



KREATIN-KINÁZ MB/ (CK-MB)

Rendeltetésszerű használat

Az i-STAT® CK-MB teszt a teljes vérben vagy plazmamintákban található kreatin-kináz MB tömegének kvantitatív mérésére szolgáló *in vitro* diagnosztikai teszt. A CK-MB mérések a miokardiális infarktus (MI) diagnózisa és kezelése során nyújthatnak segítséget.

A módszer magyarázata

Az i-STAT CK-MB tesztkazetta kétlépéses enzimhez kötött immunoszorbens vizsgálatot (ELISA) alkalmaz. A CK-MB alegységre egyedien jellemző epitópra specifikus antitestek, amelyek ezért nem kötődnek a CK-MM-hez vagy a CK-BB-hez, egy szilikon chipre szerelt elektrokémiai érzékelőn találhatók. Az érzékelő szilikon chip egy másik helyén a kreatin-kináz B alegységén lévő epitópra specifikus antitest/alkalikus foszfatáz enzimkonjugátum található. A konjugátum antitestnek a B alegységre vonatkozó specificitása lehetővé teszi, hogy ez a konjugátum felismerje a CK-MB-t és a CK-BB-t, de nem a CK-MM-et. A teljes vér vagy plazmaminta érintkezésbe kerül az érzékelőkkel, lehetővé téve az enzimkonjugátumnak a mintában történő feloldódását. A mintában lévő CK-MB alkalikus foszfatáz jelölést kap, majd körülbelül három percig tartó inkubációs időtartam során megtapad az elektrokémiai érzékelő felületén. A mintát, valamint a felesleges enzimkonjugátumot lemosás az érzékelőkről. A mosófolyadék tartalmaz egy szubsztrátot az alkalikus foszfatáz számára. Az antitest/antigén/antitest szendvicshez kötődő enzim hasítja a szubsztrátot, ezzel egy elektrokémiai kimutatható terméket szabadít fel. Az elektrokémiai (amperometrikus) érzékelő ezt az enzimterméket méri, amely arányos a minta CK-MB koncentrációjával.

Tartalom

Mindegyik i-STAT CK-MB kazetta tartalmaz egy mintabemenetet, valamint a CK-MB kimutatására szolgáló, fent leírt érzékelőket és a teszt elvégzéséhez szükséges reagenseket. A kazetta puffert és tartósítószeret tartalmaz. A reaktív összetevők felsorolása az alábbiakban olvasható:

Reaktív összetevő	Biológiai forrás	Minimális mennyiség
Antitest/alkalikus foszfatáz konjugátum	Egér IgG: Szarvasmarha bél	0,013 µg
IgG	Kecske IgG: Egér IgG	4 µg
Nátrium-aminofenil-foszfát	Nem alkalmazható	0,9 mg
Heparin	Sertés bél	0,45 IU

Metrológiai nyomonkövethetőség

Az i-STAT System kreatin-kináz-MB-re (CK-MB) vonatkozó tesztje a kreatin-kináz-MB anyagmennyiség-koncentrációját méri plazmában vagy a teljes vér plazmafrakciójában (dimenzió: ng/mL) *in vitro* diagnosztikai használatra. Az i-STAT System kontrollokhoz rendelt kreatin-kináz MB értékek az American Association of Clinical Chemists (Amerikai Klinikai Kémiai Társaság, AACC, a Seradyn Inc. által szállított rekombináns humán CK-MB) kreatin-kináz tömegre vonatkozó vizsgálatok standardizálásához szükséges kalibrátorára vezethetők vissza. Az i-STAT System kontrolljait és kalibrációs ellenőrző anyagait csak az i-STAT Systemmel történő használatra validálták, és a hozzárendelt értékek nem feltétlenül válthatók át más módszerekkel való alkalmazásra. A metrológiai nyomonkövethetőségre vonatkozó további információk az Abbott Point of Care Inc.-től szerezhetők be.

Mérési tartomány

Az i-STAT CK-MB teszt a 0,0 és 150,0 ng/mL (µg/L) közötti értékeket adja meg. A mérési tartományt meghaladó minták esetében „>150,0 ng/mL” jelenik meg az analizátor kijelzőjén.

