



KREATİN KİNAZ MB/ (CK-MB)

Kullanım Amacı

i-STAT® CK-MB testi, tam kan ya da plazma numunelerindeki kreatin kinaz MB kütlesinin nicel ölçümü için bir *in vitro* tanı amaçlı testtir. CK-MB ölçümleri miyokard enfarktüsünün (MI) tanısı ve tedavisinde kullanılabilir.

Yöntem Açıklaması

i-STAT CK-MB test kartuşu iki bölümlü enzim bağlantılı, immünosorbant deney (ELISA) yöntemi kullanır. CK-MB alt birimine özel epitopa özgü olan ve bu nedenle CK-MM veya CK-BB'ye bağlanmayan antikorlar bir silikon çip üzerinde üretilen elektrokimyasal sensör üzerinde yer alır. Ayrıca, sensör silikon çipinin diğer tarafına kreatinin kinazın B alt birimindeki eptopa özgü olan antikor/alkalin fosfataz enzim konjugatı gelir. Konjugat antikorunun B altbirimine özgünlüğü bu konjugatın CK-MB ve CK-BB'yi tanımasını, ancak CK-MM'yi tanımasını sağlar. Tam kan ve plazma numuneleri, numunelerdeki enzim konjugatının çözünmesini sağlayan sensörlerle temas ettirilir. Numunedeki CK-MB alkalin fosfataz ile etiketlenir ve yaklaşık üç dakikalık inkübasyon süreci sırasında elektrokimyasal sensörün yüzeyi üzerinde yakalanır. Numune ve fazla enzim konjugat sensörler tarafından yıkanır. Yıkama sıvısı alkali fosfataz enzimi substratıdır. Antikor/antijen sandviğine bağlanan enzim elektrokimyasal olarak izlenebilir bir ürün serbest bırakan substrattan ayrılır. Elektrokimyasal (amperometrik) sensör, numunedeki CK-MB konsantrasyonu ile orantılı olan bu enzim ürününü ölçer.

İçindekiler

Her i-STAT CK-MB kartuşu bir numune girişi, yukarıda açıklandığı gibi CK-MB'yi tespit etmek için sensörler ve testi gerçekleştirmek için gerekli tüm reaktifleri içerir. Kartuş bir tampon ve koruyucu maddeler içerir. Reaktif maddelerinin bir listesi aşağıda belirtilmiştir:

Reaktif Madde	Biyolojik Kaynak	Minimum Miktar
Antikor/Alkalin Fosfataz Konjugatı	Fare IgG : Sığır İnce Bağırsağı	0,013 µg
IgG	Keçi IgG : Fare IgG	4 µg
Sodyum Aminofenil Fosfat	Geçerli Değil	0,9 mg
Heparin	Domuz İnce Bağırsağı	0,45 IU

Metrolojik İzlenebilirlik

Kreatinin kinaz-MB (CK-MB) i-STAT Sistem testi, plazmadaki kreatinin kinaz-MB madde miktarı konsantrasyonu kütlesini (ölçü ng/mL) ve *in vitro* tanısal kullanım için venöz tam kan plazma fraksiyonunu ölçer. i-STAT Sistem kontrollerine atanan kreatinin kinaz-MB değerleri kreatinin kinaz kütle testlerinin standartlaştırılması için Amerika Klinik Kimya Kurumu (Seradyn Inc.'ten elde edilen AACC rekombinant insan CK-MB'si) kalibratörü ile izlenebilir. i-STAT Sistem kontrolleri ve kalibrasyon materyalleri yalnızca i-STAT Sisteminde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve atanan değerler diğer yöntemlerle uygun olmayabilir. Metrolojik izlenebilirlik hakkında daha fazla bilgi Abbott Point of Care Inc.'den edinilebilir.

Rapor Edilebilir Aralık

i-STAT CK-MB testi 0,0 - 150,0 ng/mL (µg/L) arasında bir değer rapor eder. Rapor edilebilirlik aralığını aşan numuneler analizör ekranında ">150,0 ng/mL" olarak görüntülenir.

Referans Aralığı

161 sağlıklı donörden alınan tam kan ve plazma numuneleri 3 farklı i-STAT CK-MB kartuş lotu kullanılarak kopya halinde test edilmiştir. 0 ila %95 aralığındaki sonuçlar 0,0 ng/mL (µg/L) - 3,5 ng/mL (µg/L) aralığına dağılmıştır.

Not: Her tesis i-STAT CK-MB testini kullanarak kendi referans aralığını belirlemelidir.

Klinik Önem

CK-MB kütlesi miyokardiyal enfarktüs (MI), tekrar eden enfarktüs ve enfarktüs boyutlandırma tanısında kullanışlı olarak bildirilmiştir.

