



CREATINKINAZA MB/ (CK-MB)

Utilizare preconizată

Testul pentru CK-MB efectuat cu ajutorul sistemului i-STAT® este un test de diagnosticare *in vitro* pentru măsurarea cantitativă a masei creatinkinazei MB în probe de sânge integral sau plasmă. Măsurătorile CK-MB pot fi utilizate ca ghid în diagnosticarea și tratamentul infarctului miocardic (IM).

Descrierea metodei

Cartușul de testare i-STAT CK-MB utilizează o metodă de analiză de imunoabsorbție legată de enzimă (ELISA) în două locuri. Anticorpul specific unui epitop unic al subunității CK-MB, care nu se leagă nici de CK-MM sau de CK-BB, sunt amplasați pe un senzor electrochimic fabricat pe un cip de silicon. De asemenea, într-un alt loc de pe cipul de silicon cu senzor este depus un conjugat enzimatic de anticorp/fosfatază alcalină specific unui epitop al subunității B a creatinkinazei. Specificitatea anticorpului conjugat al subunității B permite acestui conjugat să recunoască CK-MB și CK-BB, dar nu și CK-MM. Proba de sânge integral sau plasmă este adusă în contact cu senzorii, permițând dizolvarea conjugatului enzimatic în probă. CK-MB din probă este etichetată cu fosfatază alcalină și este captată la suprafața senzorului electrochimic pe o perioadă de incubare de aproximativ trei minute. Proba este spălată de pe senzori, la fel și excesul de conjugat enzimatic. Lichidul de spălare conține un substrat pentru enzima fosfatază alcalină. Enzima legată de anticorp/antigen/anticorp clivează substratul, eliberând un produs detectabil electrochimic. Senzorul electrochimic (amperometric) măsoară acest produs enzimatic, care este proporțional cu concentrația de CK-MB din probă.

Conținut

Fiecare cartuș i-STAT CK-MB conține un orificiu de admisie pentru probă, senzori pentru detectarea CK-MB așa cum este descris mai sus și toți reactivii necesari pentru efectuarea testului. Cartușul conține o soluție tampon și conservanți. Mai jos este prezentată o listă a ingredientelor reactive:

Ingredient reactiv	Sursă biologică	Cantitate minimă
Conjugat de anticorp/fosfatază alcalină	IgG murină : Intestin de bovină	0,013 µg
IgG	IgG caprină : IgG murină	4 µg
Fosfat de sodiu-aminofenil	Nu este cazul	0,9 mg
Heparină	Intestin de porcină	0,45 IU

Trasabilitate metrologică

Analiza pentru creatinkinaza-MB (CK-MB) efectuată cu ajutorul sistemului i-STAT măsoară concentrația de masă (cantitatea de substanță) de creatinkinază-MB din plasmă sau din fracțiunea de plasmă din sângele integral venos (în ng/mL) pentru utilizare în diagnosticarea *in vitro*. Valorile creatinkinazei-MB atribuite controalelor sistemului i-STAT sunt trasabile la calibratorul American Association of Clinical Chemists (Asociației Americane de Chimie Clinică) (CK-MB umană recombinantă AACC de la Seradyn Inc.) pentru standardizarea analizelor concentrației de masă a creatinkinazei. Controalele și materialele de verificare a calibrării ale sistemului i-STAT sunt validate pentru utilizare numai împreună cu sistemul i-STAT și se poate ca valorile atribuite să nu fie comutabile la alte metode. Informații suplimentare despre trasabilitatea metrologică sunt puse la dispoziție de Abbott Point of Care Inc.

Interval raportabil

Testul i-STAT CK-MB va raporta între 0,0 și 150,0 ng/mL (μg/L). Probele care depășesc intervalul raportabil vor afișa „>150,0 ng/mL” pe afișajul analizorului.

Interval de referință

Probe de sânge integral și plasmă de la 161 de donatori aparent sănătoși au fost analizate în duplicat folosind trei loturi diferite de cartușe i-STAT CK-MB. Intervalul de rezultate 0 - 95% s-a încadrat între 0,0 ng/mL (μg/L) și 3,5 ng/mL (μg/L).

Observație: Fiecare centru trebuie să își stabilească propriul interval de referință folosind analiza i-STAT CK-MB.

