

급성 심근 경색증의 조기진단과 재관류 판정에서 혈청 Creatine Kinase에 대한 연구

중앙대학교 의과대학 내과학교실

유재격 · 김철우 · 송태호 · 김현대 · 이성윤
이은우 · 류호준 · 김치정 · 유언호

= Abstract =

Serum Creatine Kinase for Early Diagnosis and Evaluation of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction

Jae Gyeok Yoo, M.D., Chul Woo Kim, M.D., Tae Ho Song, M.D.,
Hyeon Dae Kim, M.D., Sung Yun Lee, M.D., Eun Woo Lee, M.D.,
Ho Jun Ryoo, M.D., Chee Jeong Kim, M.D., Un Ho Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Background : Acute myocardial infarction is one of major cardiovascular disease that increases according to the changes of diet and life style. Early diagnosis and treatment of acute myocardial infarction is critical for better prognosis and for reducing mortality. But early diagnosis of acute myocardial infarction is limited by several factors. Recently it was reported that measurements of several serum cardiac enzymes were useful for early diagnosis of acute myocardial infarction. This study was performed to investigate which method of serum creatine kinase measurement is the faster and accurate and whether serum creatine kinase is an early noninvasive predictor of coronary artery patency following thrombolysis in patients with acute myocardial infarction by means of analysis of serial changes in serum creatine kinase.

Methods : This study included 32 patients who had acute myocardial infarction. Serum CK-MB was measured by electrophoretic method and enzymatic immunoassay method, and compared with EKG and total CK activity which measured by photoabsorbance method. Also we studied whether CK time-activity could be predictor for reperfusion.

Results : Immunoassay method accurately measures the serum CK MB and correlates well with that of electrophoretic method in patients with acute myocardial infarction. Immunoassay method is more sensitive than EKG and has the similar sensitivity to electrophoretic method in diagnosis of acute myocardial infarction. Reperfusion of an occluded coronary artery results in early elevation of serum creatine kinase and CK MB reflected by earlier appearance time, peak, and onset of clearance.

Conclusion : Because immunoassay measurement of serum creatine kinase is faster than electrophoresis and requires less technical expertise, it is possible to make diagnosis in patients with acute myocardial infarction in a more timely and cost effective manner and creatine

kinase is good predictor of recanalization of an occluded coronary artery after intravenous thrombolytic therapy.

KEY WORDS : Creatine Kinase · Immunoassay · Early diagnosis recanalization · Acute myocardial infarction.

서 론

급성 심근경색증은 식생활과 생활 양식의 변화에 따라 급격히 증가되고 있는 주요 심혈관 질환의 하나로서^{1,2)} 사망율이 매우 높은 질환으로 알려져 있으며 적극적인 조기진단 및 조기치료가 예후에 중요한 영향을 미친다.

혈전용해제 치료는 급성 심근경색증을 치료하는 근간으로 되어 있으나^{3,4)} 최대의 효과를 위해서는 처음 몇 시간 내에 시행하여야 하며 이를 위해서는 빠른 진단이 필요하다⁵⁾. GISSI 연구에 의하면⁶⁾ 증상발현 후 3시간 이내에 혈전용해제 치료가 되었을 경우 가장 사망율이 낮은 것으로 되어 있고 특히 1시간 내에 혈전용해제 치료가 시행될 경우 혈전용해제 치료를 하지 않은 군에 비해 병원내 사망율을 47%나 낮추는 것으로 보고하였다. 3~6시간 사이에 치료가 되었을 때에도 통계적으로 의미있게 사망율이 감소한 것으로 나타났으며 9~12시간 내 치료가 되었을 경우에는 오히려 혈전용해제의 부작용으로 인해 사망율이 높은 것으로 보고하였다.

Kannel WB⁷⁾와 Multiple risk factor intervention trial(MRFIT)⁸⁾은 급성 심근경색증 환자의 1/3 정도에서는 환자나 또는 의사들에 의해서 임상적으로 심근경색증을 인지하지 못할 정도로 흉통이 없거나 또는 비전형적이라고 보고하였으며 이러한 통증 없는 급성 심근경색증의 빈도는 당뇨병 환자에서 더욱 높고 남자보다는 여자에서 더 흔하다고 보고하였다. 마찬가지로 심전도 소견이 전혀 도움이 되지 않는 경우도 있는데 지속되는 흉통이 있는 환자에서 처음 병원에 내원하였을 때 심전도 검사를 시행한 경우 전체적인 정확성은 75% 정도로 보고하였다⁹⁾. 따라서 임상적 그리고 심전도 소견만으로는 심근경색 후 수시간 이내에 정확히 진단하는데 제한점이 있으므로 이를 극복하기 위한 노력이 계속해서 기울여져왔으며, 심근 효소에 대한 연구가 지속되어왔고 그 측정법에서도 많은 변화를 보여

왔다.

