve daha kısa sürede sonuç vermesi,

Alındığı tarih: 22 Şubat, revizyon 11 Mayıs 1999
Yazışma adresi: Zehra Gölbaşı, Yuva Sok. No: 20/2 Küçüksesat, 06660, Ankara
Tlf: (0 312) 310 30 30 / 3635 Faks: (0 312) 310 34 60
E.posta: golbasiz@anh.gov.tr

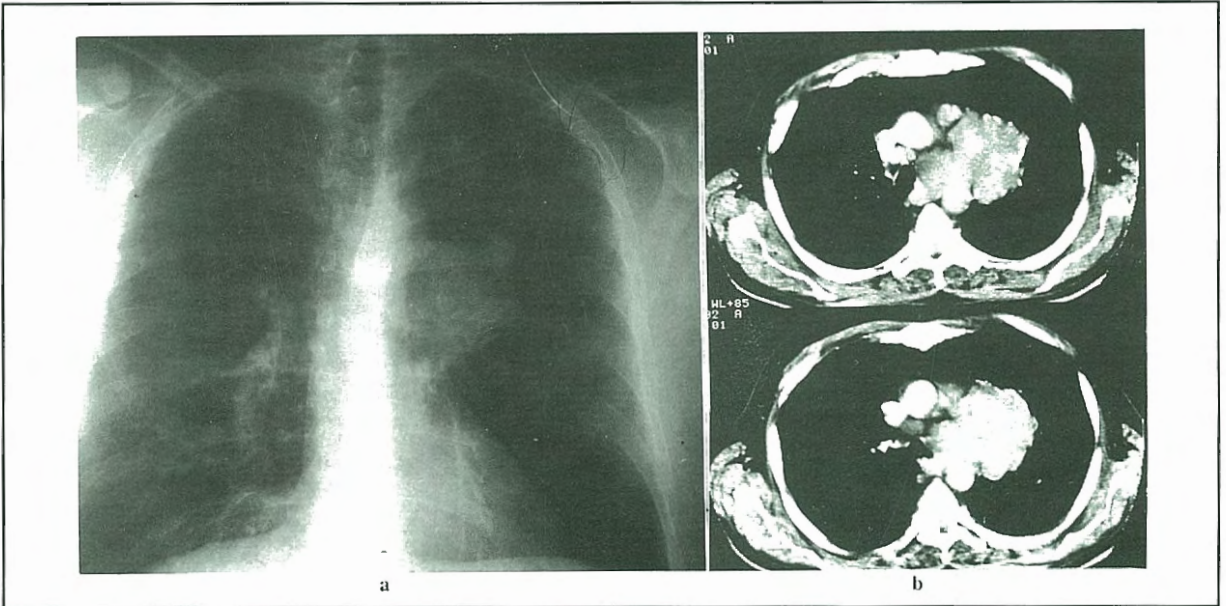


Şekil 1. Hastanın başvuru elektrokardiyogramında V1-3'de QS izlenmektedir. Yattığı süre içinde EKG'lerde ST-T progresyonu olmadı

daha az uzmanlık gerektirmesi nedeniyle günümüzde daha yaygın kullanılmaktadır. Bu yöntemde kreatin kinaz M subünitesine karşı geliştirilen antikorla önce M subünitesi presipite edilir, kalan B aktivitesi ölçülerek çıkan sonuç 2 ile çarpılır ve CK-MB aktivitesi elde edilir (3). M subüniti çöktürüldükten sonra kalan B aktivitesinin yalnız CK-MB'ye ait olduğu varsayılır ve normalde serumda ölçülemeyecek düzeyde olan CK-BB aktivitesi ihmal edilir. Oysa bazı malign ve benign hastalıklarda CK-BB aktivitesi yükselmekte ve bu da CK-MB'de yanlış yüksek sonuçlara yol açmaktadır (4).

Küçük hücreli akciğer kanserinde CK-BB artışı olduğu daha önce de bildirilmiş, hatta bazı araştırmacılar

tarafından bir biyomarker olarak sunulmuştur (5). Ayrıca akciğer kanserinde gerçek CK-MB yüksekliğinin görülebildiği az sayıda olgu bildirilmiştir (6). Sunulan hastada koroner arter hastalığı bulunmakla birlikte göğüs ağrısının angina özelliğinde olmaması, eski ağrıya benzememesi, izlem süresince EKG'de ST-T progresyonunun saptanmaması ve enzim yüksekliğinin seyri nedeniyle akut olay düşünülmemiştir. Hasta WHO'nun akut miyokard infarktüsü tanı kriterlerine de uymamaktadır (buna göre şu kriterlerden en az ikisinin bulunması gerekmektedir; göğüs ağrısının iskemik özellikte olması, seri olarak alınan EKG'lerde progresif değişikliklerin bulunması ve CK'nın normalin iki katına artması ve CK-MB'nin bunun %3-6'sına ulaşması ya da başlangıç değerinin iki katına ulaşması) (7). Hastanın ilginç bir özelliği total CK normal sınırlarda kalırken, CK-MB'nin yinelenen testlerin tümünde total CK'dan yüksek çıkmasıdır. Total CK'nın normal sınırlarda kalması, CK-MB'nin ise akut miyokard infarktüsünde beklenen progresyonu göstermemesi nonkardiyak kökeni düşündürmektedir. CK-MB'nin total CK'dan yüksek bulunması CK-MB'nin ölçüm yöntemi ile açıklanabilir. M fraksiyonu antikorla presipite edildikten sonra ölçülen B subüniti, CK-BB izoenzimi normal serumda ihmal edilebilir düzeyde olduğundan, yalnız CK-MB'ye ait düşünülmekte ve 2 ile çarpılmaktadır. Oysa hastada küçük hücreli akciğer kanseri nedeniyle artmış olan BB izoenzimi, ölçülen



Şekil 2. a-P-A akciğer grafisi: sol hiler bölgede kitle görünümü. b- Toraks bilgisayarlı tomografisinde sol hiler bölgede akciğere ait kitle ve multipl lenfadenopatiler.