Referenciatartomány

161 látszólag egészséges donortól származó teljes vér- és plazmamintákat elemeztek két példányban három különböző i-STAT CK-MB kazettátétel alkalmazásával. A 0-tól 95%-ig terjedő eredménytartomány 0,0 ng/mL-től (µg/L) 3,5 ng/mL-ig (µg/L) terjedt.

Megjegyzés: Minden egyes létesítménynek saját referenciatartományt kell meghatároznia az i-STAT CK-MB vizsgálat alkalmazásával.

Klinikai jelentőség

A CK-MB tömegéről kimutatták, hogy hasznos a miokardiális infarktus, reinfarktus diagnózisa és az infarktus méretének meghatározása céljára.

Az optimális diagnosztikai felhasználhatóság érdekében a kardiális markernek specifikusnak kell lennie a szívizomszövetre nézve, gyorsan be kell jutnia a véráramba úgy, hogy egyenes arányosság álljon fenn a miokardiális sérülés mértéke és a marker mért szintje között, és kellő hosszú ideig meg kell maradnia a vérben, hogy kényelmes diagnosztikus időablakot biztosítson.¹

A kreatin-kináz (CK) dimer enzim, amely elsősorban az agy- és az izomszövetekben található. A kreatin-kináznak három izoformája létezik: BB, MM és MB. A BB elsősorban az agyban fordul elő. A vázizmok elsősorban az MM izoformát tartalmazzák, az MB nyomokban van bennük jelen (becsült értékek: a CK-aktivitás 1-4%-a). A szívizmok úgyszintén elsősorban az MM izoformát tartalmazzák, nagyobb mennyiségű MB mellett, amely jellemzően a CK aktivitásának körülbelül 20%-át képviseli.² Az egészséges egyénekből származó szérum rendszerint az MM izoformát és kis mennyiségben az MB izoformát tartalmazza. A CK-MB számos mechanizmus révén kerülhet a véráramba, beleértve a vázizom sérülést és a miokardiális károsodást.

A CK-MB emelkedése a véráramban a miokardiális infarktust (MI) követő 4-6 órával jelentkezik. A koncentráció kb. 24 óra elteltével éri el a csúcserértékét és 36-72 óra elteltével visszatér a kiindulási értékre. Mivel a CK-MB szintje nem szívspecifikus, egyetlen teszt eredménye nem utal a miokardiális infarktusra (MI). Az MI diagnózisa jellemzően 6-9 órás időszakban 3 órás időközönként vagy 24 órás időszakban 6-8 órás időközönként végzett CK-MB analízissémán alapul.

Bár a szívspecifikus troponinok, a troponin I (cTnI) és a troponin T (cTnT) a jelenlegi legjobb biomarkereknek tekinthetők az akut koronáriszindrómák (ACS) értékelésében, beleértve az ST elevációs miokardiális infarktust, a nem ST elevációs miokardiális infarktust és az instabil anginát, a CK-MB másodlagos markerként is használható, hogy segítse a miokardiális infarktus diagnózist és a miokardiális nekrosis mértékének mérését. Mivel a CK-MB alacsony szintje kimutatható az egészséges személyek vérében, a 95. percentilis feletti bármilyen CK-MB érték a miokardiális nekrosis bizonyos mértékére utalhat.¹ Mindegyik intézménynek saját referenciatartományt kell meghatároznia a betegpopulációjára vonatkozóan, és ezt a tartományt kell használni az akut miokardiális infarktust (AMI) jelző megfelelő határérték meghatározására.

A European Society of Cardiology (Európai Kardiológiai Társaság) / American College of Cardiology (Amerikai Kardiológiai Kollégium) konszenzuszdokumentuma megjegyzi, hogy a reinfarktus klinikai helyzetében a CK-MB hasznosabb lehet az MI monitorozására, mint a kardiális troponin I (cTnI) vagy a kardiális troponin T (cTnT), mivel a CK-MB az MI után csak 2-4 napig marad emelkedett, szemben a cTnI akár 5 napos, illetve a cTnT akár 10 napos időtartamával.^{3,4,5,6,7} A klinikai vizsgálatok úgyszintén szoros kapcsolatot mutattak az MI után a miokardium károsodásának kiterjedése (az infarktus mérete) és a megnövekedett szérums CK-MB tömegkoncentrációk között.⁸ Hasonlóképpen szignifikáns korrelációkat figyeltek meg az infarktus CK-MB alapján becsült mérete és a bal kamrai echokardiográfia között.⁸

