

CK-MB Kütle ve Aktivite Ölçüm Yöntemlerinin Akut Miyokard Enfarktüsü ve Sağlıklı Gruplarda Karşılaştırılması

Comparison of CK-MB Mass and Activity Measurement Methods in Acute Myocardium Infarction and Healthy Groups

Arzu Akağaç Etem*

Ebru Önalın Etem**
Gürol Şahin Ulutaş*

Sembol Türkmen Yıldırım***
Serpil Ünal****

* Uşak Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Uşak

** Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Elazığ

*** Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul

**** Uşak Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Uşak

ÖZET

Amaç: Göğüs ağrısı olan hastaların uygun tedavisinin yapılması için kreatin kinaz miyokard izoenziminin (CK-MB) gerçek değerinin ölçülmesi akut miyokard infarktüsü (AMİ)'nin erken belirlenmesinde önemlidir. Çalışmamızın amacı CK-MB ölçümünde kullanılan iki farklı yöntemin tanı değerini AMİ'li hasta grubu, total kreatin kinaz (CK) değeri yüksek sağlıklı grup ve total CK'sı normal olup CK-MB değeri yüksek sağlıklı grupta karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Acil servise başvuran 16 AMİ tanılı hasta, serum total CK'ı yüksek bulunan 30 sağlıklı ve serum total CK'ı normal olup CK-MB aktivitesi yüksek bulunan 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Total CK ve CK-MB aktiviteleri fotometrik, CK-MB kütle düzeyleri kemiluminometrik yöntem ile tayin edildi.

Bulgular: Üç grubun CK-MB kütle ve CK-MB aktivite değerleri lineer regresyon/korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, total CK'sı yüksek sağlıklı ve total CK'sı normal olup CK-MB değeri yüksek sağlıklı gruplarda anlamlı korelasyon katsayıları (sırasıyla $r = -0.013$, $p = 0.945$ ve $r = 0.042$, $p = 0.825$) saptanamazken, AMİ'li hasta grubunda CK-MB aktivite ve kütle ölçüm yöntemlerinin arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.909$, $p = 0.000$).

Sonuç: Sağlıklı gruplarda immunoinhibisyon tekniği ile ölçülen CK-MB aktivitesi tayininde pozitif interferensler oluşabilir. Ancak, yüksekliğin gerçekten kardiyak nedene bağlı olduğu AMİ grubunda ölçülen CK-MB aktivitesi değerlerinde ise bu interferansın daha az baskın olduğu görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Miyokard enfarktüsü, Kreatin kinaz MB formu

ABSTRACT

Objective: For the appropriate treatment of patients with chest-pain, measuring true CK-MB values is important for the early identification of myocardial infarction. The objective of our study was to

compare the diagnostic value of the two different methods in patients with acute myocardial infarction, healthy controls with high CK levels and healthy controls with normal total CK level plus high CK-MB level.

Materials and Methods: 16 patients diagnosed AMI who referred to the emergency clinic, 30 healthy controls with high CK levels and 30 with normal total CK level and high CK-MB level were enrolled in this study. Total CK and CK-MB activities were measured by photometric and CK-MB mass levels were determined with chemiluminometric methods.

Results: When the three groups CK-MB activity and mass values were evaluated with linear regression, correlation analyses; there were no significant correlations between CK-MB mass and CK-MB activity values in both control groups ($r = -0.013$, $p = 0.945$ and $r = 0.042$, $p = 0.825$) however in patients with AMI there was significant correlation ($r=0.909$, $p = 0.000$).

Conclusion: In healthy groups there may be positive interferences when immunoinhibition technique is used. However, in acute myocardial infarction group, where the increases are really cardiac in origin, these interferences are less prominent.

Key Words: Myocardial infarction, Creatin kinase-MB Form

GİRİŞ

AMİ, tanı ve tedavi yöntemlerinde son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen, halen tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmiş ülkelerde son yirmi yılda her ne kadar AMİ'ne bağlı ölümlerde %30 oranında bir azalma sağlansa da, halen olguların %25'i ölümlerle sonlanmakta ve bu ölümlerin de %50'si ilk bir saat içinde olmaktadır (1). AMİ tanısında klinik değerlendirme sonrası ilk çekilen elektrokardiyografi (EKG), olguların %50'sinde tanı koydurucudur. Bu oran, seri EKG çekimleri ile %95'lere kadar çıkmaktadır (2). AMİ'nün klinik tanısı, miyogloblin, CK-MB, kardiyak troponinler gibi özellikli kardiyak belirteç düzeylerinin ölçümü ile desteklenmelidir (3).