Semnificația clinică

Masa CK-MB a fost raportată ca fiind utilă în diagnosticarea infarctului miocardic, ninfarctului și dimensiunii infarctului.

Pentru utilitate optimă în diagnosticare, un marker cardiac trebuie să fie specific țesutului cardiac, să fie eliberat rapid în circuitul sangvin cu o relație direct proporțională între gradul de afectare a miocardului și nivelul măsurat al markerului și trebuie să persiste în sânge suficient timp pentru a asigura un timp de diagnosticare convenabil.¹

Creatinkinaza (CK) este o enzimă dimerică care se găsește în principal în țesutul cerebral și muscular. Există trei izoforme de creatinkinază: BB, MM și MB. BB se găsește în principal în creier. Mușchii scheletici conțin în principal izoforma MM, cu urme de MB (estimări de 1-4% din activitatea CK). Mușchii cardiaci conțin, de asemenea, în principal izoforma MM, dar cu cantități mai mari de MB, de obicei în jur de 20% din activitatea CK.² Serul de la persoane sănătoase conține de obicei izoforma MM și o cantitate mică din izoforma MB. CK-MB poate fi eliberată în circuitul sangvin prin diferite acțiuni, inclusiv leziuni ale mușchilor scheletici și leziuni miocardice.

Creșterea CK-MB în circuitul sangvin apare la un interval de 4-6 ore după infarctul miocardic (IM). Concentrația atinge valoarea de vârf după aproximativ 24 de ore și revine la valoarea inițială după 36-72 de ore. Deoarece nivelul de CK-MB nu este cardio-specific, rezultatele unui singur test nu indică un infarct miocardic (IM). De obicei, IM este diagnosticat în funcție de modelul analizelor CK-MB efectuate la intervale de 3 ore pe o perioadă de 6-9 ore sau la intervale de 6-8 ore pe o perioadă de 24 de ore.

Deși troponinele cardio-specifice, troponina I (cTnI) și troponina T (cTnT) sunt considerate acum markerii biochimici preferați în evaluarea sindroamelor coronariene acute, inclusiv infarct miocardic cu supradenivelări de segment ST, infarct miocardic fără supradenivelări de segment ST și angină instabilă, CK-MB poate fi de asemenea utilizată ca marker secundar pentru a ajuta la diagnosticarea infarctului miocardic și măsurarea gradului de necroză miocardică. Deoarece nivelurile scăzute de CK-MB pot fi detectate în sângele persoanelor sănătoase, orice valoare CK-MB peste percentila 95 poate indica un grad de necroză miocardică.¹ Fiecare instituție trebuie să își stabilească propriul interval de referință pentru populația sa de pacienți, iar acest interval trebuie utilizat pentru a determina o limită corespunzătoare care să indice infarctul miocardic acut (IMA).

Documentul de consens al „European Society of Cardiology / American College of Cardiology”, „Societății Europene de Cardiologie/Colegiului American de Cardiologie” menționează că în contextul clinic al repetării infarctului, CK-MB poate fi mai utilă în monitorizarea IM decât troponina I cardiacă (cTnI) sau troponina T cardiacă (cTnT), deoarece valoarea CK-MB rămâne ridicată timp de numai 2-4 zile după IM, spre deosebire de cTnI timp de până la 5 zile sau cTnT timp de 10 zile.^{3,4,5,6,7} Studiile clinice au demonstrat, de asemenea, o relație strânsă între amploarea leziunii miocardice (dimensiunea infarctului) în urma IM și concentrațiile masice crescute ale CK-MB în ser.⁸ În mod similar, s-au observat corelații semnificative între dimensiunea infarctului estimată pe baza CK-MB și ecocardiografia ventriculară stângă.⁸

Alte afecțiuni care implică leziuni ale mușchilor scheletici, precum accidente, lovituri cu obiecte contondente, arsuri grave și exerciții fizice extreme, sau afecțiunile miopatie precum miocardita, care nu sunt un rezultat al bolii coronariene ischemice, pot duce, de asemenea, la leziuni ale mușchilor scheletici sau ale miocardului și au potențialul de a cauza creșteri ale concentrației de CK-MB în sânge. Aceste afecțiuni trebuie avute în vedere la interpretarea rezultatelor, iar nivelul CK-MB trebuie utilizat împreună cu simptomele și semnele clinice, antecedentele pacientului și modificările de pe ECG.^{1,9}

Caracteristici de performanță

Datele de precizie au fost colectate în mai multe centre după cum urmează: Duplicate ale fiecărui control au fost testate zilnic timp de 20 de zile pentru fiecare dintre cele trei loturi de cartușe, ceea ce a condus la un total de 120 de duplicate. Mediile conform statisticii sunt prezentate mai jos.

