

CK-MB activity และ CK-MB mass ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

นวพรรณ จารุรักษ์*

Charuruks N. CK-MB activity and CK-MB mass in diagnosis of acute myocardial infarction. Chula Med J 2004 Aug; 48(8): 553 - 63

The CK-MB is the cardiac marker that has been used as gold standard for confirming and evaluation of patients with suspected of acute myocardial infarction (AMI) more than two decades. Despite of many new available cardiac markers, it remains an essential value as early marker in detection of myocardial infarction (MI). However, analytical techniques, such as immunoinhibition or electrophoresis, have been used to measure CK-MB activity since twenty years ago, are not sensitive enough for early use and relatively nonspecific. Recent advanced analytical technique, immunoassay, has been developed to determine CK-MB mass concentration. The new technique has increased the diagnostic value of CK-MB mass in both sensitivity and specificity for using in MI over CK-MB activity. However, CK-MB Relative Index remains usefulness for interpretation of the analytical result. For the foreseeable future evidence is compelling for better access to rapid testing capabilities in emergency situations, using protocols incorporating CK-MB mass evaluation together with other markers, i.e. myoglobin and troponin. In order to select the effective laboratory request, the information about application and the difference between CK-MB activity and CK-MB mass should be reviewed.

Keywords : CK-MB activity, CK-MB mass, Acute Myocardial Infarction (AMI)

Reprint request : Charuruks N. Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication: April 15, 2004.


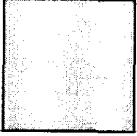


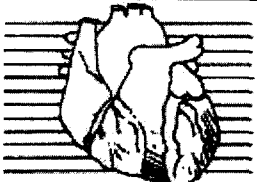
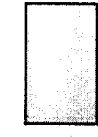
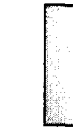

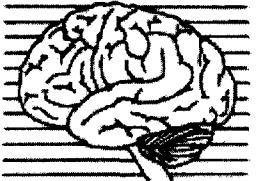



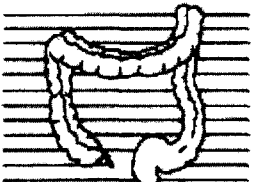



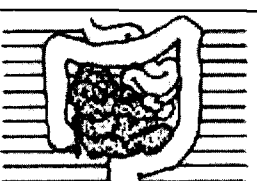


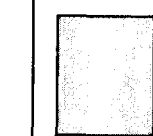
วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อทบทวนความรู้เกี่ยวกับการสั่งการตรวจหาระดับ CK-MB ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI)
2. เพื่อแยกความแตกต่างระหว่าง CK-MB activity และ CK-MB mass เพื่อความเข้าใจในการเลือกสั่งการตรวจได้ถูกต้อง

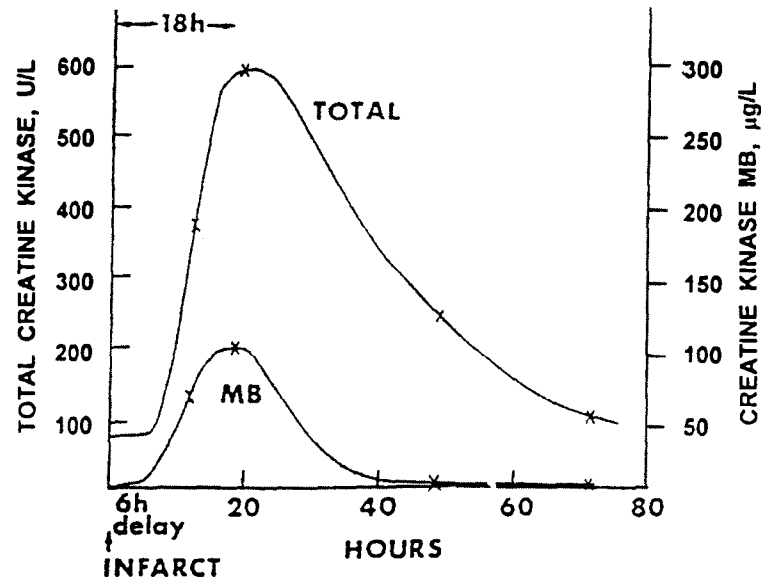
* ภาควิชาเวชศาสตร์ชั้นสูง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Creatine kinase (CK หรือ CPK) เป็นเอนไซม์ (enzyme) ที่ทำหน้าที่สลาย creatine ให้เป็น creatine phosphate ทำให้ได้ ATP ซึ่งเป็นสารพลังงานที่ทำให้กล้ามเนื้อหดตัวได้ เอนไซม์ CK มีโครงสร้างประกอบขึ้นด้วย 2 subunit (dimmer) คือ M และ B ด้วยลักษณะที่กล่าวนี้จึงทำให้เกิด isoenzyme ได้ 3 แบบ คือ CK-MM, CK-MB และ CK-BB โดย CK-MM (muscle type) พบมากในกล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) โดยพบสูงถึงประมาณร้อยละ 99 และในกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardium

muscle) พบประมาณร้อยละ 77 ในขณะที่ CK-MB (cardiac type) พบมากในกล้ามเนื้อหัวใจโดยพบประมาณร้อยละ 22 ส่วน CK-BB (brain type) พบมากในสมองโดยพบประมาณร้อยละ 92 และลำไส้พบประมาณร้อยละ 96 (รูปที่ 1) โดยปกติในกระแสเลือดมี CK-MM เป็นส่วนใหญ่ (ค่าปกติในเลือดมีสัดส่วนดังนี้ CK-MM 96-100 %, CK-MB 0-6 % และ CK-BB 0 %) การตรวจพบว่ามี CK-BB แสดงว่ามีอันตรายของสมอง ส่วนการพบ CK-MB สูงกว่าปกติแสดงว่ามีอันตรายเกิดขึ้นกับหัวใจ⁽¹⁾