Optimal tanısal fayda elde etmek için, bir kardiyak markör kardiyak dokusuna özgü olmalıdır, miyokardiyal zedelenme kapsamı ve ölçülen markör düzeyi arasında doğrudan oransal bir ilişkiyle birlikte kan akışına hızlı bir şekilde karışmalı ve uyumlu bir tanı süresi penceresi sağlamak üzere yeterli zaman sağlamak için kanda kalıcı olmalıdır.¹

Kreatin kinaz (CK) özellikle beyin ve kas dokusunda bulunan dimerik bir enzimdir. 3 kreatinin kinaz izoformu vardır: BB, MM ve MB. BB öncelikle beyinde bulunur. İskelet kas sistemi MM izoformu içerir ve eser miktarda MB (tahminen CK etkinliğinin %1-4'ü) içerir. Kardiyak kaslar öncelikle MM izoformu içerir, ancak genel olarak CK etkinliğinin yaklaşık %20'si olmak suretiyle daha yüksek miktarlarda MB içerir.² Sağlıklı insanlardan elde edilen serum genel olarak MM izoformu ve az miktarlarda MB izoformu içerir. CK-MB, iskelet kas zedelenmesi, miyokardiyal hasar gibi bir dizi nedenden ötürü kan akışına karışabilir.

Kan akışında CK-MB artışı bir miyokardiyal enfarktüsü (MI) takiben 4-6 saatte gerçekleşir. Konsantrasyon yaklaşık 24 saat sonra maksimuma ulaşır ve 36-72 saat sonra başlangıç düzeyine döner. CK-MB düzeyi kardiyaka özgü olmadığı için, tek bir testten elde edilen sonuçlar bir miyokardiyal enfarktüs (MI) göstergesi değildir. Genel olarak, MI 6-9 saatlik bir süre için 3 saatlik aralıklarla veya 24 saatlik bir süre için 6-9 saatlik aralıklarla alınan CK-MB analizlerinin formuna bağlı olarak teşhis edilir.

Kardiyaka özgü troponinler, troponin I (cTnI) ve troponin T (cTnT) artık ST artışı miyokardiyal enfarktüs, ST artışı olmayan miyokardiyal enfarktüs ve stabil olmayan anjin de dahil olmak üzere akut koroner sendromlarının (ACS) değerlendirilmesinde biyokimyasal markör seçeneği olarak kabul edildiği için, CK-MB miyokardiyal enfarktüs teşhisine ve miyokardiyal nekroz derecesinin ölçülmesine yardımcı olmak için ikincil bir markör olarak kullanılabilir. Düşük CK-MB düzeyleri sağlıklı insanların kanında tespit edilebildiği için, 95. persentilin üzerindeki herhangi bir CK-MB değeri bir dereceye kadar miyokardiyal enfarktüs göstergesi olabilir.¹ Her kurum bu hasta popülasyonu için kendi referans aralığını tesis etmelidir ve bu aralık akut miyokardiyal enfarktüsün (AMI) uygun sınır göstergesini belirlemek için kullanılmalıdır.

Avrupa Kardiyoloji Topluluğu / Amerika Kardiyoloji Koleji fikir birliği belgesi bir klinik yeniden enfarktüsün klinik ortamında CK-MB'nin MI'yi izlemek bakımından kardiyak troponin I'den (cTnI) veya kardiyak troponin T'den (cTnT) daha kullanışlı olabileceğini belirtmektedir, çünkü CK-MB MI'yi takiben yalnızca 2-4 gün boyunca yüksek düzeyde kalırken cTnI'de 5 gün, cTnT'de on gün yüksek kalır.^{3,4,5,6,7} Ayrıca, klinik çalışmalar

MI'yı ve serum CK-MB kütle konsantrasyonlarındaki artışı takiben zedelenme kapsamı ve miokardiyum (enfarkt boyutu) arasında daha yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir.⁸ Benzer şekilde, CK-MB ile tahmin edilen enfarkt boyutunda ve sol ventriküler ekokardiyografi arasında belirgin bir korelasyon gözlenmiştir.⁸

İskemik koroner arter hastalığına ikincil olmayan kaza, kör travma, şiddetli yanma ve aşırı egzersiz veya miyopatik bozukluklar gibi iskelet kas sistemini içeren diğer koşullar da iskelet kas veya miyokardiyal zedelenme gibi durumlara yol açabilir ve CK-MB kan konsantrasyonlarında olası yükselmelere yol açabilir. Sonuçlar yorumlanırken bu durumlar dikkate alınmalıdır ve CK-MB düzeyi klinik semptomlarla, belirtilerle, hasta geçmişiyle ve EKG değişiklikleriyle birlikte kullanılmalıdır.^{1,9}

Performans Özellikleri

Kesinlik verileri birden fazla tesiste aşağıdaki şekilde toplanmıştır: Her bir kontrolün kopyası üç kartuş lotu başına 20 günlük bir süre boyunca her gün olmak üzere test edilmiştir ve sonuç olarak toplam 120 kopya elde edilmiştir. Ortalama istatistikler aşağıda sunulmuştur.