CK, her biri 40 kD olan iki altüniteden oluşan dimerik bir enzimdir. Üç farklı izoenzimi vardır; CK-MM (kas tipi), CK-BB (beyin tipi), CK-MB (miyokard tipi). Farklı yapıdaki dördüncü formu ise 64 kD ağırlığında olup mitokondriyal yerleşim gösterir ve dolaşıma salındığında 250 kD'luk makro CK II (MCK-II) olarak adlandırılan oligomerler oluşturur (4). CK-MM kalp ve iskelet kasının her ikisinde dominant olmasına rağmen, serum total CK aktivitesinin %10-20'sini miyokardiyuma daha spesifik olan CK-MB, %2-5'ini ise iskelet kasında CK-MB aktivitesinin oluşturduğu gösterilmiştir (5).

AMİ tanısında CK-MB tanılal değeri yüksek olan bir testtir. CK-MB ölçümünde aktivite ve kütle ölçümü olmak üzere iki farklı yöntem kullanılmaktadır. Rutin laboratuvarlarda CK-MB aktivite ölçümünde halen yaygın olarak kullanılmakta olan immunoinhibisyon-kinetik yöntemin miyokardial nekrozu olmayan, sağlıklı kişilerde de referans aralıklarının üzerinde sonuçlar vermesi testin spesifikliğini azaltırken, klinisyeni yanlış yönlendirebilmektedir (6). İmmunoinhibisyon-kinetik yöntemle CK-MB aktivite ölçümünde serum CK-BB düzeyleri ihmal edilerek (normalde serumda <5 U/L) sadece CK-M alt ünitesinin spesifik olarak inhibe edildiği yöntemler kullanılmaktadır. Makro CK vakalarında inhibisyonun olmaması ve CK-BB artışında ise ihmal edilen fraksiyonun artışına bağlı olarak yalancı yüksek CK-MB aktivitesi sonuçlarıyla karşılaşılabilir (7,8).

Klinik laboratuvarlarda karşılaşılan yalancı yüksek CK-MB aktivite değerine neden olduğu iyi bilinen diğer bir faktör hemolizdir (9). Hemoglobin konsantrasyonu 20 mg/dL'nin üzerine çıktığında hemoliz görsel olarak algılanabilmektedir (9-11). Eritrositler CK içermemesine rağmen CK ve CK-MB aktivite ölçümü hemolizden önemli ölçüde artış yönünde etkilenmektedir (12,13). Hemolizin bu etkisinin iki nedeni vardır: Birincisi adenilat kinaz ve glukoz 6 fosfat dehidrojenaz

enzimlerinin eritrositlerden seruma salınımının adenilat kinaz immüno inhibisyon sürecinde ara ürün olan ATP'nin artışına neden olmasıdır. ATP ve glukoz 6 fosfat da CK ve CK-MB aktivite ölçüm reaksiyonlarında substrat olarak rol oynar ve yüksek seviyedeki substrat yanlı yüksek sonuçlara neden olur (13,14). İkincisi ise; hemolizin görünür spektrumun kısa dalga boyunda (300-500nm) absorbansı artırmasıdır (9). Ancak son yıllarda kullanıma giren otoanalizörler iki dalga boyunda okuma yaptığı için bu etkiyi önleyebilmektedir.

2000 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Derneği akut koroner sendromları sınıflandırmak için tekrar belirledikleri kriterlerde kardiyak troponin ve CK-MB kütle ölçümünü miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteci olarak önerdiler (10). CK-MB kütle ölçümü orta düzeyde hemoliz, makro CK formları ve CK-BB izoenzim artışına neden olan yukarıda adı geçen faktörlerden etkilenmediğinden bu faktörlerden kaynaklanan yalancı pozitiflik oluşmamaktadır (7,15,16). Kütle ölçümleri aktivite ölçümlerinden daha duyarlı olup serum anormalliklerini daha erken belirleyebilmektedir (7,17).

Biz de bu çalışmamızda CK-MB tayininde kullanılan aktivite ve kütle ölçüm yöntemlerini AMİ'li hasta grubu, total CK değeri yüksek sağlıklı grup ve total CK'sı normal ancak CK-MB aktivitesi yüksek sağlıklı gruplarda karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Mart 2010 ve Nisan 2010 tarihleri arasında S.B. Uşak Devlet Hastanesi acil servisine başvuran 16 AMİ tanılı hasta, 30 total CK'sı yüksek bulunmuş sağlıklı birey ve 30 total CK'ı normal ancak CK-MB aktivitesi yüksek bulunmuş sağlıklı birey olmak üzere toplam 76 olgu dahil edildi. AMİ tanısı Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği tipik 20 dakikadan uzun süren ciddi göğüs ağrısı, ST yükselmesi, anormal Q dalgası gibi tipik EKG bulguları ve seri serum ölçümlerinde CK-MB, kardiyak troponin yükselmesi kriterlerinden

en az ikisinin olması kriterleri ile konulmuştu. Kontrol grubu bireylerinin seçiminde sistemik hastalıklar, kanser, otoimmün hastalık, kalp yetmezliği, aritmi, atrial flutter, koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, tanıları dışlama kriteri olarak kullanıldı. Kontrol grubu bireylerinin hastaneye başvuru nedenleri peptik ülser, dispepsi, myalji, anksiyete bozukluğu, vertigo ve gastrit idi.

Serum total CK aktivitesi ölçümü enzimatik kinetik; CK-MB aktivitesi ölçümü immüno-inhibisyon metodu ile Abbott Architect c 8000 (Abbott Inc, USA) cihazında; CK-MB kütle ölçümleri direk kemilüminometrik yöntem ile Advia Centaur CP (Siemens Inc, Germany) cihazında yapıldı. Çalışmamızdaki 3 grubun laboratuvar sonuçlarına laboratuvar bilgi sisteminden ulaşıldı. Hastanemiz acil servisine başvuran ve total CK, CK-MB kütle ve CK-MB aktivite istemleri aynı anda yapıp, numuneleri aynı anda alınan hastalar ve sağlıklı grup çalışmaya dahil edildi. İstatistik analizler SPSS 11.5 paket programıyla yapıldı. Veriler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için lineer korelasyon testleri kullanıldı.

BULGULAR

Total CK'sı yüksek sağlıklı, total CK'sı normal CK-MB değeri yüksek sağlıklı ve AMİ'lü grubun yaşları sırasıyla 54.5 ± 20.5 , 61.3 ± 16.8 ve 65.6 ± 18.6 (Ortalama \pm SD) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Üç grubun total CK, CK-MB aktivite ve CK-MB kütle değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Total CK'ı yüksek sağlıklı ve total CK'sı normal CK-MB değeri yüksek sağlıklı grubun CK-MB aktivite ve CK-MB kütle ortalama değerleri Mann-Whitney U testi ile kıyaslandığında anlamlı istatistiksel fark bulundu (sırasıyla $p=0.033$ ve $p=0.003$).

AMİ'lü hasta grubu sırasıyla total CK'ı yüksek sağlıklı grup ve total CK'sı normal CK-MB değeri yüksek sağlıklı gruplarla CK-MB aktivite ve CK-MB kütle düzeyleri açısından Mann-Whitney U testi ile kıyaslandığında anlamlı

Tablo 1. Grupların total CK, CK-MB aktivite ve CK-MB kütle değerleri.

| | Total CK yüksek sağlıklı | | | CK-MB yüksek sağlıklı | | | AMI'lü grup | | |
|-----------------------|--------------------------|----------------|-------------|-----------------------|----------------|-------------|-------------|----------------|-------------|
| | Total CK | CK-MB aktivite | CK-MB kütle | Total CK | CK-MB aktivite | CK-MB kütle | Total CK | CK-MB aktivite | CK-MB kütle |
| Ortalama | 399.2 | 55.6 | 3.14 | 73.5 | 46.7 | 1.86 | 979.8 | 157.1 | 79.81 |
| Standart sapma | 467.7 | 131.3 | 1.82 | 39.5 | 29.0 | 1.41 | 1016.1 | 158.2 | 111.20 |
| Median | 254,5 | 28.0 | 2.73 | 71.0 | 34.0 | 1.54 | 457.0 | 86.0 | 29.35 |
| Alt %95 güven aralığı | 224.5 | 6.6 | 2.46 | 58.7 | 35.8 | 1.34 | 438.4 | 72.8 | 20.55 |
| Üst %95 güven aralığı | 573.9 | 104.7 | 3.82 | 88.2 | 57.5 | 2.39 | 1521.3 | 241.5 | 139.06 |
| Minimum | 169 | 10.0 | 0.17 | 22.0 | 26.0 | 0.01 | 123 | 33.0 | 5.70 |
| Maksimum | 2687 | 746.0 | 8.60 | 174.0 | 148.0 | 4.63 | 3101 | 477.0 | 300.00 |

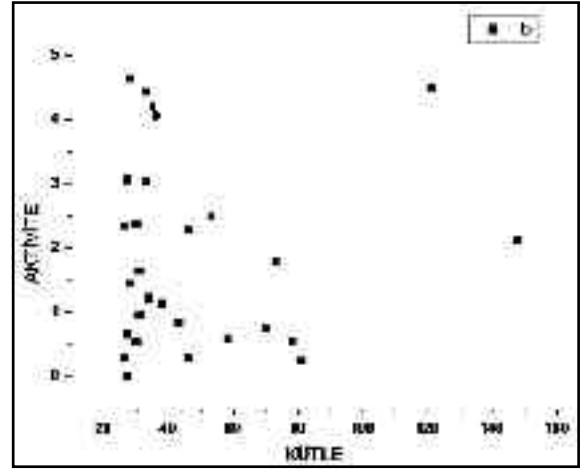
istatistiksel fark bulundu (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$ ve $p=0.000$, $p=0.000$).

Total CK'ı yüksek sağlıklı ve total CK'sı normal CK-MB değeri yüksek sağlıklı grubun CK-MB aktivite ve kütle değerleri lineer regresyon/korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanamadı (sırasıyla $r = -0.013$, $p = 0.945$ ve $r = 0.042$, $p = 0.825$).

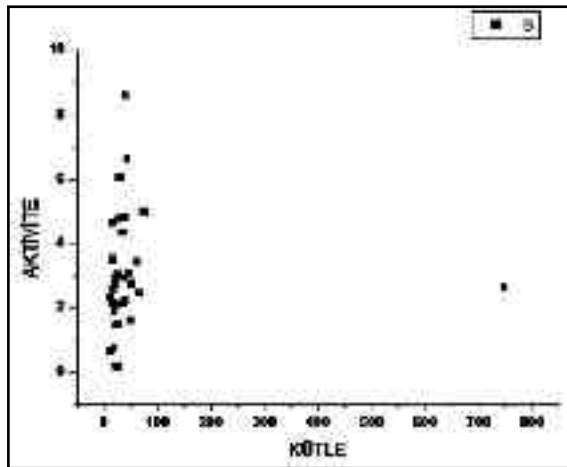
AMI'lü hasta grubumuzun CK-MB aktivite ve kütle değerleri lineer regresyon/korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde iki yöntem arasında anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.909$, $p=0,000$)

Grafik 1, 2 ve 3'de sırasıyla total CK'sı yüksek sağlıklı kontrol grubunun, CK-MB değeri yüksek sağlıklı kontrol grubunun ve AMI'lü

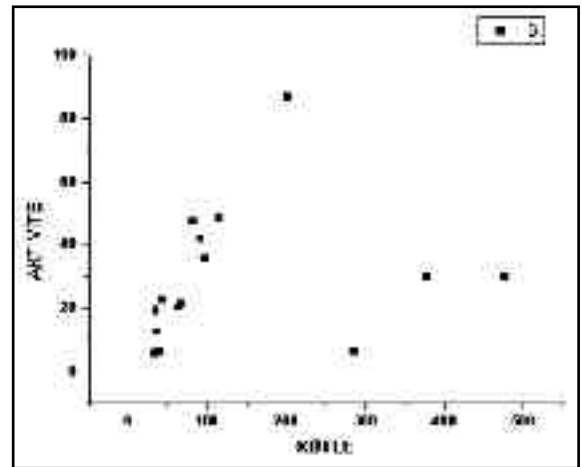
hastaların CK-MB immunoinhibisyon ve kütle değerlerinin regresyon eğrisi görülmektedir.



Grafik 2. CK-MB değeri yüksek sağlıklı kontrol grubunun CK-MB kütle ve aktivite değerlerinin regresyon eğrisi grafiği.



Grafik 1. Total CK'sı yüksek sağlıklı kontrol grubunun CK-MB kütle ve aktivite değerlerinin regresyon eğrisi grafiği.



Grafik 3. AMI'li hasta grubunun CK-MB kütle ve aktivite değerlerinin regresyon eğrisi.

TARTIŞMA

Tanı koydurucu biyokimyasal testlerin AMİ sonrası erken dönemde sonuç verebilen, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları, akut koroner sendromlu hastaların acil servislerdeki tanı, triyaj ve tedavi aşamalarında prognostik bir unsur olarak gitgide önem kazanmaktadır (21).

Yapılan bazı çalışmalarda CK-MB kütle ölçümünün, aktivite ölçümüne göre daha sensitif ve hızlı bir yöntem olduğu ve çeşitli interferan maddelerle (makro CK, adenilat kinaz gibi) daha az etkileşim gösterdiği bildirilmiştir (22). Lee ve ark. geniş bir popülasyonda yaptıkları çalışmada MCK-I vakalarının 2/3'ünde total CK aktivitelerinin arttığını, MCK-II vakalarının ise 3/4'ünde normal sınırlar içerisinde olduğunu saptamışlardır (23).

Serdar ve ark.'nın 269 AMİ şüphesi olan 27'sinin AMİ tanısı almış olduğu hasta grubunda yaptığı çalışmada; total CK ile uyumsuz CK-MB değeri yüksek 65 hastaya CK elektroforezi yapılarak bu hastaların da 25'inin yanlış yüksek CK-MB aktivite değerine sahip olduğunu saptamışlardır. Yanlış yüksek CK-MB değeri olan 25 hastanın 3'ünde MCK-I (%1.1), 2'sinde MCK-II (%0.7) ve 2'sinde ise artmış CK-BB (%0.7) tespit etmişlerdir. Bu 7 hastanın 2'sinde herhangi bir patoloji saptanmazken 5'inde karsinoid sendrom karaciğer metastazı, hipertansiyon-total histerektomi-bilateral salpingooforektomi, ülseratif kolit, küçük hücreli akciğer tümörü, multipl kemik metastazı ve DM tespit etmişlerdir. CK-MB aktivite artışlarının klinik durum ve EKG değişimleriyle uyumsuz olduğu vakalarda MCK-I, MCK-II ve CK-BB artışı düşünülerek tekrarlayan ölçümler, CK-MB/total CK oranı değerlendirilerek hastaya gereksiz tetkik ve tedavi uygulamalarından kaçınılması gerektiği sonucuna varmışlardır (24). Bu çalışmada; 65 hastanın 25'(%38)'inde yanlış yüksek CK-MB aktivite düzeyinin oluşu klinikte bu sorunla çok sık karşılaşıldığını ve bu durumun klinisyeni yanlış ileri tetkik ve tedavilere yönlendirebileceğini göstermektedir.

Yücel ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada CK-MB aktivite ölçümünün hemoliz ile pozitif interfere olduğu, bu interferansın düşük hemoglobin konsantrasyonlarında başladığı ve hemoglobin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Adenozin monofosfat ve diadenozin pentafosfatın, hafiften orta dereceye kadar olan hemolizde serum CK aktivitesi için interferansı önlediği görülmekle beraber bu inhibitörlerin, CK aktivitesine göre daha düşük düzeyde bulunan CK-MB aktivitesi için aynı etkiyi göstermediği sonucuna varmışlardır. CK-MB aktivite ölçümünün çeşitli interferanslara sahip olduğu için gelecekte elimine edileceğini öngörmüşlerdir (25).

Retrospektif bir çalışma olan araştırmamızda, sağlıklı iki grubun CK-MB aktivite ve kütle değerlerini lineer regresyon ve korelasyon ile değerlendirdiğimizde, sonuçların korelasyonunu anlamlı olmadığını gördük. Bu durumu CK-MB immunoinhibisyon yönteminin her bir örnekteki makro CK1, makro CK2 ve CK-BB düzeylerinden etkilendiği veya serumun çeşitli düzeylerde hemolizli olduğu şeklinde yorumladık. Oysa AMİ'li hasta grubumuzun CK-MB aktivite ve CK-MB kütle değerleri lineer regresyon/korelasyonla değerlendirildiğinde sonuçların anlamlı korelasyon gösterdiği gözlemlendi ($r=0.909$). Bu korelasyon AMİ'lü hastaların serumlarında gerçekten yükselen CK formunun CK-MB olması nedeniyle, serumlarda makro CK1, makro CK2 ve CK-BB aktiviteleri ve hemolizden kaynaklanan olası etkilerin AMİ'lülerin gerçek yüksek MB aktivitelerinin yanında ihmal edilebilir düzeylerde kaldığını düşünmekteyiz. Bu bulgularımız Küçükercan ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumluydu (6). Çalışmamız retrospektif olarak yapıldığı için hemoliz düzeylerini değerlendiremememiz kısıtlılık oluşturdu. Yapılacak prospektif çalışmaların bu konuya açıklık getireceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak her iki sağlıklı grup olgularında immunoinhibisyon tekniği ile ölçülen CK-MB değerlerinin pozitif interfere olduğu, gerçek

yüksek kardiyak CK-MB değerlerinde ise bu interferansın azaldığı görülmektedir. Klinik laboratuvarlarda CK-MB kütle yönteminin kullanılmasının, hastalara daha hızlı ve doğru tanı konularak gereksiz ileri tetkik yapılmasını önleyeceği ve tedavilerinin daha erken düzenlenmesini sağlayarak maliyeti düşüreceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates and case fatality in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation* 1994; 90(1): 583-612.
2. Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi Z, Rutherford J, Parker C, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3,697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52(8): 936-42.
3. Newby LK, Gibler WB, Ohman EM, Christenson RH. Biochemical markers of in suspected acute myocardial infarction: the need for early assesment. *Clin Chem* 1995; 41(9): 1266-72.
4. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. W.B. Saunders Comp; 2001.
5. Burtis CA, Ashwood ER and Bruns DE. Tietz Text book of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th ed. W.B Saunders Comp; 2005.
6. Küçükercan İ, Çakır Ö, Tokdemir G, Balođlu G, Orçun A. Akut miyokard enfarktüsülü ve sağlıklı olgularda ck-mb aktivite ve kütle ölçümü yöntemlerinin karşılaştırılması. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 2003; 14(1): 27-9.
7. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.665.
8. Sturk A, Sanders GTB. Macro enzymes: prevalence, composition, detection and clinical relevance (Review). *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 65-81.
9. Sonntag O. Hemolysis as interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 127-39.
10. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Euro Heart J* 2000; 21(18): 1502-13.
11. Young DS, B ernes EW. Specimen collection and proces-sing: sources of biological variation. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed., Philadelphia: WB Saunders 1999. p.49.
12. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed., Philadelphia: WB Saunders 1999. p.658.
13. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed., Philadelphia: WB Saunders 1999. p.662.
14. Moss DW, Henderson AR. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed., Philadelphia: WB Saunders 1999. p.663.
15. Dasgupta A, Wells A, Biddle DA. Negative interference of bilirubin and hemoglobin in the MEIA troponin I assay but not in the MEIA CK-MB assay. *J Clin Lab Anal* 2001; 15: 76-80.
16. Kwon HJ, Seo EJ, Min KO. The influence of hemolysis, turbidity and icterus on the measurements of CK-MB, troponin I and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 360-4.
17. Bakker AJ, Gorgels JP, van Vlies B, Haagen FD, Smits R. The mass concentrations of serum troponin T and creatine kinase-MB are elevated before creatine kinase and creatine kinase-ME activities in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 715-24.
18. Cannon RO Mechanisms, management and future directions for reperfusion injury after acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(2): 88-94.
19. Field JM. The reperfusion era. Strategies for establishing or maintaining coronary patency. *Cardiol Clin* 2002; 20(1): 137-57.
20. Gheorghide M, Ruzumna P, Borzak S, Havstad S, Ali A, Goldstein S. Decline in the rate of hospital mortality from acute myocardial infarction: impact of changing management strategies. *Am Heart J* 1996; 131(2): 250-6.
21. Lindahl B. Biochemical markers of myocardia damage for early diagnosis and prognosis in patients with acute coronary syndromes. Minireview based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci* 1996; 101(3): 193-232.
22. Bablok W. A general regression procedures for method transformation. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 783-90.
23. Lee KN. Relevance of macro creatine kinase Type 1 and Type 2 isoenzymes to laboratory and clinical data. *Clin Chem* 1990; 40: 1278-85.

24. Serdar MA, Tapan S, Türkmen Y, Onur İ, Yaman H, Tokgöz S, et al. İmmünoinhibisyon kreatin kinaz MB aktivite ölçümünün yanlış değerlendirilmesi: Tip I, Tip II makro CK ve CK-BB. Turk J Biochem 2000; 25(1): 5-10.
25. Yücel M, Tokalak İ, Kulaksızoğlu S, Arat Z. CK-MB activity and hemolysis: Where the interference begins ? Turk J Biochem 2005; 30(3): 216-19.

Yazışma adresi:

Dr. Arzu Etem
Uşak Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Uşak
E-posta: arzuetem@yahoo.com