 Skeletal muscle	CK-MM  99	CK-MB  1	CK-BB  0
 Myocardium	CK-MM  77	CK-MB  22	CK-BB  1
 Brain	CK-MM  8	CK-MB  0	CK-BB  92
 Colon	CK-MM  3	CK-MB  1	CK-BB  96
 Ileum	CK-MM  3	CK-MB  1	CK-BB  96

รูปที่ 1. ร้อยละของการกระจายของ CK ในเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย (ดัดแปลงจาก Wu AHB. Diagnostic enzymology and other biochemical markers of organ damage. In: Clinical Laboratory Medicine. McClatchey KD (ed), 2nd Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 281-305)



รูปที่ 2. การเปลี่ยนแปลงของระดับ Total CK และ CK-MB ที่ช่วงเวลาต่าง ๆ หลังจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (ดัดแปลงจาก Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. Clinica Chimica Acta 1998; 272: 23-31)

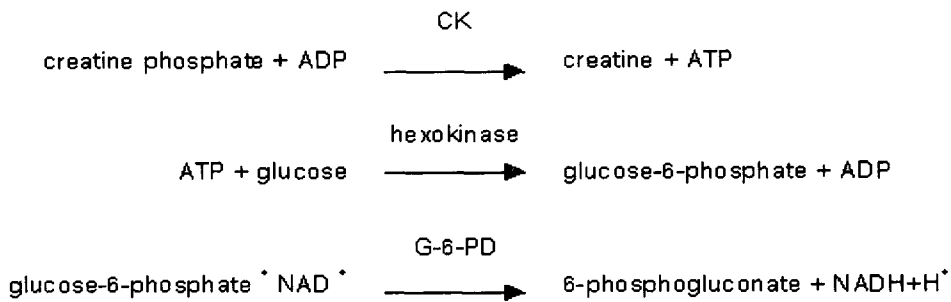
CK-MB เป็น isoenzyme ที่มีการนำมาใช้เพื่อวินิจฉัยและประเมินผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) กว่า 20 ปีมาแล้ว เป็นการตรวจที่ได้ชื่อว่าเป็น "gold standard" ของการตรวจยืนยันกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction, MI) มากกว่าสองทศวรรษ⁽²⁾ และยังคงความเป็นการตรวจวิเคราะห์ที่ยังมีคุณค่าและได้รับความนิยมอยู่แม้ในปัจจุบัน⁽³⁻⁴⁾ แม้ว่าจะในปัจจุบันจะมีการค้นพบ cardiac marker ใหม่ ๆ เพิ่มขึ้นหลายตัว เช่น cardiac Troponin I (cTnI),⁽⁵⁾ cardiac Troponin T (cTnT),⁽⁶⁾ myoglobin (Mb)⁽⁷⁾ เป็นต้น อย่างไรก็ตามการตรวจหาระดับ CK-MB ก็ยังคงความสำคัญอยู่ได้ โดยเป็นหนึ่งในรายการตรวจที่มีประโยชน์และคุณค่าในฐานะ cardiac marker ที่ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจ ทั้งนี้เกิดจากคุณสมบัติของ CK-MB เอง ที่มีระดับเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วภายใน 2-3 ชั่วโมง หลังจากเกิด MI โดยมีจุดสูงสุด (peak level) ใน 16-20 ชั่วโมง หลังจากเกิด MI และกลับ

คืนสู่ปกติได้ภายในเวลาที่รวดเร็ว ภายใน 48-72 ชั่วโมง หลังเกิดอาการ (รูปที่ 2)

ปฏิกิริยาการวิเคราะห์หาระดับของ Total CK

การวิเคราะห์หาระดับของ Total CK นั้น มีพัฒนาการมาโดยทำการวัดระดับเป็น activity ซึ่งสามารถทำการวิเคราะห์ได้โดยใช้เครื่องอัตโนมัติ และสูตรทางปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นในการวิเคราะห์หาระดับของ Total CK นั้นมีพื้นฐานเดียวกัน คือ CK ทำให้ creatine phosphate ทำปฏิกิริยากับ ADP เกิด ATP จากนั้น ATP ที่เกิดขึ้นนี้จะทำปฏิกิริยากับ glucose ภายใต้การควบคุมของ hexokinase ได้ glucose-6-phosphate ซึ่งจะทำปฏิกิริยาต่อไปจนได้ NADH ปฏิกิริยานี้วัดการดูดซึมแสง (absorbance) ของ NADH ที่ความยาวคลื่น 340 nm เรียกปฏิกิริยานี้ว่า "CK-NAC" ทั้งนี้เพราะใช้ N-acetyl-L-cysteine (NAC) เป็นตัวกระตุ้น (activator)