Yöntem karşılaştırma verileri CLSI yönergesi EP9-A2 kullanılarak toplanmıştır.¹⁰ Venöz kan numuneleri heparinize boşaltılmış tüplerine alınmış ve i-STAT Sisteminde iki kez kontrol edilmiştir. Numunenin bir kısmı santrifüj edilmiş ve ayrılan plazma numune alındıktan sonra 1 saat içinde i-STAT Sistemiyle ve karşılaştırmalı yöntemle iki kez analiz edilmiştir.

Deming regresyon analizi¹¹ her numunenin ilk tekrarında gerçekleştirilmiştir. Yöntem karşılaştırma tablosunda, "n" veri setindeki örneklerin sayısıdır, "Sxx" ve "Syy" sırasıyla karşılaştırmalı ve i-STAT yöntemlerinin tekrarlarına bağlı hata tahminleridir, "Sy.x" standart tahmin hatası ve "r" korelasyon katsayısıdır.* "Sy.x" standart tahmin hatası ve "r" korelasyon katsayısıdır.*

Yöntem karşılaştırmaları, numune işleme, karşılaştırmalı yöntem kalibrasyonu ve diğer tesise özgü değişkenler nedeniyle tesisten tesise farklı olacaktır.

Enterferans çalışmaları CLSI kılavuzu EP7-A'yı temel almıştır.¹²

*Regresyon analizinin kullanımına ilişkin genel uyarı burada bir hatırlatıcı olarak özetlenmektedir. Herhangi bir analit için, "veri dar bir aralıktaysa, regresyon parametrelerinin tahmini görece olarak hatalıdır ve sapabilir. Bu nedenle, bu tahminlere dayanarak yapılan kestirimler geçersiz olabilir".¹⁰ Korelasyon katsayısı "r", bu sorunun üstesinden gelmede karşılaştırmalı yöntem aralığının yeterliliğini değerlendirmek için bir rehber olarak kullanılabilir. Bir rehber olarak, "r>0,975" ise veri aralığı yeterliği kabul edilebilir.

Kesinlik Verileri (ng/mL)

Plazma Kontrolü	Ortalama	SD	%CV
Düzy 1	5,9	0,7	11,9
Düzy 2	25,8	2,7	10,4
Düzy 3	90,1	9,0	10,0

Yöntem Karşılaştırması (ng/mL)

Abbott AxSYM

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

Analitik Hassasiyetler

CK-MB yönteminin hassasiyeti 0,6 ng/mL'dir, bu sıfırdan ayırt edilebilen en düşük CK-MB düzeyidir. Analitik hassasiyet sıfır kalibratörle ilişkili iki standart sapma olarak tanımlanır. Analitik hassasiyet, toplam 120 test sonucu için 6 i-STAT 1 analizörünün tümü kullanılarak kopya halinde test edilen üç ayrı CK-MB test kartuşu lotunun bulunduğu 20 günlük bir hassasiyet çalışmasında < 1 ng/mL CK-MB'lik bir kontrol materyali kullanılarak hesaplanmıştır.

Analiz Spesifitesi

CK-MB yöntemi kreatin kinaz MB izoenzimine özgüdür. Aşağıdaki kas proteinleri test edilmiştir ve ölçülen CK-MB üzerinde önemsiz etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir.

Crossreactant	Konsantrasyonu	Yüzde Çapraz reaktivite
CK-MM (iskelet)	10000 ng/mL	Teşhis Edilemez
CK-BB (beyin)	100 ng/mL	Teşhis Edilemez

Geri Kazanım

i-STAT CK-MB testinin seyreltme doğrusallığı, 3 farklı donörden alınan kan ve plazma numuneleri heparinize edilerek incelenmiştir. Her donör için, orijinal CK-MB negatif numune ve CK-MB saflığı bozundurulmuş numune hazırlanmıştır. Bu işlem üç i-STAT CK-MB kartuş lotunda kopya olarak test edildiğinde üç CK-MB pozitif tam kan numunesi ortaya koymuştur. Bu tam kan numuneleri eşit miktarda saflığı bozulmamış tam kan kullanılarak seyreltilmiştir ve kopya halinde test edilmiştir. Bu tam kan verilerine dayanarak, CK-MB geri kazanımı hesaplanmıştır.