A vázizom-károsodással járó egyéb állapotok, mint például a balesetek, tompa trauma, súlyos égési sérülések és extrém testmozgás vagy a miopátiás rendellenességek, mint például a miokarditisz, amelyek nem iszkémiás koronáriaartéria-betegség következtében alakultak ki, szintén vázizom- vagy miokardiális sérüléshez vezethetnek és a vérben lévő CK-MB koncentrációjának emelkedését okozhatják. Ezeket az állapotokat figyelembe kell venni az eredmények értelmezésekor, és a CK-MB szintet a klinikai tünetekkel, jelekkel, a beteg kórtörténetével és az EKG-elváltozásokkal együtt kell használni.^{1,9}

Teljesítményjellemzők

A precíziós adatokat több helyen gyűjtötték az alábbiak szerint: Minden egyes kontrollról kettős mintákat teszteltek naponta, három kazettatétellel, 20 napon keresztül, összesen 120 minta elemzésével. Az átlagos statisztikai adatok az alábbiakban láthatók.

A módszereket összehasonlító adatok gyűjtésére az EP9-A2 számú CLSI-irányelv szerint került sor.¹⁰ A vénás vérmintákat heparinizált vákuumcsövekben gyűjtötték, majd két példányban elemezték azokat az i-STAT Systemen. A minta egy részét centrifugálták, és az elválasztott plazmát két példányban elemezték az i-STAT System, illetve az összehasonlító módszer segítségével a levételt követő 1 órán belül.

Deming regressziós analízist¹¹ végeztek mindegyik minta első példányán. A módszereket összehasonlító táblázatban n jelenti az első adathalmaz mintáinak számát, az Sxx és Syy a becsült pontatlanságra utal az összehasonlításra használt és az i-STAT módszer szerinti kétszeres mérések alapján. Az Sy.x a becslés standard hibája és r a korrelációs együttható.*

A módszerek összehasonlítása helyszínenként különbözhet a minta kezelésében, az összehasonlításra használt módszer kalibrációjában és egyéb helyszínspecifikus változókban jelentkező különbségek miatt.

Az interferenciavizsgálatok az EP7-A¹² számú CLSI-irányelven alapulnak.

*A regressziós analízis használatával kapcsolatos, szokásos figyelmeztetéseket emlékeztetés céljából itt összegezzük. Minden analízis esetében, „ha az adatok szűk tartományban helyezkednek el, a regressziós paraméterek becslése viszonylag pontatlan és torz lehet. Ezért a becslésekből származó előrejelzések érvénytelenek lehetnek.”¹⁰ Az r korrelációs együttható használható útmutatóként, hogy értékeljék az összehasonlításra használt módszer tartományának megfelelőségét a probléma megoldása terén. Útmutatóként az adatok tartománya megfelelőnek tekinthető $r > 0,975$ esetén.

Pontossági adatok (ng/mL)

Plazma kontroll	Átlag	SD	%CV
1. szint	5,9	0,7	11,9
2. szint	25,8	2,7	10,4
3. szint	90,1	9,0	10,0

A módszerek összehasonlítása (ng/mL)

Abbott AxSYM

n	263
Sxx	1,84
Syy	2,66
Mere- dekség	1,01
Int't	-0,19
Sy.x	3,98
Xmin	0,04
Xmax	224
r	0,994

Analitikai érzékenység

A CK-MB módszer analitikai érzékenysége 0,6 ng/mL, amely a legalacsonyabb olyan CK-MB szint, amely megkülönböztethető a nullától. Az analitikai érzékenység a definíciója szerint a zéró kalibrátortól számított két standard deviáció. Az analitikai érzékenységet 1 ng/mL-nél alacsonyabb CK-MB koncentrációjú kontrollanyag alkalmazásával becsülték meg egy 20 napos pontossági vizsgálat során, amelyben három különböző CK-MB tesztkazetta-tételt vizsgáltak két példányban hat i-STAT 1 analizátorból álló készlet alkalmazásával, összesen 120 teszteredmény előállítására céljából.