현재 국내에는 전기 영동법을 이용한 Creatine Kinase(이하 CK) isoenzyme 측정법과 효소면역 측정법에 의한 CK isoenzyme(MB)의 측정법이 이용되고 있으나 이들 측정법 사이의 상관관계, 정확성에 대해서 연구한 보고는 없었다. 또한 급성 심근경색증에서 초기에 정맥을 통한 혈전용해 치료를 하였을 경우 막혔던 관상 동맥의 50~75%에서 재관류가 일어나는 것을 보고하였고¹⁰⁻¹²⁾ 나머지 혈전용해 치료를 받은 환자의 25~50%에서는 재관류가 이루어지지 않으며 따라서 경피적 경혈관 관동맥 성형술 등 재관류를 위한 다른 기계적인 시술이 필요하다.

따라서 저자는 현재 국내에서 이용되고 있는 전기영동법을 이용한 CK Isoenzyme 측정법과 효소면역 측정법에 의한 CK Isoenzyme(MB)의 측정법에 대해 이들 측정법 사이의 상관관계, 정확성에 대해서 알아 보았으며 급성 심근경색증으로 혈전용해제 치료를 받은 환자에서 간편하고 신속하며 정확하게 재관류의 여부를 판정할 수 있다면 환자의 치료에서 도움을 받을 것이므로 저자는 혈청에서 CK와 CK-MB의 변동 양상을 관찰함으로써 재관류를 예측할 수 있는지에 대하여 연구하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1992년 8월부터 1993년 10월까지 중앙 대학교 병원에 내원하여 30분이상 지속되는 흉통이 있으면서, 심전도 및 심근 효소를 측정하여 기준치 이상 상승한 경우 중 2개 이상의 소견을 보여 급성 심근경색증으로 진단받은 32명의 환자를 대상으로 하였으며, 남자가 26명 이었고 여자가 6명 이었으며 평균 연령은 58세였다. 또한 재관류군은 18명이었으며 비재관류군은 14명이었다(표 1).

표 1. 대상환자

성별	남자	26명	여자	5명
나이	평균	58+11세(남자 54+11세,	여자 72+6세)	
재관류군	18명(남자 16명,	여자 2명,	평균 연령	57+10세)
비재관류군	14명(남자 10명,	여자 4명,	평균 연령	61+12세)

2. 방 법

1) 심전도

검사는 병원에 내원하여 증상 발현후 처음 24시간은 4시간 간격으로 시행하였으며 그 이후에는 12시간 간격 및 필요에 따라서 시행하였고 심전도상에서 적어도 2개 이상의 유도에서 ST분절의 상승이 0.1mV 이상인 경우 또는 비정상적인 Q파를 보이는 경우를 급성 심근경색증의 소견으로 판정하였다¹³⁾.

2) 혈청 CK 측정

혈청 CK 측정은 증상 발현후 처음 24시간 동안은 4시간 간격으로 하였으며 그 이후는 혈청 CK 농도가 정상화될때까지 12시간 간격으로 하였다. 총 CK 활성도는 흡광도를 사용하여 측정하였으며, 전기영동법은 Ciba Corning Electrophoresis System을 사용하여 혈청 CK-MB 활성도를 측정하였고, 효소 면역측정법은 About IMx Apparatus를 사용하여 혈청 CK-MB mass를 측정하였다. 흡광도를 사용한 총 혈청 CK 활성도는 정상 최고치(86 U/L)의 2배 이상 상승하였을 때를 의미하는 것으로 판정하였으며, 전기 영동법에 의한 혈청 CK-MB 활성도는 12 U/L 이상 상승한 경우¹³⁾, 효소면역측정법에 의한 혈청 CK-MB mass는 5ng/ml 이상 상승한 경우를 의미있는 수치로보고¹⁴⁾ 급성 심근경색증을 진단하는데 사용하였다.

3) 재관류의 판정

재관류의 판정은 혈전용해제 치료후 6시간 이내에 심전도상 ST 분절이 상승 했던 전극의 J point에서 80msec 후의 ST 분절의 높이 하강이 40% 이상이거나 흉통의 현저한 감소 및 재관류성 부정맥의 출현으로 하였다¹⁵⁾.