สูตรปฏิกิริยาการวิเคราะห์หาระดับของ Total CK

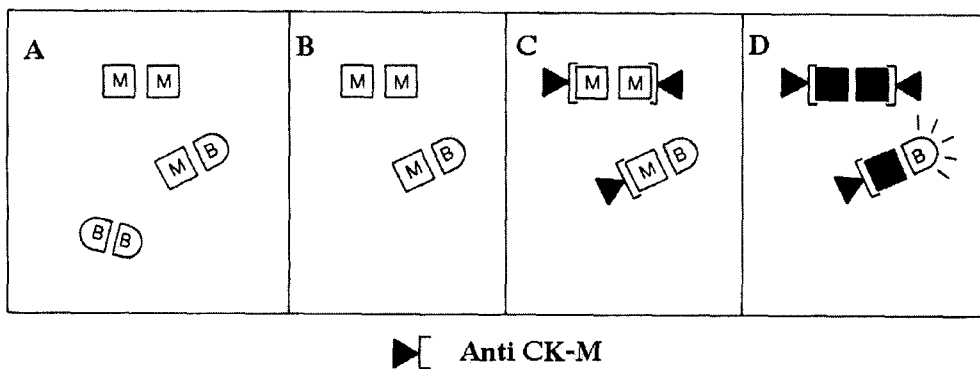


พัฒนาการของการวิเคราะห์หาระดับของ CK-MB

การวิเคราะห์หาระดับของ CK-MB มีพัฒนาการมาอย่างต่อเนื่อง ปัจจุบันวิธีการวิเคราะห์หาระดับCK-MB มีอยู่หลายวิธี โดยวิธีที่นิยม ได้แก่ วิธี immunoinhibition และวิธี electrophoresis นอกจากนี้ยังมีวิธี ion-exchange chromatography แต่ไม่เป็นที่นิยม วิธีต่าง ๆ ที่กล่าวมานี้เป็นการตรวจหาระดับของ CK-MB จากการตรวจหา activity ของ CK-MB และรายงานผลเป็น U/L

อย่างไรก็ตามวิธีดังกล่าวนี้มีข้อจำกัด เช่น วิธี immunoinhibition มีข้อจำกัดในเรื่องความไวความจำเพาะ โดยทั้งนี้วิธี immunoinhibition มีหลักการสำคัญคือการใช้

น้ำยา anti CK-M subunit ทำหน้าที่จับ M subunit ของ CK-MM และ CK-MB ในขณะที่ B subunit ไม่ถูกจับ และจะทำปฏิกิริยากับน้ำยาโดยวิธี CK-NAC ซึ่งเป็นวิธีเดียวกันกับการวัดหา Total CK ดังนั้นจึงสามารถวัดระดับของ B subunit activity ได้ (รูปที่ 3) วิธีการนี้อาศัยข้อเท็จจริงที่ว่า โดยทั่วไปคนปกติและผู้ป่วย MI มีระดับ CK-BB น้อยมาก เนื่องจาก CK-BB มี half life สั้นมาก และวัดได้ต่ำมาก จนเสมือนหนึ่งไม่มี CK-BB ในกระแสเลือด ฉะนั้นจึงถือว่า B subunit activity ที่วัดได้มาจากส่วนของ CK-MB activity และให้คูณด้วย 2 เพื่อทดแทนส่วนของ M subunit activity ที่ถูกจับโดยน้ำยา



รูปที่ 3. โดอะแกรมของปฏิกิริยาการเกิด immunoinhibition ในการการตรวจหาระดับของ CK-MB

- A. โดยทั่วไปในเลือดจะมีทั้ง CK-MM, CK-MB และ CK-BB
- B. แต่ระดับ CK-BB มี half life สั้นมาก และวัดได้ต่ำมาก จึงคิดเสมือนหนึ่งไม่มี CK-BB
- C. เมื่อใส่ anti-CK-M ลงไป M subunit ทั้งหมดจะถูกจับไว้ (inactivation)
- D. B subunit จะเหลืออยู่และถูกวัด และคูณด้วย 2 เพื่อให้ได้เป็นค่า CK-MB activity (ดัดแปลงจาก Wu AHB. Diagnostic enzymology and other biochemical markers of organ damage. In: Clinical Laboratory Medicine. McClatchey KD (ed), 2nd ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 281-305)

อย่างไรก็ตามระดับ CK-BB อาจสูงขึ้นและทำให้เกิดผลบวกปลอมในการตรวจหาระดับ CK-MB ได้ ในกรณีที่พบ "Macro CK" ซึ่งมีอยู่ 2 ชนิด คือ 1) Macro CK Type 1 ซึ่งเกิดจาก CK-BB จับกับ immunoglobulin เช่น IgG หรือ IgA โดย Macro CK Type 1 นี้ไม่พบว่ามีผลทางคลินิก และ 2) Macro CK Type 2 ซึ่งพบใน metastatic cancer และเนื่องจาก Macro CK ทั้ง 2 Type นี้ มี half life ยาวขึ้น ทำให้มี CK-BB ในเลือดสูงขึ้น ฉะนั้นเมื่อตรวจวัดด้วยวิธี immunoinhibition อาจพบว่าระดับ CK-MB สูงกว่า total CK เกิดขึ้นได้ ส่วนวิธี electrophoresis นอกจากจะมีข้อจำกัดในเรื่องความไว ความจำเพาะแล้ว ยังต้องการเครื่องมืออุปกรณ์เฉพาะ ระยะเวลาที่ใช้ในการตรวจนาน และต้องใช้ผู้ตรวจที่มีประสบการณ์พิเศษ⁽⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าในกรณีที่พบ Macro CK Type 1 ที่เกิดจาก IgA จะพบว่ามี band ซ้อนกันกับ band ของ CK-MB ได้

ในปัจจุบันมีการตรวจด้วยเทคนิคที่ได้รับการพัฒนาขึ้นใหม่ด้วยวิธี immunoassay ซึ่งวิธี immunoassay ที่ใช้กันโดยทั่วไปได้แก่ radio immunoassay (isotopic immunoassay) และ enzyme immunoassay (non-isotopic immunoassay) โดยทั้งนี้เทคนิค immunoassay นี้มีความไวความจำเพาะที่ดีกว่าวิธีการเดิม (ตารางที่ 1)

วิธีที่ได้รับความนิยมมากที่สุด คือ enzyme immunoassay ทั้งนี้เพราะเป็นวิธีที่ทำการตรวจวิเคราะห์ได้โดยสะดวก รวดเร็ว และไม่มีปัญหาเรื่องสารกัมมันตรังสี โดยเทคนิคที่นิยมใช้คือ two-site sandwich technique โดยมีขั้นตอนสำคัญ 2 ขั้นตอน ในขั้นตอนแรก ใช้ monoclonal anti-CK-MB ซึ่งมีความจำเพาะต่อ CK-MB เพื่อทำหน้าที่จับยึด CK-MB โดย antibody ดังกล่าวนี้อาศัยอยู่กับ solid phase เช่น หลอดหรือภาชนะที่ใช้ในการตรวจวิเคราะห์ (tube) หรือลูกปัด (bead) หรือชิ้นแม่เหล็กเล็ก ๆ (magnetic particle) ขั้นตอนที่สองใช้ anti-CK-B ซึ่งติดฉลากกับ เอนไซม์ หรือ fluorophore เป็นต้น และคำนวณหาระดับของความเข้มข้น (concentration) ของ CK-MB ได้จาก standard curve ฉะนั้นวิธีการนี้จึงสามารถขจัดปัญหาการเกิดผลบวกปลอมจาก Macro CK ทั้ง Type 1 และ Type 2 สิ่งที่สำคัญคือการตรวจหาระดับของ CK-MB ด้วยวิธีใหม่นี้ เป็นการวัดหาความเข้มข้นของ CK-MB และรายงานผลเป็น ng/mL ไม่ใช่การวัดหา activity ของ CK-MB ดังวิธีการที่ใช้กันแต่เดิม จึงเรียกวัดนี้ว่า "CK-MB mass" (CK-MBm) วิธีการใหม่นี้สามารถวัดหาระดับของ CK-MB ได้ถึงระดับที่ต่ำกว่า 0.1 µg/L ทำให้การวิเคราะห์สามารถกระทำได้โดยเร็วและเร็วขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยเริ่มมีอาการ โดยมีบางรายที่พบว่าสามารถตรวจพบ CK-MB

ตารางที่ 1. เปรียบเทียบความไวและความจำเพาะของ CK-MB mass และ CK-MB activity ที่ช่วงเวลาต่าง ๆ หลังจาก ผู้ป่วยมีปัญหากจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย (ดัดแปลงจาก Penttila K, Koukkunen H, Halinen M, et al. Myoglobin, creatine kinase MB isoforms and creatine kinase MB mass in early diagnosis of myocardial infarction in patients with acute chest pain. Clinical Biochemistry 2002; 35: 647-53)

Hour after onset of MI	CK-MB mass		CK-MB activity	
	sensitivity	specificity	sensitivity	specificity
0	0.46	0.95	0.50	0.91
2	0.73	0.94	0.76	0.89
4	0.82	0.94	0.75	0.89
6	0.83	0.93	0.72	0.87

mass ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้ก่อนการตรวจพบ CK-MB activity⁽⁹⁾ ปัจจุบันวิธีการตรวจหา CK-MB mass นี้มีการจำหน่ายโดยบริษัทต่าง ๆ หลายบริษัท (ตารางที่ 2) ซึ่งห้องปฏิบัติการเลือกได้ตามความต้องการ

นอกจากนี้พบว่า การตรวจหาระดับ CK-MB แบบต่อเนื่อง (serial CK-MB) ในเวลา 12 ชั่วโมง หลังจากที

ผู้ป่วยเริ่มมีอาการ สามารถเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยผู้ป่วย MI ให้สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจเพียงครั้งเดียว (single CK-MB) โดยพบว่าที่ 2 ชั่วโมง หลังจากเกิดอาการ การตรวจวัดระดับ CK-MB จะพบได้ประมาณร้อยละ 30 ของผู้ป่วย และที่ 3, 4 และ 6 ชั่วโมง จะพบสูงขึ้นเป็นลำดับ โดยพบได้ประมาณร้อยละ 50, 65 และ 80 ของผู้ป่วยตามลำดับ⁽¹⁰⁾ ในปี ค.ศ. 1988 Collinson

ตารางที่ 2. ในปัจจุบันบริษัทต่าง ๆ หลายแห่งได้ผลิตเครื่องมือที่สามารถตรวจหาระดับ CK-MB mass ด้วยวิธี immunoassay โดยใช้ monoclonal anti-CK-MB (ดัดแปลงจาก Panteghini M. Diagnostic application of CK-MB mass determination. Clinica Chimica Acta 1998; 272: 23-31)

Company/Instrument	Detection	Antibody anchor	Antibody tag
Abbott / IMx	Fluorescence	Anti-CK-MB, latex microparticles	Anti-CK-M, alkaline phosphatase
Bayer / Immuno I	Colorimetric	Anti-CK-MB, paramagnetic microparticles	Anti-CK-B, alkaline phosphatase
Becton Dickinson / Affinity	Colorimetric	Anti-CK-MB, goat IgG anti-mouse	Anti-CK-M, peroxidase
Behring / Opus	Fluorescence	Anti-CK-MB, glass fiber paper	Anti-CK-M, alkaline phosphatase
Chiron / ACS:180	Chemiluminescence	Anti-CK-MB, paramagnetic microparticles	Anti-CK-MB, acridinium ester
Dade / Stratus	Fluorescence	Anti-CK-MB, glass fiber paper	Anti-CK-B, alkaline phosphatase
Diagnostic Products / Immulite	Chemiluminescence	Anti-CK-MB, beads	Anti-CK-B, alkaline phosphatase
Johnson & Johnson / Vitros	Chemiluminescence	Anti-CK-B, solid-phase	Anti-CK-MB, peroxidase
Organon Teknika / Auraflex	Fluorescence	Anti-CK-MB, paramagnetic microparticles	Anti-CK-B, alkaline phosphatase
Roche / Elecsys	Electrochemiluminescence	Anti-CK-MB, paramagnetic microparticles	Anti-CK-MB, ruthenium-tris (bipyridyl)
Sanofi / Access	Chemiluminescence	Anti-CK-MB, paramagnetic microparticles	Anti-CK-MB, alkaline phosphatase
Tosoh / Aia	Fluorescence	Anti-CK-MB, latex magnetic beads	Anti-CK-MB, alkaline phosphatase

และคณะ⁽¹¹⁾ ได้นำการหาค่า slope ของ การตรวจหาระดับ CK-MB แบบต่อเนื่อง มาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีค่า Total CK สูงกว่าปกติ เพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยผู้ป่วย MI ให้สูงขึ้น⁽¹²⁾ ดังนั้นแม้ว่าในปัจจุบันจะมี cardiac marker ใหม่ ๆ เช่น cTnI และ cTnT ที่มีข้อมูลว่าสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัย AMI ได้ดีก็ตาม แต่ก็ยังมีหลักฐานที่แสดงว่าการใช้ cTnI และ cTnT วินิจฉัยโรค ร่วมกับการตรวจหาร้อยละของ CK-MB แบบต่อเนื่องในการติดตามผู้ป่วยช่วยเพิ่มความไวในการตรวจวิเคราะห์ MI⁽¹³⁾ ทำให้เห็นถือว่าการส่ง cardiac marker เพียงตัวใดตัวหนึ่ง และเพิ่มประสิทธิภาพด้านค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วย AMI⁽¹⁴⁾

ข้อควรระวังในการแปลการตรวจหาระดับ CK-MB

1. การแปลผลจะต้องระมัดระวังทั้งนี้เพราะค่าอ้างอิงสำหรับ CK-MB นั้นมีความแตกต่างกันตามเทคนิคที่ใช้
2. ปัญหาการเกิดผลบวกปลอมจาก Macro CK ในกรณีที่ตรวจหาระดับ CK-MB activity ด้วยวิธี immunoinhibition ดังได้กล่าวไว้แล้วในหัวข้อการวิเคราะห์หาระดับ CK-MB
3. ระดับของ CK-MB ไม่จำเพาะเฉพาะการเกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจเท่านั้น พบว่าในกล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle) มี CK-MB อยู่ประมาณร้อยละ 1-3 ฉะนั้นอันตรายที่เกิดขึ้นแก่กล้ามเนื้อลาย สามารถทำให้ ระดับ CK-MB เพิ่มสูงขึ้นด้วย⁽¹⁵⁾ ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหรืออันตรายอื่น ๆ ต่อกล้ามเนื้อลายด้วย การสรุปผลการวิเคราะห์จะมีปัญหาและทำได้ยาก ฉะนั้น Lott และ Stang⁽¹⁶⁾ จึงแนะนำให้ใช้อัตราส่วนของ CK-MB/Total CK ในการวินิจฉัย ซึ่งจะช่วยให้การสรุปผลมีความชัดเจนกว่าการสรุปจากผลการวิเคราะห์หาระดับ CK-MB เพียงอย่างเดียว⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ และพบว่าการใช้วิธีการรายงานผลค่า CK-MB เป็นร้อยละของ Total CK (Relative Index, RI) ก็ได้รับความนิยมและใช้ได้ดีไม่ต่างไปจากการรายงานเป็นอัตราส่วน ฉะนั้นในกรณีที่ CK-MB สูงขึ้น หากพบว่ามีค่า CK-MB ที่สูงนั้นต่ำกว่าร้อยละ 3-4 ของ Total CK แสดง

ว่าค่า CK-MB ที่สูงขึ้น น่าจะเกิดจากปัญหาของกล้ามเนื้อลายมากกว่าที่จะเกิดจาก MI อย่างไรก็ตามการแปลผลดังกล่าวไม่ใช่เรื่องง่ายเช่นกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ค่า CK สูงขึ้นมาก ๆ แม้ว่าค่าอัตราส่วนหรือร้อยละจะมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 3-4 ของ Total CK แต่ก็พบว่าผู้ป่วยอาจมีปัญหาจาก MI ร่วมด้วยได้ ซึ่งกรณีเช่นนี้มีผลให้ความไวและความจำเพาะในการใช้ค่าอัตราส่วนหรือค่าร้อยละลดลง⁽¹⁹⁾

4. ปัญหาที่สำคัญอีกประการ คือ มีปริมาณของ B subunit เซลล์กล้ามเนื้อลายแปรตามอายุของเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดยพบว่าสำหรับเซลล์กล้ามเนื้อลายที่สร้างขึ้นใหม่ จะมีปริมาณของ B subunit สูง ฉะนั้นในกลุ่มที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อลายจะพบระดับของ CK-MB⁽¹⁵⁾ สูงขึ้นได้ ฉะนั้นสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มนี้การใช้ cardiac marker อื่น เช่น cTnI⁽⁵⁾, cTnT⁽⁶⁾ เป็นต้น จะได้ผลดีกว่า
5. ระดับของ CK-MB เอง ที่มีระดับสูงขึ้นและลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้การตรวจหาระดับ CK-MB จำกัดอยู่แต่เฉพาะในระยะแรก ๆ และไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยการวินิจฉัยในระยะปลายของโรคได้ อย่างไรก็ตามด้วยข้อจำกัดประการนี้ กลับทำให้การตรวจหาระดับ CK-MB สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยการเกิด re-infarction ได้ ฉะนั้นประโยชน์ดังกล่าวนี้ช่วยให้การตรวจหาระดับ CK-MB สามารถนำมาใช้ในการติดตามและพยากรณ์ความรุนแรงของโรคที่เกิดขึ้น⁽²⁰⁾

ประโยชน์อื่น ๆ ทางคลินิกของ CK-MB

ระดับ CK-MB ที่เปลี่ยนแปลงไปสามารถนำมาใช้ประโยชน์อื่น ๆ ได้ ดังนี้

1. การใช้เป็นสัญญาณเตือนปัญหาเกี่ยวกับโรคหัวใจ ทั้งนี้มีข้อมูลว่าระดับ CK-MB สูงขึ้นได้ก่อนเกิดพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อหัวใจ เช่น ในกรณีที่เกิดการอุดตันของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ CK-MB ในกรณีนี้ไม่กระทบต่อการแปลผลในกรณีของ MI ทั้งนี้สามารถสังเกตได้จากระดับเพิ่มขึ้นที่แตกต่างกัน⁽²¹⁻²²⁾
2. การใช้ CK-MB ในการนำมาใช้พยากรณ์โรค จากการ

ศึกษามีข้อมูลว่า CK-MB มีประโยชน์ในการนำมาใช้พยากรณ์ผู้ป่วย unstable angina (UA) โดยพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับ CK-MB ในผู้ป่วยกลุ่มนี้อยู่ 2 แบบหรือลักษณะ คือ แบบไม่มีการเปลี่ยนแปลง (stable CK-MB values) และแบบที่มีการเปลี่ยนแปลง (fluctuating CK-MB values)⁽²³⁾ ซึ่งมีการศึกษาพบว่าเมื่อมีการติดตามกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงสูงกว่าระดับปกติไปเป็นเวลา 28 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงของการเกิด MI สูงกว่ากลุ่มที่มีค่า CK-MB แบบไม่มีการเปลี่ยนแปลงหรือมีค่า CK-MB อยู่ในระดับปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁴⁾

3. การใช้ระดับของ CK-MB บอกขนาดและความรุนแรงของโรค ทั้งนี้เพราะระดับของ CK-MB แปรตามขนาดและความรุนแรงของอันตรายที่มีต่อกล้ามเนื้อหัวใจ⁽²⁵⁾

4. การใช้ระดับของ CK-MB ในการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการขยายหลอดเลือด (therapeutic recanalization) ว่าประสบผลสำเร็จหรือไม่ ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยหลังจากที่มีการขยายหลอดเลือดแล้วจะมีระดับของ CK-MB สูงขึ้นเป็นสองเท่าเนื่องจากปรากฏการณ์ "washout" หลังการขยายหลอดเลือด แต่ปรากฏการณ์นี้ทำให้ทราบว่าการไหลเวียนของเลือดเข้ามาในบริเวณที่เกิดการอุดตันได้ใหม่แล้ว (reperfusion)⁽²⁶⁻²⁷⁾ อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ระดับของ CK-MB ต่อปรากฏการณ์นี้ไม่รวดเร็วเท่าการใช้ myoglobin⁽²⁸⁻²⁹⁾

สรุป

CK-MB เป็น cardiac marker ที่สำคัญ ได้รับความนิยมนำมาเพื่อการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันมานานกว่าสองทศวรรษแล้ว ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาเคยได้ชื่อว่าเป็น cardiac marker ที่เป็น "gold standard" แม้ว่าในปัจจุบันจะมีการค้นพบ cardiac marker ใหม่ ๆ เพิ่มขึ้น แต่การตรวจหาระดับ CK-MB ก็ยังคงมีความสำคัญและยังคงเป็นหนึ่งในรายการตรวจที่มีประโยชน์และคุณค่าในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจด้วยความสำคัญที่ยังคงอยู่ทำให้ยังมีการพัฒนาวิธีการตรวจหา ที่สำคัญคือการพัฒนาการตรวจหาจากเดิมที่ใช้วิธี

การตรวจหาเป็น CK-MB activity ซึ่งเป็นวิธีวัดทางอ้อม (indirect method) มาเป็น CK-MB mass ซึ่งเป็นวิธีวัดทางตรง (direct method) ฉะนั้นจึงเป็นเรื่องที่คาดหมายไว้แต่แรกกว่าวิธีการตรวจหา CK-MB mass จะมีความไวและความจำเพาะที่ดีกว่าวิธีการเดิม อย่างไรก็ตามการแปลผลนั้นยังคงแนะนำให้ใช้ค่าร้อยละของ CK-MB ต่อ Total CK หรือ RI ประกอบด้วย ทั้งนี้เพราะในกรณีที่เกิดมีอันตรายแก่กล้ามเนื้อลายนั้น CK-MB สูงขึ้นได้ ฉะนั้นหากไม่ระมัดระวังอาจวินิจฉัยผิดพลาดและก่อให้เกิดอันตรายหรือการรักษาเกินจำเป็นแก่ผู้ป่วยได้

ข้อสังเกตประการหนึ่งคือ แม้ว่าการเลือกใช้ CK-MB activity จะมีค่าใช้จ่ายต่ำกว่า CK-MB mass มากและอาจจะเหมาะสมกับประเทศที่ไม่ได้มีฐานะทางเศรษฐกิจจัดอยู่ในกลุ่มประเทศร่ำรวย แต่เนื่องจากความไวและความจำเพาะที่สูงกว่าของ CK-MB mass ทำให้ปัจจุบันประเทศที่พัฒนาแล้ว ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ผลิตเทคโนโลยีและองค์ความรู้ต่าง ๆ ทางการแพทย์ด้วย เปลี่ยนไปใช้ CK-MB mass เพื่อประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยซึ่งแน่นอนว่าทุกประเทศย่อมต้องการให้สิ่งที่ดีที่สุดแก่ผู้ป่วย ดังนั้นในที่สุดประเทศกำลังพัฒนาและด้อยพัฒนาซึ่งคือกลุ่มประเทศในกลุ่มผู้ซื้อเทคโนโลยีก็คงยากจะหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ ฉะนั้นประเทศในกลุ่มผู้ซื้อเทคโนโลยีควรต้องเตรียมหนทางแก้ไขให้พร้อมคือ การเร่งสร้างองค์ความรู้ที่เกี่ยวกับโรคที่เป็นปัญหาสาธารณสุขของประเทศรวมทั้งเร่งผลิตเทคโนโลยีของตนเอง เพื่อแสวงหาแนวทางพึ่งพาองค์ความรู้ของตนเองให้มากขึ้น และหากว่ายังไม่สามารถที่จะทำได้อย่างมีประสิทธิภาพเพียงพอ การรณรงค์หรือปลูกฝังให้มีการส่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างเหมาะสมคุ้มค่านับว่าเป็นหนทางหนึ่งที่สำคัญ นอกจากนี้ประเทศในกลุ่มผู้ซื้อเทคโนโลยีควรมีการหากลวิธีการซื้อเทคโนโลยีให้ถูกลง ในปัจจุบันนี้ราคาของเทคโนโลยีรวมทั้งผลิตภัณฑ์และน้ำยาที่ใช้ถูกกำหนดโดยผู้ผลิต ฉะนั้นหากไม่มีวิธีการต่อรองหรือกลยุทธ์ที่ผู้ซื้อเป็นผู้ร่วมกำหนดราคา ประเทศในกลุ่มผู้ซื้อเทคโนโลยีก็จะประสบปัญหาในเรื่องค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขที่สูงขึ้นอย่างยากจะหลีกเลี่ยง

เสียง โดยที่ผลประโยชน์ส่วนใหญ่จะเกิดแก่ประเทศในกลุ่มผู้ผลิตเทคโนโลยี

อ้างอิง

1. Fischbach F. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. 7th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 398 - 400
2. Lee TH, Goldman L. Serum enzyme assays in the diagnosis for acute myocardial infarction. Recommendations based on quantitative analysis. *Ann Intern Med* 1986 Aug; 105(2): 221 - 33
3. Apple FS, Preese LM. Creatine kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *J Clin Immunoassay* 1994; 17(1): 24 - 9
4. Roberts R. Enzymatic diagnosis of acute myocardial infarction. *Chest* 1988 Jan; 93(1 Suppl): 3s -6s
5. Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, Jaffe AS. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993 Jul; 88(1): 101 - 6
6. Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992 Mar; 38(3): 386 - 93
7. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner J, Dienstl F, Puschendorf B. Early diagnosis of acute myocardial infarction by newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992 Nov; 68(5): 462 - 8
8. Seckinger DL, Vazquez DA, Rosenthal PK, Mendizabal RC. Cardiac isoenzyme methodology and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Clin Pathol* 1983 Aug; 80(2): 164 - 9
9. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivity of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponin I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995 Sep; 41(9): 1266 - 72
10. Lott JA, Heinz JW, Reger KA. Time changes of creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme versus discrimination values in the diagnosis of acute myocardial infarction: what is the optimal method for displaying the data? *Eur J Clin Chem Biochem* 1995; 33: 491 - 6
11. Collinson PO, Rosalki SB, Flather M, Wolman R, Evans T. Early diagnosis of myocardial infarction by limited sequential enzyme measurements. *Ann Clin Biochem* 1988 Jul; 25(pt 4): 376 - 82
12. Collinson PO, Rosalki SB, Kuwana T, Garratt HM, Ramhamadamy EM, Baird IM, Greenwood TW. Early diagnosis of acute myocardial infarction by CK-MB mass measurements. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 43 - 7
13. Chiu A, Chan WK, Cheng SH, Leung CK, Choi CH. Troponin-I, myoglobin, and mass concentration of creatine kinase - MB in acute myocardial infarction. *Q J Med* 1999 Dec; 92(12): 711 - 8
14. Hawkins RC, Tan HL. Comparison of the diagnosis

- utility of CK, CK-MB (activity and mass), troponin T and troponin I in patients with suspected acute myocardial infarction. Singapore Med J 1999 Nov; 40 (11): 680 - 4
15. Panteghini M. Enzyme and muscle diseases. Curr Opin Rheumatol 1995 Nov; 7(6): 469-74
 16. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980 Aug; 26(9): 1241 - 50
 17. El Allaf M, Chapelle JP, El Allaf D, Adam A, Faymonville ME, Laurent P, Heusghem C. Differential muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase (CK) isoenzyme MB mass measurement/total CK activity ratio. Clin Chem 1986 Feb; 32(2): 291 - 5
 18. Thompson WG, Mahr RG, Yohannan WS, Pincus MR. Use of creatine kinase MB isoenzyme for diagnosing myocardial infarction when total creatine kinase activity is high. Clin Chem 1988 Nov; 34(11): 2208 - 10
 19. Keffer JH. Myocardial markers of injury: evolution and insights. Am J Clin Pathol 1996 Mar; 105(3): 305 - 20
 20. Weisman HF, Healy B. Myocardial infarct expansion, infarct extension, and reinfarction: pathophysiologic concepts. Prog Cardiovasc Dis 1987 Sep-Oct; 30(2): 73 - 110
 21. Ingwall JS, Kramer MF, Fifer MA, Lorell BH, Shemin R, Grossman W, Allen PD. The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. N Eng J Med 1985 Oct 24; 313(17): 1050 - 4
 22. Voss EM, Sharkey SW, Gernert AE, Murakami MM, Johnston RB, Hsieh CC, Apple FS. Human and canine cardiac troponin T and creatine kinase-MB distribution in normal and diseased myocardium. Arch Pathol Lab Med 1995 Sep; 119(9): 799 - 806
 23. Petterson T, Ohlsson O, Tryding N. Increased CKMB (mass concentration) in patients without traditional evidence of acute myocardial infarction. A risk indicator of coronary death. Eur Heart J 1992 Oct; 13(10): 1387 - 92
 24. Ravkilde J, Hansen AB, Horder M, Jorgensen PJ, Thygesen K. Risk stratification in suspected acute myocardial infarction based on sensitive immunoassay for creatine kinase isoenzyme MB. A 2-5 year follow-up study in 156 consecutive patients. Cardiology 1992; 80(2): 143 - 51
 25. Hackel DB, Reimer KA, Ideker RE, Mikat EM, Hartwell TD, Parker CB, Braunwald EB, Buja M, Gold HK, Jaffe AS. Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarction size in man. Circulation 1984 Nov; 70(5): 824 - 35
 26. Panteghini M, Cuccia C, Calarco M, Gei P, Bozzetti E, Visioli O. Serum enzymes in acute myocardial infarction after coronary thrombolysis. Clin Biochem 1986 Oct; 19(5): 294 - 7
 27. Strasberg B. Non-invasive makers of coronary reperfusion in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1996 Mar; 17(3): 333 - 5
 28. Grande P, Granborg J, Cliemensen P, Sevilla DC, Wagner NB, Wagner GS. Indices of reperfusion in patients with acute myocardial

- infarction using characteristics of the CK-MB time-activity curve. *Am Heart J* 1991 Aug; 122(2): 400 - 8
29. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993 May; 87(5): 1542 - 50

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "CK-MB activity และ CK-MB mass ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

คำถาม - คำตอบ

1. โดยปกติแล้ว Creatine kinase มี isoenzyme อยู่ 3 แบบ คือ CK-MM, CK-MB และ CK-BB และแบบที่พบมากที่สุดในการตรวจเลือดคือ
 - ก. CK-MM
 - ข. CK-MB
 - ค. CK-BB
 - ง. ข้อ ก. และ ข. ถูก
 - จ. พบมากเท่า ๆ กัน
2. ปัจจุบันการตรวจทางห้องปฏิบัติการใดที่ถือว่าเป็น "gold standard" ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI) คือรายการตรวจข้อใด
 - ก. CK-MB activity
 - ข. CK-MB mass
 - ค. cardiac Troponin T และ cardiac Troponin I
 - ง. pro BNP และ BNP
 - จ. ใช้รายการตรวจทุกข้อรวมกัน
3. ข้อใดถูกต้องที่สุดเกี่ยวกับ "Macro CK"
 - ก. ครอบคลุมการตรวจหา CK-MB mass
 - ข. มี half life ยาว CK ปกติ
 - ค. ไม่มีความสำคัญทางคลินิก
 - ง. ทำให้เกิดผลลบปลอมในการตรวจหาระดับ CK-MB
 - จ. ถูกทุกข้อ

คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "CK-MB activity และ CK-MB mass ในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 48 ฉบับที่ 8 เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2547

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0408-(1013)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....
ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. ผู้ป่วยเจ็บแน่นหน้าอกมาประมาณ 1 ชั่วโมง ญาตินำส่งฉุกเฉิน แพทย์ตรวจร่างกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และสั่งการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รายการตรวจข้อใดต่อไปนี้ไม่ช่วยในการวินิจฉัยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction, AMI)
- ก. Total leukocyte count and differential count
 - ข. cardiac Troponin T หรือ cardiac Troponin I
 - ค. CK-MB และ total CK
 - ง. Myoglobin
 - จ. ไม่มีคำตอบที่ถูกต้องตรงกับคำถาม
5. ข้อใดเป็นข้อดีของการตรวจ CK-MB mass ที่เหนือกว่า CK-MB activity
- A. เทคนิคการตรวจวิเคราะห์ง่ายและถูกกว่าเดิม
 - B. เทคนิคการตรวจวิเคราะห์มีความไวและความจำเพาะที่ดีกว่าเดิม
 - C. ไม่ต้องใช้คู่กับ total CK
 - D. ใช้ตรวจติดตามได้เร็วขึ้นหลังจากมีอาการ
- ก. ข้อ A, B, และ C ถูก
 - ข. ข้อ A และ C ถูก
 - ค. ข้อ B และ D ถูก
 - ง. ถูกทุกข้อ
 - จ. ไม่มีคำตอบข้อใดถูก

เฉลย สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0407-(1011)

1. c 2. b 3. b 4. a 5. d

สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0407-(1012)

1. e 2. e 3. d 4. a 5. e

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330