Analitikai specificitás

A CK-MB módszer a kreatin-kináz MB izoenzimre nézve specifikus. A következő izomfehérjéket tesztelték, és kimutatták, hogy jelentéktelen hatást gyakorolnak a mért CK-MB-re.

Keresztreaktáns	Koncentráció	Keresztreaktivitási százalék
CK-MM (csontváz)	10000 ng/mL	Nem kimutatható
CK-BB (agy)	100 ng/mL	Nem kimutatható

Regenerálódás

Az i-STAT CK-MB teszt hígítási linearitását három különböző donorból származó heparinizált teljes vér és plazma minták alkalmazásával vizsgálták. Mindegyik donor esetében az eredeti CK-MB-negatív mintát készítették el egy CK-MB-vel spike-olt minta mellett. Ez az eljárás három, CK-MB-pozitív teljes vérmintát eredményezett, amelyet ezután két példányban elemeztek mindhárom különálló i-STAT CK-MB kazettatétel esetében. Ezután ezeket a teljes vérmintákat hígították az eredeti, nem spike-olt teljes vér egyenlő tömegének használatával, és két példányban elemezték azokat. E teljes vér adatokból kiszámították a CK-MB-regenerálódást.

E három donorból származó plazmát kombinálták egyenlő tömegben és az összes páros kombinációban. Ezután ezeket a kombinációkat két példányban vizsgálták mindhárom különálló i-STAT CK-MB kazettatétel esetében. Mindegyik párhoz kiszámították a CK-MB regenerációt a hat érték átlagának alkalmazásával. A %-os regenerációk felsorolása az alábbi táblázatokban olvasható.

Teljes vér

Minta	Koncentráció (ng/mL)	Hígított koncentráció (ng/mL)	% Regenerálódás
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plazma

Minta	Koncentráció (ng/mL)	Hígított koncentráció (ng/mL)	% Regenerálódás
A	73,24	—	—
B	8,90	—	—
C	47,74	—	—
A+B	—	42,17	102,7%
B+C	—	30,85	108,9%
A+C	—	63,95	105,7%

A teszt korlátai

A visszatartott eredmények gyakoriságát befolyásolja a légköri nyomás. A visszatartott eredmények aránya növekedhet a nagyobb tengerszint feletti magassággal (csökkent barometrikus nyomás) és tartósan fennmaradhat, ha a vizsgálatot több mint 2286 méter (7500 feet) tengerszint feletti magasságban végzik. Ha az eredmények elérhetetlensége nem elfogadható, az i-STAT azt ajánlja, hogy alternatív vizsgálati módszer álljon rendelkezésre.

Az olyan betegektől származó minták, akik állatokkal érintkeztek, illetve immunglobulinokat vagy belőlük származó reagenset alkalmazó terápiás vagy diagnosztikai eljárásokon estek át, antitesteket, pl. HAMA-t vagy egyéb heterofil antitesteket tartalmazhatnak, amelyek zavarhatják az immunvizsgálatokat és hibás eredményeket adhatnak.¹³⁻¹⁹ A bakteriális fertőzésre válaszként megjelenő, esetlegesen zavaró antitestek keletkezéséről számoltak be.¹³ Bár ez a termék olyan reagenset tartalmaz, amelyek minimalizálják a zavaró anyagok hatását, valamint olyan QC algoritmusokat, amelyeket a szóban forgó hatások kimutatására alakítottak ki, a hibás eredményeket okozó zavaró hatás lehetőségét óvatosan kell értékelni azokban az esetekben, amikor a klinikai információk között ellentmondások vannak.

A részben alvadt minták a referenciatartományt meghaladó, emelkedett CK-MB eredményeket okozhatnak, minőségellenőrző hibakód küldése mellett. Ennek megakadályozása érdekében, amikor a teljes vérmintát heparinizált mintavételi csőbe veszik le, a mintát legalább 10-szer óvatosan fel és le kell fordítani a heparin antikoaguláns feloldódásának biztosítása érdekében.

A nagymértékben hemolizált minták az alkalikus foszfatáz csökkent aktivitását okozhatják, amely a CK-MB értékének csökkent kimutatását, a vizsgálat háttérjelének megemelkedését és/vagy minőségellenőrző kódok megjelenítését eredményezheti.