4) 혈전 용해제 치료는 증상 발현후 12시간 이내에 병원에 도착한 환자를 대상으로 하였으며¹⁶⁾, 100만 단위의 Urokinase를 일시 주사한후 곧바로

표 2. 급성심근경색증 조기진단에서 각종검사법에 따른 민감도의 비교

검사법	증상 발현후 8시간 이내의 민감도(환자수)
EKG	75 % (24/32)
Total CK(흡광도법)	93 % (30/32)
CK-MB Mass(효소 면역 측정법)	93 % (30/32)
CK-MB Activity(전기 영동법)	93 % (30/32)

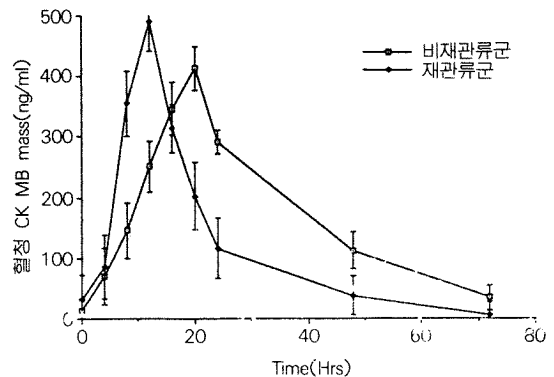


그림 1. 재관류군과 비재관류군에서 효소면역 측정법에 의한 혈청 CK MB mass의 비교.

200만 단위의 Urokinase를 1시간 동안 점적 투여하였다.

5) 통계처리

CK 최고치의 비교, CK가 최고치에 도달하는 시간, 환자의 연령분포 비교는 Student's unpaired t test를 이용하였으며, p값이 0.05 이하일때 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판정하였다.

결 과

급성 심근경색증 초기에서 검사법에 따른 민감도의 비교에서(표 2), 심전도는 증상 발현후 8시간 이내의 민감도가 75%, 즉 32명중 24명에서 양성 소견을 보였다. 흡광도를 사용한 총 혈청 CK 활성도는 93%로 32명중 30명에서 양성 소견을 보

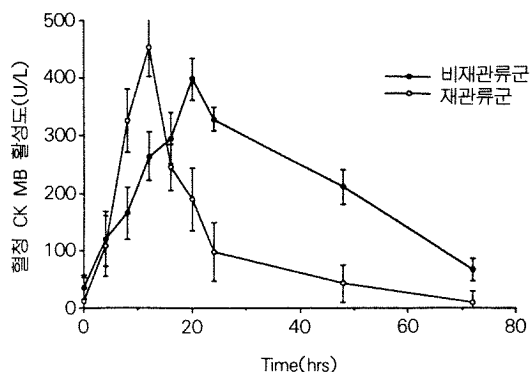


그림. 2. 재관류군과 비재관류군에서 전기영동법에 의한 혈청 CK MB 활성도의 비교.

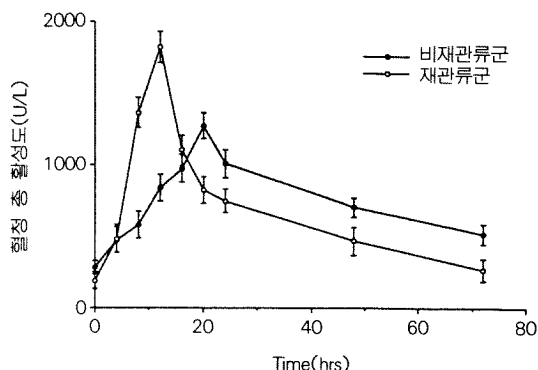


그림. 3. 재관류군과 비재관류군에서 흡광도를 사용한 혈청 총 CK 활성도의 비교.

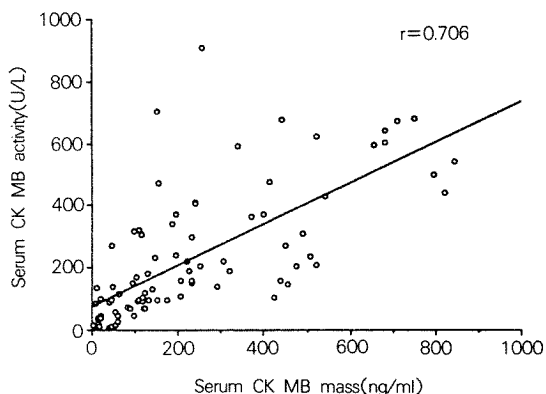


그림. 4. Correlation of CK MB activity(electrophoresis method) and CK MB Mass(immunoassay method).