Datele pentru comparația metodelor au fost colectate conform orientării CLSI EP9-A2.¹⁰ Probele de sânge venos au fost recoltate în eprubete cu vacuum heparinizate și analizate în duplicat cu ajutorul sistemului i-STAT. O parte a probei a fost centrifugată și plasma separată a fost analizată în duplicat în sistemul i-STAT și prin metoda comparativă în decurs de 1 oră de la recoltare.

Analiza de regresie Deming¹¹ a fost efectuată pe primul duplicat al fiecărei probe. În tabelul de comparație a metodelor, n este numărul de probe din primul set de date, Sxx și Syy se referă la estimări privind imprecizia bazate pe duplicatele pentru metodele comparative și, respectiv, metodele i-STAT. Sy.x este eroarea standard a estimării, iar r este coeficientul de corelație.*

Comparațiile metodelor pot varia de la un centru la altul datorită diferențelor de manipulare a probelor, de calibrare a metodelor comparative și altor variabile specifice centrelor.

Studiile privind interferențele au avut la bază orientarea CLSI EP7-A.¹²

*Avertismentul uzual privind folosirea analizei de regresie este rezumat aici ca reamintire. Pentru orice analit, „dacă datele au un interval restrâns, estimarea parametrilor de regresie este relativ imprecisă și poate fi influențată. Prin urmare, predicțiile făcute pe baza acestor estimări pot fi nevalide”.¹⁰ Coeficientul de corelație, r, poate fi folosit ca ghid pentru evaluarea caracterului adecvat al intervalului metodelor comparative pentru combaterea acestei probleme. În scop orientativ, intervalul de date poate fi considerat adecvat pentru r > 0,975.

Date de precizie (ng/mL)

Plasmă de control	Medie	DS (SD)	%CV
Nivelul 1	5,9	0,7	11,9
Nivelul 2	25,8	2,7	10,4
Nivelul 3	90,1	9,0	10,0

Abbott AxSYM

n	263
Sxx	1,84
Syy	2,66
Pantă	1,01
Inter.	-0,19
Sy.x	3,98
Xmin	0,04
Xmax	224
r	0,994

Sensibilități analitice

Sensibilitatea analitică a metodei CK-MB este de 0,6 ng/mL, care este cel mai mic nivel CK-MB diferit de zero. Sensibilitatea analitică este definită ca două deviații standard asociate cu un calibrator zero. Sensibilitatea analitică a fost estimată folosind un material de control cu <1 ng/mL CK-MB într-un studiu de precizie cu durata de 20 de zile, în care au fost testate în duplicat trei loturi diferite de cartușe de testare CK-MB folosind o bancă de șase analizoare i-STAT 1 pentru un total de 120 de rezultate ale testului.

Specificitatea analitică

Metoda CK-MB este specifică pentru izoenzima creatinkinază MB. Următoarele proteine din masa musculară au fost testate și s-a constatat că au un efect nesemnificativ asupra valorii CK-MB măsurate.

**Substanță cu
reactivitate
încruciăată**
Concentrație
**Reactivitate încruciăată
procentuală**

CK-MM (schelet)	10000 ng/mL	Nedetectabilă
CK-BB (creier)	100 ng/mL	Nedetectabilă

Recuperarea

Liniaritatea diluției pentru testul i-STAT CK-MB a fost analizată folosind probe de sânge integral și plasmă heparinizate provenite de la trei donatori diferiți. Pentru fiecare donator, au fost preparate o probă negativă și o probă îmbogățită cu CK-MB. În urma acestui proces s-au obținut trei probe de sânge integral cu CK-MB pozitivă care au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele trei loturi de cartușe i-STAT CK-MB diferite. Aceste probe de sânge integral au fost apoi diluate folosind o cantitate egală de sânge integral neîmbogățit original și analizate în duplicat. Pe baza acestor date despre sângele integral, s-a calculat recuperarea CK-MB.