Tablo 1. Kreatin kinaz-BB ve kreatin kinaz-MB'yi artıran durumlar

Kreatin kinaz-BB	Kreatin kinaz-MB
Maligniteler (mesane, meme, serviks, hematolojik, barsak, karaciğer, prostat, akciğer, uterus, testis), kafa travması, beyin cerrahisi ya da subaraknoid hemoraji sonrası, Reye sendromu, koroner by-pass operasyonu, kronik böbrek yetmezliği, hipotermi, yenidoğanda (özellikle perinatal beyin hasarı)	Travma (cerrahi ya da diğer) (totalin %5'inden az), aşırı egzersiz, miyopatik hastalıklar kalbin inflamatuvar hastalıkları, dolaşım yetmezliği ve şok, miyokard infarktüsü, subaraknoid hemoraji, hipotermi ve hipertermi, malign hipertermi, musküler distrofi, Reye sendromu, bazı enfeksiyonlar (özellikle kalp ve iskelet kası), zehirlenmeler, uzamış aritmiler, kronik böbrek yetmezliği

B subüniti düzeyinin yüksek çıkmasına ve bunun da 2 ile çarpılması bulunan değer (CK-MB) total CK'dan daha yüksek çıkmasına neden olmaktadır.

Total serum CK düzeyini artıran çeşitli nonkardiyak ve kardiyak durumlar vardır. Nonkardiyak nedenlerin çoğu iskelet kası hastalıkları ya da hasarı ile ilgilidir. Ayrıca CK-MB ince barsak, dil, diyafragma, uterus ve prostatda az miktarda da olsa bulunmaktadır (8). Özellikle profesyonel koşucularda zorlu egzersizle birlikte total CK ve CK-MB düzeylerinde artış görülebilmektedir. CK-MB'ye spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı immünoassay yöntemiyle aktivite ölçümlerine göre daha doğru sonuçlar alındığı belirtilmektedir. CK-MB kitle ölçümünün total CK aktivitesine oranının 2,5 ya da daha fazla olmasının iskelet kasından çok miyokardiyal hasarın göstergesi olduğu bildirilmektedir (9). Tablo 1'de CK-BB ve CK-MB'yi artıran durumlar verilmiştir. CK-MB immünoinhibisyon yöntemiyle ölçülüyorsa CK-BB'yi artıran durumlar yanlış pozitif sonuçlara yol açar. CK-MB immünoassay yöntemiyle ölçüldüğünde ise akut miyokard infarktüsü dışında CK-MB'yi artıran diğer nedenler yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I'nın akut miyokardiyal infarktüs tanısında kullanılacak güvenilir markerlar olduğu gösterilmiştir (10).

Sonuç olarak CK-MB ölçümünde kullanılan immünoinhibisyon yöntemi CK-MB'ye spesifik değildir ve CK-BB'nin artabildiği durumlarda CK-MB'nin

yanlış olarak yüksek bulunmasına ve hatalı akut miyokard infarktüsü tanısına neden olabilir (11). Bu nedenle beraberinde CK-BB'yi yükseltebilen hastalıkların varlığında CK-MB düzeyi immünoinhibisyon yöntemi ile ölçülüyorsa sonuç dikkatli değerlendirilmelidir. Bu durumlarda CK-MB'ye spesifik monoklonal antikorlarla ölçümün doğrulanması ya da kardiyak troponin T ve I gibi yeni markerların ölçümü uygun olur.

KAYNAKLAR

1. Lee TH, Goldman L: Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Int Med* 1986; 105: 221
2. Moss DW, Handerson AR, Kachmar JF: Enzymes. In: *Textbook of Clinical Chemistry*. Tietz NW (ed). 1986 WB Saunders Company Philadelphia, 678-89
3. Neumer D, Prellwitz W: Determination of creatine kinase isoenzyme MB activity in serum using immunological inhibition of creatine kinase M subunit activity: activity kinetics and diagnostic significance in myocardial infarction. *Clin Chem Acta* 1976; 73: 445-51
4. Roguljic A, Safwan T, Separovic V: Creatine kinase-BB activity in malignant tumors and in sera from patients with malignant disease. *Tumori* 1989; 75: 537-41
5. Kato K, Arisyoshi Y, Nakajimo T: Creatine kinase B subunit as a biomarker for small cell carcinoma of the lung: comparison with gamma enolase. *Jpn J Cancer Res* 1985 Dec; 76 (12): 1162-7
6. Gibson GR, Schnur GA: Creatine kinase-MB elevation in patients with adenocarcinoma of the lung. *JAMA* 1986; 256: 1035
7. Pedoe, Tunstall H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al: Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. *Circulation* 1994; 90: 583
8. Roberts R, Sobel BE: Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1973; 79: 741
9. El Allaf M, Chapelle J, El Allaf D et al: Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase MB mass/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986; 32: 291
10. Newby LK, Gibler WM, Ohman WM et al: Biochemical markers in suspected acute myocardial infarction. The need for early assesment. *Clin Chem* 1995; 41: 1263
11. Apple FS, Greenspan NS, Dietzler DN: Elevation of creatine kinase BB CK in hospitalized patients. Importance of distinguishing BB CK from MB CK. *Ann Clin Lab Sci* 1982 Sep-Oct; 12 (5): 398-402