



Persian Tajhiz System  
Medical Equipment, Diagnostics and Consumables

## تداخل ماکرو کراتین کیناز و ایزوآنزیم قلبی کراتین کیناز در بیماران با درد قفسه سینه یک نتیجه گمراه کننده در آزمایشگاه

### مقدمه :

در بدن انسان آنزیم CK توسط ژنهای مختلفی ساخته می شود. تولیدهای این ژنها شامل ایزوفرمهای: CK-M (ماهچه) ، CK-B (مغز) ، CK-Mi ( میتوکندری ) است که ترکیب های سیتوپلاسمی دایمری آنها ایزوآنزیم های CK-BB ، CK-MM ، CK-MB ، CK-MiMi را ایجاد می نمایند.

فعالیت آنزیم CK شامل فعالیت ایزوآنزیم های آن، اشکال پیش ساخته ایزوآنزیم ها و فعالیت ماکرو CK می باشد. در یک فرد سالم فعالیت آنزیم CK بیشتر شامل CK-MM است ، در حالی که دیگر ایزوآنزیم ها فعالیتی محدود دارند . پس اگر فعالیت CK توتال بالا رود ، نشان دهنده افزایش یکی از ایزوآنزیم ها می باشد که می تواند به علت آسیب دیدگی یکی از ارگان های بدن باشد.

مهمترین کاربرد فعالیت آنزیم CK در تشخیص بیماران قلبی است. در بیماران مبتلا به حملات قلبی میزان CK توتال بعد از ۴ تا ۵ ساعت از محدوده نرمال خارج شده و در حدود ۸ تا ۲۴ ساعت بعد، به بیشترین مقدار فعالیت خود می رسد (در افراد مختلف مقدار و زمان این تغییرات متفاوت است). با این حال این تست از کارایی لازم جهت اطمینان از وقوع حمله قلبی برخوردار نیست.

در حال حاضر اندازه گیری فعالیت ایزوآنزیم CK-MB که از عضله قلب نیز ترشح می شود متداول ترین روش در تشخیص بیماران قلبی است. میزان CK-MB در ۳ تا ۱۲ ساعت پس از حمله قلبی افزایش یافته و پس از ۲۰ ساعت به بیشترین میزان فعالیت می رسد، که این افزایش بعد از ۲۴ ساعت به وضعیت اولیه باز می گردد. این تست یک تست اختصاصی برای تشخیص حمله قلبی است ، ولی تنها محدود به عضله قلب نیست.

### تشخیص ایزوآنزیم CK-MB از طریق روش ایمونوتوربیدومتریکی :

متداولترین روش برای انجام تست CK-MB است. CK-MB از دو ایزوفرم CK-M و CK-B تشکیل شده که در این روش میزان فعالیت CK-MB با استفاده از آنتی بادی مهارکننده CK-MM اندازه گیری می شود.

### در تشخیص حمله قلبی، با استفاده از تست های CK و CK-MB شرایط زیر به صورت همزمان ضروری هستند :

۱- افزایش میزان CK توتال به بیش از U/L ۱۷۰ در خانمها و افزایش آن به بیش از U/L ۱۹۰ در آقایان  
\*توجه : انجام تست CK در فواصل زمانی مشخص و بررسی میزان تغییرات آن منبع اطلاعاتی مفیدی جهت تشخیص حمله قلبی است.