Bu üç donörden alınan plazma eşit miktarlarda ve ikili kombinasyonlar halinde karıştırılmıştır. Bu kombinasyonlar, üç ayrı i-STAT CK-MB kartuş lotu için kopya halinde test edilmiştir. Her çift için CK-MB geri kazanımı, 6 sonucun ortalaması kullanılarak hesaplanmıştır. % geri kazanımlar aşağıdaki Tablolarda listelenmiştir.

Tam Kan

Numune	Konsantrasyonu	Seyreltik Konsantrasyon	% Geri Kazanım
	(ng/mL)	(ng/mL)	
A	73,24	40,73	108,7%
B	8,90	6,07	101,5%
C	47,74	26,91	109,3%

Plazma

Numune	Konsantrasyonu	Seyreltik Konsantrasyon	% Geri Kazanım
	(ng/mL)	(ng/mL)	
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%

Test Sınırlamaları

Bastırılmış sonuçların frekansı, atmosfer basıncından etkilenmektedir. Daha yüksek artışlarla birlikte (azalan barometrik basınç) bastırılmış sonuç oranları artabilir ve testin deniz seviyesinin 7500 fit yukarısından daha yüksekte yapılıyorsa kalıcı hale gelebilir. Sonuçların elde edilememesi kabul edilemez bir durum ise, i-STAT mevcut olan alternatif bir test yönteminin kullanılmasını önermektedir.

Hayvanlara maruz bırakılan veya immünoglobulin veya immünoglobulinlerden elde edilen reaktiflerin kullanıldığı terapötik veya tanısal prosedür gören hastalardan alınan numuneler, HAMA veya immünotestlere karışabilen ve hatalı sonuçlar meydana getirebilen diğer heterofil antikorlar gibi antikorlar içerebilir.¹³⁻¹⁹ Olası enterferans antikorlarının bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak oluştuğu bildirilmiştir.¹³Bu ürün enterferansların etkisini azaltan reaktifler ve bu etkileri tespit etmek için tasarlanmış KK algoritmaları içerirken, hatalı sonuçlara yol açan enterferansların olasılığı klinik bilgilerde tutarsızlık olması durumunda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Kısmen pıhtılaşmış numuneler referans aralıktan daha yüksek CK-MB okumalarına ve kalite kontrolü kod hatalarına neden olabilir. Bunun gerçekleşmesini önlemek için, tam kan numunesi heparinize toplama tüpüne alındıktan sonra heparin antikoagülasyonun hemen çözünmesini sağlamak için numune en az 10 kez yavaşça tersyüz edilmelidir.

Büyük oranda hemolize olan numuneler alkalın fosfataz etkinliğinde bir düşüşe yol açarak CK-MB algılamasında azalmaya ve test arkaplanlarında ve/veya kalite kontrol kodlarında artışa neden olabilir.

%0-70 PCV aralığında hematokritlerin test sonuçlarını etkilemediği ispat edilmiştir. Hematokrit düzeyleri bu aralığın üzerinde olan numunelerin test kesinsizliğini ve kalite kontrol kodlarını arttırdığı gösterilmiştir.

Analizör test sırasında ekran yukarı dönük olacak şekilde düz bir yüzeyde durmalıdır. Test sırasında analizörün hareketi, bastırılmış sonuçların ya da kalite kontrol kodlarının sıklığını artırabilir. Yükleyici/ yeniden şarj aleti içinde çalışsa da, el aleti bir yatay yüzey üzerindedir.

Enterferans Testi

Yaklaşık 20 ng/mL kreatin kinaz MB izoenzimi içeren bir plazma havuzu eklendiğinde, aşağıdaki maddelerin belirtilen konsantrasyonlara CK-MB yöntemi üzerinde belirgin bir etkisi (%10'un altında) bulunmamaktadır.

Bileşik	Test Düzeyi (µmol/L aksi belirtilmediği takdirde)
Asetaminofen	1660
Alopürinol	294
Ampisilin	152
Askorbik Asit	227
Asetil Salisilik Asit	3330
Atenolol	37,6
Kafein	308
Kaptopril	23
Kloramfenikol	155
Diklofenak	169
Digoksin	6,15
Dopamin	5,87
Enalaprilat	0,86
Eritromisin	81,6
Furosemid	181
Sodyum Heparin	90 U/mL
İbuprofen	2425
İzosorbid dinitrat	636
Metildopa	71
Nikotin	6,2
Nifedipin	1156
Fenitoin	198
Propranolol	7,71
Salisilik Asit	4340
Teofilin	222
Verapamil	4,4
Varfarin	64,9

Referanslar

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, muhtelif hükümetlerde Abbott Şirketler Grubun tescilli ticari markasıdır.



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



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2018 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA