

*Originalni članci/  
Original articles*

LAŽNO POVIŠENE VREDNOSTI CK-MB  
KOD BOLESNIKA SA MIGRENOM

FALSELY ELEVATED CK-MB IN PATIENTS  
WITH MIGRAINE

**Correspondence to:**

Mr Ph **Ljiljana Jovanović**  
Institut za medicinsku biohemiju  
Vojnomedicinska akademija,  
Beograd, Crnotravska 17  
tel: 064/3551460,  
e-mail: biohemicar@ymail.com

Ljiljana Jovanović<sup>1</sup>, Zoran Mijušković<sup>1</sup>, Janko Pejović<sup>1</sup>,  
Bojan Jovanović<sup>2</sup>, Dragana Obradović<sup>2</sup>

Institut za medicinsku biohemiju<sup>1</sup>, Klinika za neurologiju<sup>2</sup>  
Vojnomedicinska akademija, Beograd

*Ključne reči*

kreatin kinaza, izoenzim CK-MB,  
bolesnice sa migrenom, lažno povećane  
vrednosti

*Key words*

Creatine kinase, isoenzyme CK-MB,  
CK, migraine patients, falsely increased  
values

*Sažetak*

CK-MB je srčani marker koji se oslobađa iz ćelija u cirkulaciju kao posledica akutnog infarkta miokarda. Međutim, i ako dođe do povećanja aktivnosti CK MB, ono nije uvek vezano za oštećenje ćelija miokarda, već može biti i drugog porekla. Tako na primer, to povećanje je ustanovljeno kod više drugih nekardijalnih oboljenja, ali ne i kod migrene. Usled toga u radu je obrađena pojava lažno povišene MB izoforme enzima kreatin kinaze (CK) kod bolesnica sa migrenom (n=20) u odnosu na zdrave osobe (n=20). U tom cilju određivan je CK, maseni CK MB, kao i aktivnost CK-MB-a izražena u U/L. Ustanovljeno je da se udeo CK MB u ukupnom CK kod bolesnica sa migrenom kretao u rasponu od 13 do 65%, a kod zdravih osoba od 3.6 do 11.3 %, što je bilo statistički visoko značajno u odnosu na kontrolnu grupu. Pošto ovo predstavlja lažno povećanje aktivnosti CK MB, to bi za razjašnjenje njegovog porekla bilo neophodno izvršiti dodatna ispitivanja, na primer određivanje i drugih izoenzima CK i njegovih makroformi.

*UVOD*

*Kreatin kinaza* (CK) katalizuje konverziju kreatinina u fosfo-kreatin uz pomoc adenzin tri fosfata (ATP-a). Postoji u obliku dimera koga čine kombinacije monomera (M - iz mišića, B - iz mozga).<sup>(1)</sup> Elektroforezom na agarozu i celuloza-acetatu identifikovana su tri citosolna (CK3-MM, CK2-MB, CK1-BB) i jedan mitohondrijalni izoenzim (CK-Mt). U serumu se nalazi 95% CK-MM, a ostatak čini CK-MB. CK-BB se ne nalazi u serumu zdravih osoba; do sada je dokazano da se najčešće pojavljuje u krvi usled povrede mozga, infarkta mozga, povreda glave, Rejovog sindroma, ali i kod kancera prostate, ili kancera pluća. Pored ovih formi postoje i makro CK forme, kompleksi CK-izoenzima i imunoglobulina: Makro CK1 je najčešće CK BB i IgG, a takođe i CK-MB i IgA, kao i CK MM i IgA. Makro CK2 predstavlja oligomernu mitohondrijalnu CK.

CK-MB izoenzim je najspecifičniji za tkivo miokarda, pa se zato koristi u dijagnostifikovanju akutnog infarkta miokarda, gde se povećava 3-12 sati od pojave simptoma povećava i do šest puta, pik dostiže nakon 24 sata i vraća se na bazične vrednosti za 2 do 3 dana. Takođe, CK-MB se nalazi i u skeletnim mišićima, mada u količini manjoj od 2%. Povećane vrednosti se javljaju i pri traumi, povredi skeletnih mišića, hiruškim operacijama intestinuma, jezika,

dijafragme, uterusa, prostate itd. Prisustvo CK-MB koje je više od 5% od ukupnog CK ukazuje na oštećenje srčanog mišića.<sup>(2)</sup>

U radu su obrađene bolesnice sa potvrđenom dijagnozom migrene koja se javljala unilateralno, sa pulsirajućim bolom povezanim sa nauzejom i hipersenzitivnošću na različite spoljašnje stimulse.<sup>(3,4)</sup>

Obzirom da u dostupnoj literaturi nije bilo podataka o nivou CK-MB kod osoba sa migrenom, to je cilj naše studije bio da ispitamo njegovu aktivnost kod tog oboljenja.

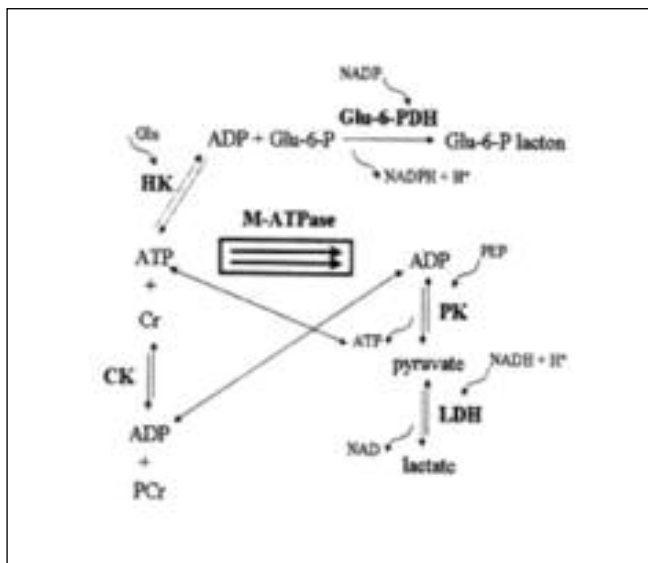
*MATERIJAL I METODE*

U ispitivanje su uključene dve grupe od po 20 pacijenata.

Biohemijske analize vršene su u periodu od novembra 2012.godine do jula 2013.godine u Institutu za medicinsku biohemiju, na Vojnomedicinskoj akademiji. Obuhvatile su određivanje nekoliko parametara i to: merenje ukupne količine enzima kreatin kinaze, merenje izoenzimske aktivnosti CK MB, MBI metodom (SIEMENS Dimension RxL max), kvantitativno merenje masenog CK MB i to MMB metodom (SIEMENS Dimension RxL max). Za analitičku obradu korišćen je serum dobijen centrifugiranjem 15 minuta na 3000 obrtaja iz pune krvi. Ispoštovana je preporuka komercijalnog proizvođača testova da treba

isključiti lipemične, hemolitične i ikterične uzorke seruma, jer lipemija, hemoliza i ikterija interferiraju u reakciji i daju nepoznate rezultate.

Ukupni CK određivan je prema reakciji prikazanoj na slici 1.



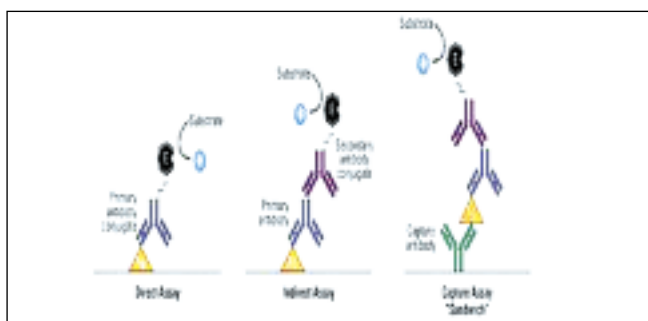
Slika 1. Reakcija određivanja ukupnog CK u serumu

Količina formiranog NADPH je direktno proporcionalan aktivnosti CK u uzorku i meri se na dve talasne dužine- 340 nm i 540 nm.

Analitički opseg merenja je 7-1000U/L dok je referentni opseg, za žene 26-192 U/L, a za muškarce 39-308 U/L.

1. MBI metod predstavlja merenje izoenzimske aktivnosti CK MB, gde je princip metode sledeći: aktivnost CK-MM izoenzima inhibirana je antitelom specifičnim za CK-M subjedinicu. Aktivnost CK-B izoenzima nije inhibirana na osnovu koje se meri aktivnost CK-MB. Analitički opseg merenja 3-125U/L, a referentni opseg je 7-25 U/L.

2. MMB metod predstavlja kvantitativno merenje izoenzima CK MB, kao jednostepeni enzimski test baziran na tzv. "sendvič" principu (slika2), prema uputstvu komercijalnog proizvođača (SIEMENS Dimension RxL max).



Slika 2. Jednostepeni enzimski test (www.piercenet.com)

Pri višku antigena sprečava se vezivanje i detekcija antitela, pa kod vrednosti koje su veće od 300 ng/ml neophodno je veće razblaženje uzorka.

Kompetitivna imunoodređivanja u kojima se oba antitela dodaju istovremeno posebno su osetljiva na tzv. „hook” – ov efekat ili efekat „prozona”. Pri visokim koncentracijama analita, kada količina oba antitela postane ograničavajući faktor, mogu se dobiti niski rezultati. Pod ovim uslovima,

dolazi do kompeticije slobodnog analita i analita vezanog za obeleženo antitelo za ograničeni broj mesta na antitelima vezanim za čvrstu podlogu (eng. solid phase). Vezivanje obelživača za čvrstu fazu će zbog toga da se smanjuje u prisustvu veće koncentracije analita. Ako je koncentracija analita dovoljno velika i ne prepoznata se kao takva, mogu se dobiti lažno niski rezultati, koji mogu biti u referentnom opsegu koncentracija.<sup>(5)</sup>

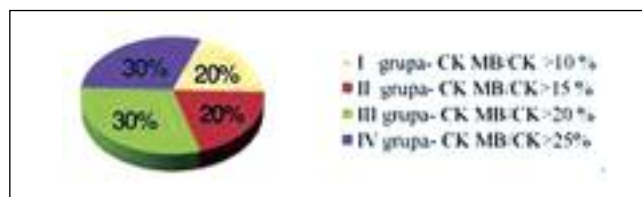
Većina komercijalno dostupnih imunotestova primenjuje metodu kojom se određuje aktivnost enzima CK MB ili metod kojom se određuje maseni CK MB. Međusobnim upoređivanjem te dve metode dobijeni rezultati su pokazali zadovoljavajuću korelaciju. <sup>(6)</sup>

Rezultati su obrađivani standardnom statističkom metodom (Studentov t-test za dve grupe ispitanika nejednakih varijansi).

## REZULTATI

Kod bolesnica sa migrenom ustanovljeno je izolovano povećanje CK MB( >5% ukupnog CK ), pri čemu nije postojalo povećanje ukupnog CK, dok su vrednosti masenog CK MB-a bile u okvirima referentnih vrednosti. Odnos CK MB u odnosu na totalni CK, kretao se u prvoj grupi (pacijenti sa migrenom) između 13% i 65%, a u drugoj grupi (zdrave osobe) između 3.6% i 11.3%. Vrednosti CK MB su takođe bile u granicama referentnih vrednosti sem u dva slučaja u prvoj grupi, gde je udeo CK MB-a u odnosu na totalni veći od 25%. Rezultati prve grupe razvrstani su u četiri jednake podgrupe i to prema vrednosti udela CK-MB-a u ukupnom CK. U prvoj podgrupi taj udeo je iznosio 10-15%, u drugoj 15-20%, u trećoj 20-25%, a u četvrtoj udeo je bio veći od 25%.

Takođe vidi se da je kod 60% pacijenata prve grupe (Slika3), udeo CK MB-a veći od 20%, odnosno 4 puta veći od granične vrednosti udela CK MB koji bi ukazivao na srčano oštećenje).



Slika 3. Vrednosti udela CK MB u CK kod prve grupe pacijenata (sa migrenom) razvrstanih u četiri podgrupe

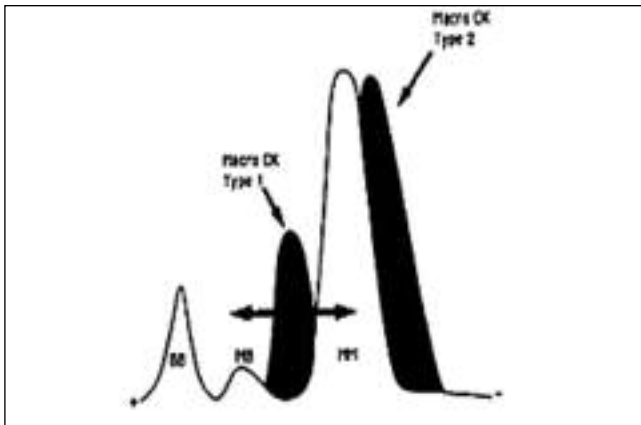
Poređenjem srednjih vrednosti udela CK-MB u ukupnom CK kod grupa sa migrenom i bez migrene, utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0.05$ ).

## DISKUSIJA

Naši rezultati ukazuju na specifičan enzimski profil pacijenata sa potvrđenom dijagnozom migrene. Naime, udeo CK MB u ukupnoj CK nalazio se u opsegu od 13 do 65% kod bolesnica sa dijagnozom migrene u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanica gde su te vrednosti iznosile od 3.6 do 11.3%.

U literaturi nije opisano da se takav enzimski profil, tj. lažno povišene vrednosti CK MB-a javljaju kod migrene, ali je to povećanje registrovano kod drugih oboljenja, na primer

kod hipertrofije miokarda, u slučajevima stenoze aorte, arterijskih srčanih oboljenja, kao i bolesti srca sa hipertrofijom leve komore. Takođe, takva pojava se primećuje kod ekstremne fizičke aktivnosti (tzv. „atletskog srca“). Pojava lažno povišenog CK MB postoji kod pulmonalnog embolizma, visokih doza albuterola pri tretmanu astme, zatim kod hipotireodizma, inflamatornih miopatija (dermatomiozitisa, polimiozitisa), muskularne distrofije (tip1), kolagene vaskularne bolesti (SLE – Sistemski Lupus eritematosus), skleroderme, kao i kod pacijenata na dijalizi bez akutne ishemije srca. Posebno se izdvajaju primeri kod kojih postoji tumor koji je izvor cirkulišućeg CK-MB. Takođe postoje slučajevi kod kojih je udeo CK MB veći od 20% u odnosu na ukupni CK, što može ukazati na pojavu makro CK-tip1 (slika4), koji se javlja kod 1-2% zdravih osoba, ulceroznog kolitisa, kancera prostate ili bešike.



**Slika 4.** Mobilnost tipičnih i atipičnih CK izoenzima u humanom serumu pri elektroforezi

Značajno povećanje CK MB postoji i kada se poveća CK MB u kombinaciji sa CK BB<sup>(1,7)</sup>. CK BB je opisan i kao marker adenokarcinoma prostate, grudi, ovarijuma, kolona, gastrointestinalnog trakta, pluća. Zatim, prisutan je i u stanjima šoka (sa ili bez hipotermije), kod povreda mozga, šloga i kao genetski marker kod familija sa malignom piroksijom. Povećan je i zajedno sa CK MB kod alkoholne miopatije.<sup>(8)</sup> Treba naglasiti da pojava povišenih vrednosti makro CK i/ili CK BB, dovodi do uspostavljanja pogrešne dijagnoze ako se maseni CK MB i aktivnost CK MB ne posmatraju zajedno.<sup>(9)</sup>

Poreklo nađenog lažnog povećanja CK MB kod bolesnika sa migrenom za sada nije poznato. Međutim, ovakvo lažno povećanje CK MB nađeno je kod niza drugih oboljenja što autori pripisuju prisustvu makro CK ili drugih izoenzima CK. Stoga, za potpunije razjašnjenje ovog povećanja kod pacijenata sa migrenom, bilo bi neophodno takođe ispitati prisustvo izoenzima CK i njegovih makro formi. Pri tome, bilo bi interesantno ispitati i neke druge faktore vezane za ovo oboljenje koji bi mogli da utiču na ovaj lažno pozitivni nalaz (na pr. vrednosti u toku napada migrene i uticaj primenjene terapije).

### ZAKLJUČAK

Ispitivanjem udela CK MB u ukupnom CK na bolesnicima sa migrenom ustanovljeno je da se te vrednosti kreću od 13 do 65 %. Na suprot tome, kod kontrolne grupe zdravih ispitanica vrednosti su se kretale od 3.6 do 11.3%, što je statistički bilo visoko značajno niže u odnosu na test grupu. Za razjašnjenje porekla ovog lažnog povećanja CK MB kod bolesnika sa migrenom bilo bi neophodno izvršiti još nekoliko dopunskih testova (na pr. nivo troponina, mioglobina i aktivnost izoenzima CK).

### Abstract

CK-MB is a cardiac marker released into the circulation as a consequence of acute myocardial infarction. However, an increase of CK MB activity is not always related to myocardial cell damage, it might have different origin. For example, this increase was found in several non-cardiac diseases, but not migraine. Therefore, this paper describes the occurrence of falsely elevated MB isoform of the enzyme creatine kinase (CK) in patients with migraine (n = 20) compared to the healthy subjects (n = 20). Accordingly, CK, CK MB mass, as well as the activity of CK-MB expressed in U / L were determined. It was found that the proportion of CK MB of total CK in patients with migraine ranged from 13 to 65% , and in healthy persons from 3.6 to 11.3%, being statistically highly significant compared to the control group. Since this represents the false increase of CK MB activity, the additional tests, such as determination of the other CK isoenzymes and its macroforms are required for the clarification of its origin.

### LITERATURA

- Nickells J, Walton B .SBA and MTF MCQs for the Final FRCA. 1st ed. New York: Cambridge University Press. 2012, pp. 154-155.
- Lee M. Basic Skills in Interpreting Laboratory Data. 5th ed. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacist, 2009, pp. 215-216.
- Borsook D, May A, Goadsby P, Hargreave R. The Migraine Brain-Imaging Structure and Function. 1st ed. New York: Oxford University Press, 2012, pp.19-20.
- Corey –Bloom J, David R. Adult Neurology. 3th ed. New York: Demos Medical Publishing, 2009, pp. 127-128.
- Stanković S.: Tumorski markeri: metode određivanja, Jugoslav Med Biohem, 2006;25(2): 89–101.
- Glew R, Rosenthal M. : Clinical Studies in Medical Biochemistry. 3 th ed. New York: Oxford University Press, 2007, pp. 60-61.
- Mannem S, Ehtesham M, Praveen K, Gupta V.: Elevated CK-MB without myocardial infarction. Scientific Medicine, 2009;1(2)
- Williamson M, Snyder L. Wallach's interpretation of diagnostic tests. 9 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2012, pp. 134 -135.
- Serdar MA, Tokgoz S, Metinyurt G, Tapan S, Erinç K, Haşimi A, Kenar L, Bilgi C, Kutluay T. : Effect of macro-creatine kinase and increased creatine kinase BB on the rapid diagnosis of patients with suspected acute myocardial infarction in the emergency department, Mil Med. 2005;170(8): 648-52.

■ Rad je primljen 28.11.2014. Privaćen 16.12.2014.