۲- افزایش میزان CK-MB به بیش از U/L ۲۴

۳- افزایش CK-MB بین ۶% تا ۲۵% میزان CK توتال، شناسه ای جهت تشخیص حمله قلبی می باشد، در حالی که میزان کمتر از ۶% مشخصه یک آسیب یا بیماری ماهیچه اسکلتی است.

$$100 \times \% \text{CK-MB/Total CK} = \text{CK-MB} / \text{CK}$$

## ماکروآنزیم ها :

ماکروآنزیم ها، آنزیم هایی هستند با جرم ملکولی بیشتر از آنزیم مربوطه که در نتیجه اتصال یک ایمونوگلوبولین به آنزیم ایجاد می شوند و شامل موارد زیر هستند :

- ۱- ماکرو آمیلاز
- ۲- ماکرو لاکتات دهیدروژناز
- ۳- ماکرو آسپارات ترانس آمیناز
- ۴- ماکرو کراتین کیناز

ماکرو CK با دو تایپ ۱ و ۲ دارای جرم ملکولی بیش از ۲۰۰ kDa است که در مقایسه با جرم ملکولی CK طبیعی که برابر با ۸۰ kDa است، جرم ملکولی بیشتری دارد.

### تایپ ۱ :

کمپلکسی از CK-BB و یا CK-MB با IgG و یا IgA است که ترکیب CKBB با IgG بیشتر دیده می شود . این تایپ از ماکرو CK به طور معمول در زنان مسن قابل تشخیص است و در بیماری های اتوایمن، میوسیتیس و هیپوتیروئیدیسم نیز دیده می شود.

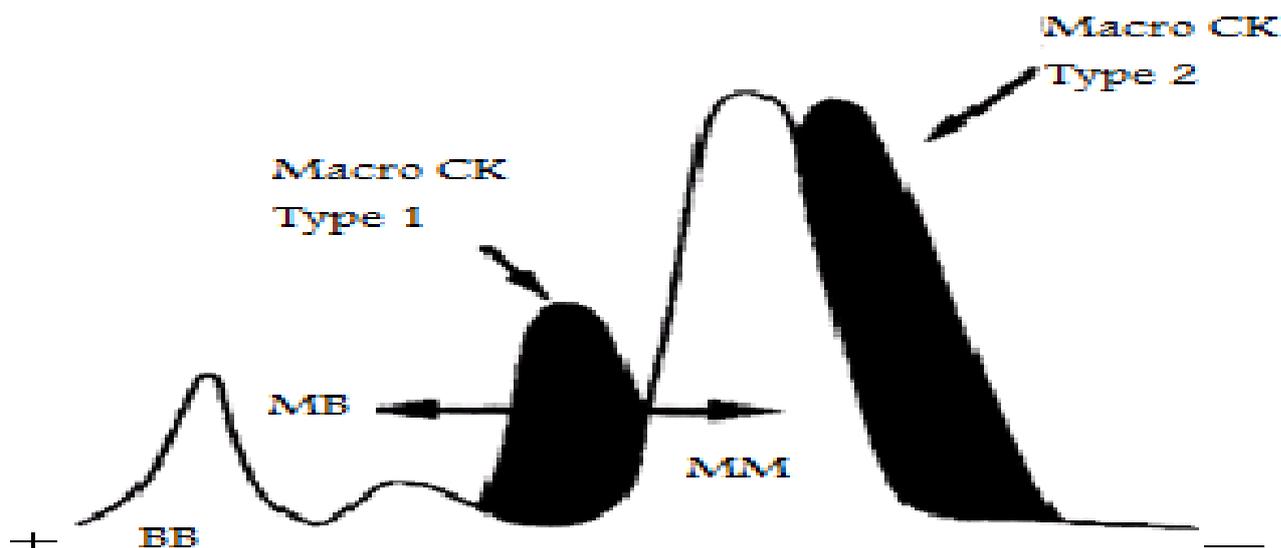
### تایپ ۲ :

کراتین کیناز الیگومریک میتوکندریایی است که در نتیجه نکروز بافت ها، در بهارانی که دچار تخریب وسیع بافت ها شده اند، دیده می شود. همچنین در تومورهای بد خیم، بیماری های کبدی و سرطان کولون نیز دیده می شود .

## تشخیص ایزوآنزیم CK-MB از طریق الکتروفورز CK :

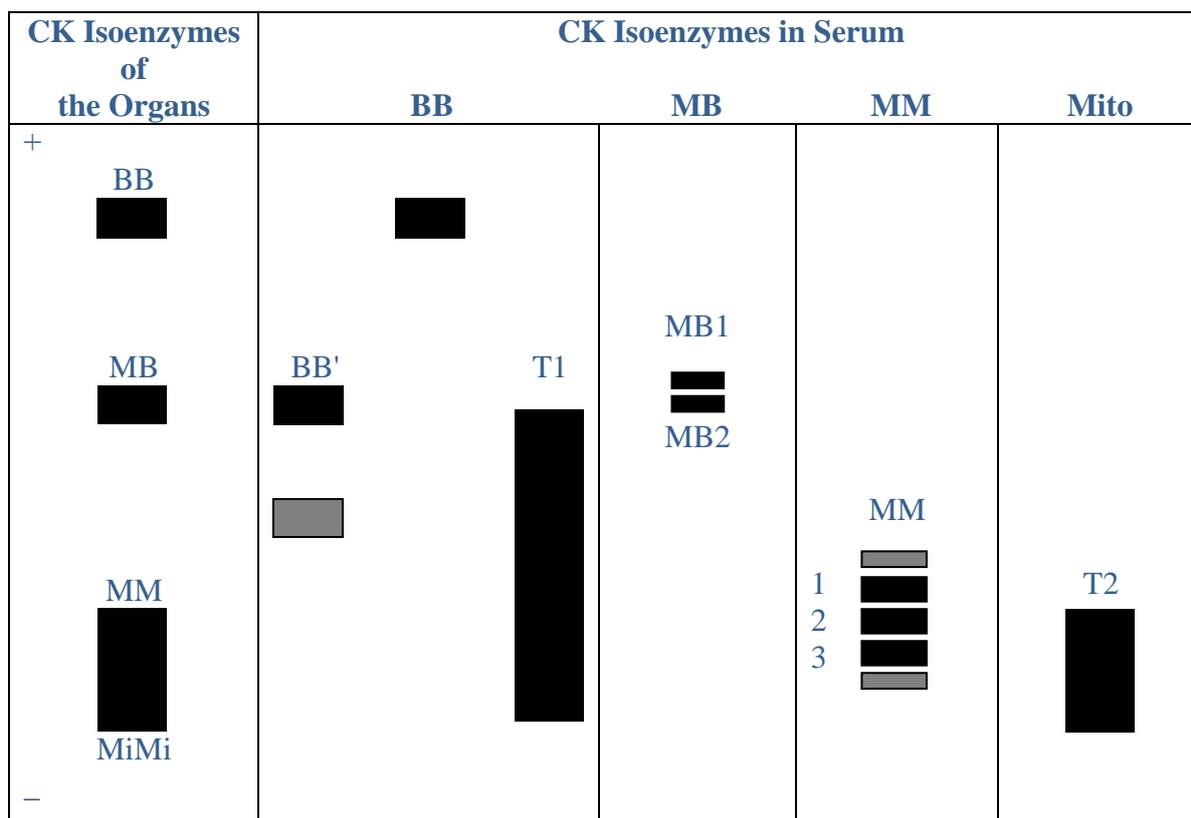
در بررسی الکتروفورز CK، باندهای مختلف ایزوآنزیم های CK به همراه تایپ های مختلف این ایزوآنزیم ها قابل تشخیص است. این روش امروزه به عنوان Gold Standard جهت تشخیص CK، ایزو آنزیم های CK و همچنین Macro CK به کار می رود. این روش با وجود دقت بسیار بالا به دلیل هزینه بالا ، پیچیدگی و سختی روش کار معمولاً در آزمایشگاههای تشخیص طبی مورد استفاده قرار نمی گیرد.

در شکل شماتیک الکتروفورز کراتین کیناز، تایپ ۱ ماکرو CK درست بین باندهای CK-MB و CK-MM قابل تشخیص است و تایپ ۲ آن که در مقایسه با CK-MM کاملاً کاتدال است، در قطب منفی الکتروفورز دیده می شود.



در شکل زیر نیز، تایپ ۱ ماکرو CK (T1) بین باندهای CK-MB و CK-MM و تایپ ۲ (T2) آن در قطب منفی شکل دیده می شود. همچنین سه تایپ CK-MM، دو تایپ CK-MB، یک تایپ CK-BB و یک تایپ CK-BB' (که همان CK-MB کاذب است) در مقایسه با شاهد مشاهده می شود.

### Creatine kinase bands in isoenzyme electrophoresis



#### روش پژوهش :

در این مطالعه ۳۰۰ بیمار با علائم مشکوک به حمله قلبی که در ماه های مرداد و شهریور به اورژانس بیمارستان البرز کرج مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. LDH، CK، CK-MB و %CK-MB/CK این مراجعین با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون و دستگاه اتوآنالایزر هیتاچی ۹۰۲ مورد ارزیابی قرار گرفت.

#### نتایج پژوهش :

با توجه به نتایج به دست آمده، می توان این ۳۰۰ نمونه را به ۵ گروه کلی تقسیم نمود

Group	No.	CK	CK-MB	CK-MB/CK%
Group 1	123	↑ 1063 ± 186	↑ 155 ± 32	📈 14.7 ± 1
Group 2	6	↑ 229 ± 54	↑ 276 ± 65	!!! 121 ± 1
Group 3	25	↑ 929 ± 80	↑ 38 ± 3	😊 4.1 ± 1
Group 4	59	↑ 610 ± 44	√ 15.6 ± 6	😊 2.5 ± 1
Group 5	87	√ 122 ± 44	√ 6.1 ± 5	😊 4.5 ± 0.5

**گروه ۱:** شامل ۱۲۳ مورد با میانگین CK و CK-MB غیر نرمال و میانگین CK-MB/CK بین ۶٪ تا ۲۵٪ که کاملاً شرایط یک بیمار حمله قلبی را دارا هستند.

**گروه ۲:** شامل ۶ مورد با میانگین CK و CK-MB غیر نرمال و میانگین CK-MB/CK بالاتر از ۲۵٪ در این گروه از بیماران گاهی نتایج CK-MB حتی بالاتر از Total CK دیده می شود (به طور کاذب). این گروه از بیماران دارای ماکرو CK هستند و برای تأیید حمله قلبی در آنها با استفاده از تست های CK و CK-MB، حتماً نیاز به بررسی تکمیلی، یعنی بررسی سریالی این دو تست و یا استفاده از الکتروفورز است.

**گروه ۳:** شامل ۲۵ مورد با میانگین CK و CK-MB غیر نرمال و میانگین CK-MB/CK کمتر از ۶٪ که شرایط این گروه از مراجعین با یک بیمار حمله قلبی همخوانی ندارد (برای تأیید حمله قلبی CK-MB/CK % باید حتماً بین ۶٪ تا ۲۵٪ باشد).

**گروه ۴:** شامل ۵۹ مورد با میانگین CK غیر نرمال و CK-MB نرمال و میانگین CK-MB/CK کمتر از ۶٪ که شرایط این گروه از مراجعین با شرایط یک بیمار حمله قلبی متفاوت است (CK-MB نرمال است).

**گروه ۵:** شامل ۸۷ مورد با میانگین CK و CK-MB نرمال و میانگین CK-MB/CK کمتر از ۶٪ که هیچ یک از سه شرط تشخیص حمله قلبی را ندارند و گروه کنترل محسوب می شوند.

### بررسی نتایج :

در گروه های ۳ و ۴ با توجه به مشاهده میانگین CK-MB/CK کمتر از ۶٪، مشکل افزایش در میانگین مقادیر CK یا CK-MB می تواند مربوط به مشکلات آسیب ماهیچه های اسکلتی باشد، در حالیکه بیماران گروه ۲ میانگین CK-MB/CK % بیشتر از ۲۵٪ دارند. در ادامه با بررسی سه بیمار از مراجعین فوق تداخل ماکرو CK و آسیب های ماهیچه اسکلتی در تشخیص حمله قلبی مورد ارزیابی قرار می گیرد.

### بیمار اول :

Time	LDH	CK	CK-MB	CK-MB/CK%
1 AM	511	241	268	111 %
6 AM	650	442	398	90 %
4 PM	981	1861	684	37 %

در بررسی اولیه این بیمار مقادیر CK-MB (۲۶۸)، CK (۲۴۱) و LDH (۵۱۱) غیر نرمال و CK-MB/CK % بیش از ۲۵٪ ارزیابی شد. اما نتایج حاصل از بررسی سریالی این تست ها، نشان داد که مقادیر CK (۱۸۶۱ و ۴۴۲) افزایش چشمگیری داشته، به طوری که حتی از مقادیر CK-MB (۶۸۴ و ۳۹۸) نیز پیشی گرفته است و با این شرایط CK-MB/CK % نیز به تدریج کاهش یافته و به ۲۵٪ نزدیک شده است.

افزایش مقادیر CK، CK-MB و LDH در طی زمان، حاکی از آن است که بیمار مورد بحث علاوه بر اینکه دارای ماکرو CK است، دچار حمله قلبی نیز شده است.

## بیمار دوم :

Time	LDH	CK	CK-MB	CK-MB/CK%
1 AM	230	175	211	120 %
6 AM	241	185	216	117 %
4 PM	243	180	214	116 %

در بررسی ابتدایی این بیمار مقدار CK-MB (۲۱۱) غیر نرمال و بیشتر از Total CK (۱۷۵) و مقادیر CK و LDH نرمال ارزیابی شد. همچنین CK-MB/CK % بالاتر از ۲۵% بود. مطالعات انجام گرفته در طی ساعات بعدی نیز هیچگونه افزایشی را در این سه تست نشان نداد. با توجه به عدم افزایش در مقادیر CK و CK-MB فرد مزبور تنها دارای ماکرو CK است و دچار حمله قلبی نشده است.

## بیمار سوم :

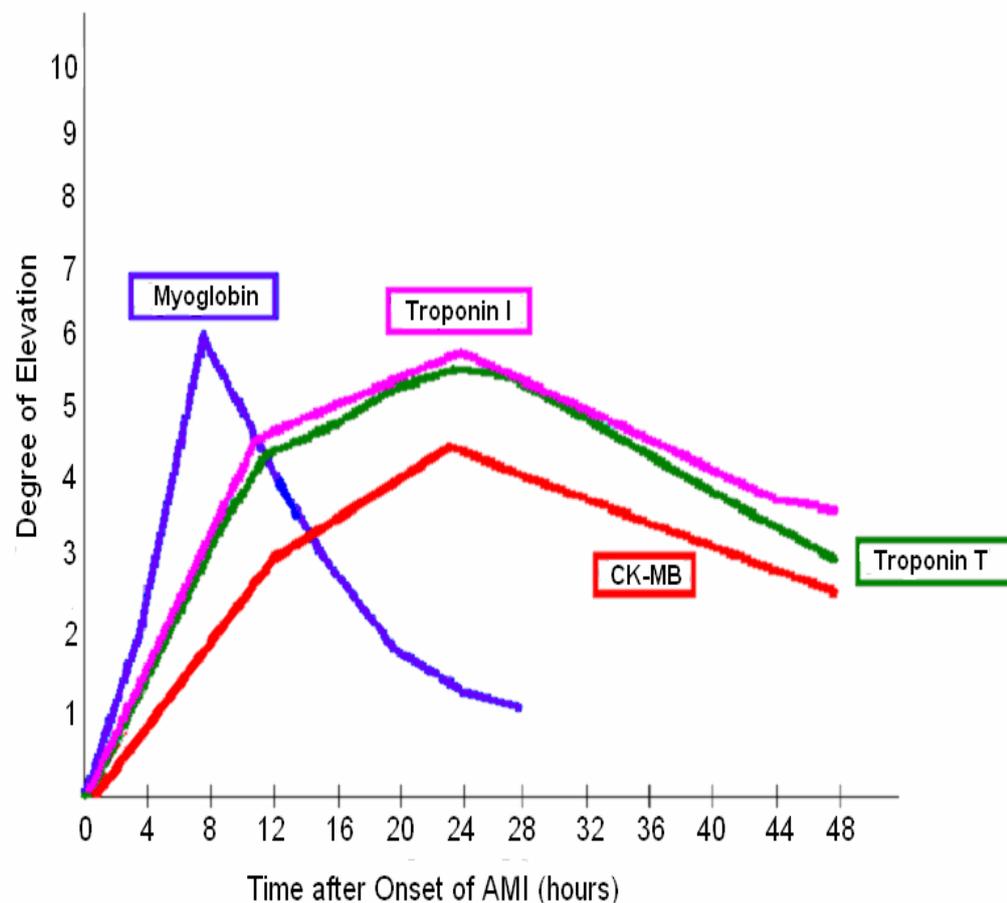
Time	LDH	CK	CK-MB	CK-MB/CK%
1 AM	890	911	55	6 %
6 AM	1230	1298	191	14.7 %
4 PM	1280	1892	311	16.4 %

در نگاه اول، نتایج بررسی های انجام گرفته در این بیمار مؤید حمله قلبی نیست. با وجود اینکه مقادیر CK (۹۱۱) ، CK-MB (۵۵) و LDH (۸۹۰) همگی غیر نرمال هستند ، ولی CK-MB/CK % کمتر از ۶% است که نمایانگر آسیب دیدگی ماهیچه های اسکلتی است . اما با ادامه نمونه گیری از این فرد، افزایش چشمگیری در مقادیر CK (۱۸۹۲ و ۱۲۹۸) ، CK-MB (۳۱۱ و ۱۹۱) ، LDH (۱۲۸۰ و ۱۲۳۰) و CK-MB/CK % (بین ۶% تا ۲۵% ) مشاهده می شود که دلالت بر بروز حمله قلبی دارد. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که این بیمار توأماً دچار آسیب ماهیچه های اسکلتی و حمله قلبی می باشد و در صورتی که CK و CK-MB این بیمار مورد بررسی سریالی قرار نمی گرفت ، حمله قلبی بیمار نیز قابل تشخیص نبود.

## بحث و نتیجه گیری :

اطلاع از یافته های فوق سبب می شود که مسئولین فنی و تکنیسین های آزمایشگاه با اطمینان خاطر از صحت نتایج به دست آمده نسبت به اعلام آنها اقدام نمایند و به این ترتیب مانع از ناشناخته ماندن بیماران دارای ماکرو CK شوند. لازم به یاد آوری است که بیماران دارای ماکرو CK و بیماران دارای آسیب ماهیچه های اسکلتی نیز ممکن است دچار حمله قلبی شوند. از آنجا که مقادیر نرمال CK و CK-MB لزوماً دلیل بر رد حمله قلبی نیست و همچنین مقادیر CK و CK-MB غیر نرمال نیز دلیل بر حمله قلبی نیست، پیگیری سریالی دو تست CK و CK-MB می تواند از عدم تشخیص بیماران دچار حمله قلبی جلوگیری کند. در عین حال بررسی شرح حال و نوار قلبی بیمار و تست هایی چون Troponin و Myoglobin می تواند کمک مؤثری در جهت تشخیص حمله قلبی باشد.

Figure 1 Plot of cardiac marker levels vs time after onset of symptoms



ارائه شده توسط احسان جباری به عنوان سخنرانی در بخش بیماری های قلبی ششمین کنگره ارتقاء کیفیت