A 0-70%-os PCV-tartományba eső hematokrit-értékekről kimutatták, hogy nem befolyásolják az eredményeket. A fenti tartomány feletti hematokritszintekkel rendelkező minták esetén bizonyíthatóan megnövekedett a teszt pontatlansága a minőségellenőrző kódok mellett.

Az analízatornak vízszintes felületen kell maradnia úgy, hogy a kijelző felfelé nézzen a tesztelés során. Az analízátor mozgása a vizsgálat során növelheti a visszatartott értékek gyakoriságát vagy a minőségellenőrző kódok megjelenítését. A vízszintes felülethez hozzá tartozik a hordozható konzolnak a letöltőben/újratöltőben történő futtatása.

Zavaró hatás tesztelése

A körülbelül 20 ng/mL kreatin-kináz MB izoenzimet tartalmazó plazmakeverékhez hozzáadva a következő anyagokkal kapcsolatban kimutatták, hogy a CK-MB módszerre gyakorolt hatásuk nem jelentős (kevesebb mint 10%) a megadott koncentrációkban.

Vegyület	Vizsgálati szint ($\mu\text{mol/L}$, ha másképp nincs feltüntetve)
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicillin	152
Aszkorbinsav	227
Acetilszalícilsav	3330
Atenolol	37,6
Koffein	308
Kaptopril	23
Klóramfenikol	155
Diklofenák	169
Digoxin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilát	0,86
Eritromicin	81,6
Furoszemid	181
Nátrium-heparin	90 U/mL
Ibuprofén	2425
Izoszorbid-dinitrát	636
Metildopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenitoin	198
Propranolol	7,71
Szalícilsav	4340
Teofillin	222
Verapamil	4,4
Warfarin	64,9

Irodalom

1. Braunwald, E, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002, 40: 1366-1374.
2. D.W. Moss, A.R. Henderson, "Enzymes" in Tietz Textbook of Clinical Chemistry – Second Edition, C.A. Burtis and E.R. Ashwood, eds. (Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994).
3. Apple FS, Murakami MA. Cardiac Troponin and Creatine Kinase MB Monitoring during In-Hospital Myocardial Reinfarction, Clin Chem 2005, 51(2): 460-463.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000, 36: 970-1062.
5. Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction defined – a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000, 36: 959-969.
6. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000, 102: 1216-1220.
7. Newby LK, Alpert JS, Ohman EM, Thygesen K, Califf RM. Changing the diagnosis of acute myocardial infarction: implications for practice and clinical investigations. Am Heart J 2002, 144: 957-980.
8. Apple FS, Sharkey SW, Falahati A, Murakami MA, Mitha N, Christensen D. Assessment of left ventricular function using serum cardiac troponin I measurements following myocardial infarction. Clinica Chimica Acta 1998, 272: 59-67.
9. A.S. Maisel, "Point-of-Care Diagnosis and Management of Myocardial Infarction and Congestive Heart Failure" in Principles & Practice of Point-of-Care Testing, G.J. Kost, ed. (Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002).
10. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition*. CLSI document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
11. P.J. Cornbleet and N. Gochman, "Incorrect Least-Squares Regression Coefficients in Method-Comparison Analysis," Clinical Chemistry 25:3, 432 (1979).
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline*. CLSI document EP7-A [ISBN 1-56238-480-5]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2002.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Immunoassay Interference by Endogenous Antibodies; Proposed Guidelines*. CLSI document I/LA30-P (ISBN 1-56238-633-6) Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2007.
14. Bjerner et al. Immunometric Assay Interference: Incidence and Prevention. Clin. Chem. 2002; 48:613.
15. Kricka, Interferences in Immunoassays - Still a Threat. Clin. Chem. 200; 46:1037.
16. Schroff et al. Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res. 1985; 45:879.
17. Primus et al. "Sandwich"-type immunoassay of carcinoembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin. Chem. 1988; 34:261.
18. Nahm et al. Heteroantibody: phantom of the immunoassay. Clin. Chem. 1990; 36:829.
19. Boscatto et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem. 1988; 34:27.

Az i-STAT az Abbott Group of Companies különböző joghatóságok alá tartozó védjegye.



Abbott Point of Care Inc.
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.