Plasma provenită de la acești trei donatori a fost combinată în cantități egale și în toate combinațiile de perechi. Aceste combinații au fost apoi analizate în duplicat pentru fiecare din cele trei loturi de cartușe i-STAT CK-MB diferite. Recuperarea CK-MB pentru fiecare pereche a fost calculată folosind media celor șase rezultate. Recuperările procentuale sunt menționate în tabelele de mai jos.

Sânge integral

Probă	Concentrație (ng/mL)	Concentrație diluată (ng/mL)	Recuperare %
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plasmă

Probă	Concentrație (ng/mL)	Concentrație diluată (ng/mL)	Recuperare %
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%

Limitările testului

Frecvența rezultatelor suprimate este influențată de presiunea atmosferică. Ratele rezultatelor suprimate pot crește odată cu altitudinea (presiune barometrică scăzută) și pot deveni persistente dacă testarea se efectuează la peste 2286 de metri (7500 de picioare) peste nivelul mării. Dacă indisponibilitatea rezultatelor este inacceptabilă, i-STAT recomandă punerea la dispoziție a unei metode de testare alternative.

Probele de la pacienți care au intrat în contact cu animale sau cărora li s-au administrat proceduri terapeutice sau diagnostice care folosesc imunoglobuline sau reactivi derivați din imunoglobuline pot conține anticorpi, de exemplu HAMA sau alți anticorpi heterofili, care pot interfera cu imunoanalizele și pot determina rezultate eronate.¹³⁻¹⁹ S-a raportat producerea de anticorpi potențial interferenți ca răspuns la infecții bacteriene.¹³ Deși acest produs conține reactivi care diminuează efectul acestor interferenți și algoritmi pentru controlul calității concepției să detecteze efectele lor, posibilitatea unei interferențe care determină rezultate eronate trebuie evaluată cu atenție în cazurile în care există neconcordanțe între informațiile clinice.

Probele parțial coagulate pot determina rezultate ale CK-MB crescute peste intervalul de referință, precum și erori cu coduri de verificare a calității. Pentru a preveni acest lucru, la recoltarea probei de sânge integral într-o eprubetă de recoltare heparinizată, proba trebuie răsturnată ușor de cel puțin 10 ori pentru a asigura dizolvarea uniformă a anticoagulantului cu heparină.

Probele intens hemolizate pot determina o activitate redusă a fosfatazei alcaline, ducând la detecția scăzută a CK-MB, fundaluri de analiză crescute și/sau coduri de verificare a calității.

S-a demonstrat că valorile hematocritului cuprinse între 0-70% PCV nu afectează rezultatele. Probele cu niveluri ale hematocritului care depășesc acest interval au determinat creșteri ale impreciziei testului și coduri de verificare a calității.

Analizorul trebuie amplasat pe o suprafață orizontală cu afișajul orientat în sus în timpul testării. Mișcarea analizorului în timpul testării poate crește frecvența rezultatelor suprimate sau a codurilor de verificare a calității. Și pentru utilizarea dispozitivului mobil în descărcător/incărcător este necesară o suprafață orizontală.

Testarea interferențelor

S-a constatat că următoarele substanțe nu au un efect semnificativ (sub 10%) asupra metodei CK-MB atunci când sunt adăugate într-o bancă de plasmă care conține aproximativ 20 ng/mL de izoenzimă creatinkinază MB în concentrațiile indicate:

Compus	Nivel de testare (μmol/L dacănu s-a indicat altfel)
Acetaminofen	1660
Alopurinol	294
Ampicilină	152
Acid ascorbic	227
Acid acetilsalicilic	3330
Atenolol	37,6
Cafeină	308
Captopril	23
Cloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxină	6,15
Dopamină	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromicină	81,6
Furosemid	181
Sodiu-heparină	90 U/mL
Ibuprofen	2425
Isosorbid dinitrat	636
Metildopa	71
Nicotină	6,2
Nifedipină	1156
Fenitoină	198
Propranolol	7,71
Acid salicilic	4340
Teoflină	222
Verapamil	4,4
Warfarină	64,9

Referințe

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.

i-STAT este o marcă comercială înregistrată a Abbott Group of Companies în diverse jurisdicții.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. Toate drepturile rezervate. Tipărit în USA.