였고, 효소면역 측정법에 의한 혈청 CK-MB mass도 93%로 32명중 30명에서 양성소견을 나타내었으며, 전기영동법에 의한 혈청 CK-MB 활성도에서도 93

%로 32명중 30명에서 양성 소견을 나타내었다.

효소면역 측정법에 의한 혈청 CK-MB mass를 재관류군과 비재관류군에서 비교하였다(그림 1). 재관류군에서는 혈청 CK-MB mass의 최고치 상승이 증상 발현후 12시간에 이루어졌으며 비재관류군에서는 증상 발현후 20시간에 최고치에 도달하여 재관류군에서 더 일찍 혈청 CK치가 상승함을 볼 수 있었다($p<0.0001$). 또한 최고치도 재관류군에서 더 상승되어 있었으나 통계적 의미는 없었다($p<0.0432$).

또한 전기영동법에 의한 혈청 CK-MB 활성도를 재관류군과 비재관류군에서 비교하였다(그림 2). 효소 면역 측정법에 의한 혈청 CK-MB mass와 마찬가지로 재관류군에서는 증상 발현후 12시간에 최고치에 도달하였고, 비재관류군에서는 증상 발현후 20시간에 최고치에 도달하였으며($p<0.0045$) 최고치도 재관류군에서 더 높음을 보여주었으나 통계적 의미는 없었다($p<0.6101$).

총 혈청 CK 활성도에 대해서도 재관류군과 비재관류군에서 비교하였다(그림 3). 앞의 혈청 CK-MB mass 및 혈청 CK-MB 활성도와 마찬가지로 재관류군에서는 증상 발현후 12시간에 최고치에 도달하였으며, 비재관류군에서는 증상 발현후 20시간에 최고치에 도달하였고($p<0.016$), 총 혈청 CK 활성도의 최고치도 재관류군에서 높았다($p<0.0157$).

전기영동법에 의한 혈청 CK-MB 활성도와 효소면역측정법에 의한 CK-MB mass 사이의 상관관계에 대하여도 알아보았으며, 상관계수 0.706으로 유의한 상관 관계가 있었다.

고 안

급성 심근경색증의 진단은 환자의 병력, 심전도 소견 및 혈청 심근효소의 측정에 의존하고 있다¹⁷⁾. 그러나 병력상 전형적인 흉통이 동반되지않는 예와⁷⁻⁸⁾ 사후 부검에서 심근경색증이 확인되었던 환자의 약 75% 에서만 심전도에서 특징적인 소견이 관찰되었다는 보고등을 볼때¹⁸⁻¹⁹⁾ 병력 및 심전도 소견만으로는 진단하기에 어려운 점이 많음을 관찰하였으며 본 연구에서도 급성 심근경색증으로 확진된 사람중에서 75%에서만 급성 심근 경색증에

특징적인 심전도 소견을 보였으며 따라서 혈청 CK를 신속히 측정하여 이를 보완해주는것이 매우 의의있는 것으로 인식되어진다.

혈청 CK와 혈청 CK MB는 흉통이 발생한후 48~72시간까지도 급성 심근경색증을 진단하는데 도움을 준다고 알려져있으며 총 CK 활성도의 민감도는 98%이나 위양성율이 15%까지 높다고 알려져 왔는데, 이는 CK가 다른 조직에도 존재하기 때문이다^{17),20)}. 그러나 심근에 비교적 특이적으로 존재하는 CK-MB의 측정에서는 특이도와 민감도는 각각 100%와 98%로 높은 것으로 보고되었다. 저자의 이번 연구에서는 총혈청 CK활성도와 혈청 CK-MB의 민감도가 각각 93%로 같은 결과를 나타내었으나 대상환자의 수가 적은 것이 하나의 원인이 아닌가 생각된다.

Agarose gel electrophoresis가 CK isoenzyme을 분석하는데 널리 쓰여져 오고 있었는데, 이방법은 많은 시간과 고도의 기술이 필요한 검사이며 여러가지 인자들에 의해 방해될 수 있다. 이러한 제한점들 때문에 이검사는 환자를 조기 진단하기가 어렵고, 따라서 빠른 시기에 혈전용해 치료를 적절히 시행하지 못한다²¹⁾.

최근 수년간 이러한 점을 보완하기 위하여 여러가지 노력이 되어왔으며 CK-MB isoenzyme에 대해 특이성이 높은 monoclonal antibody를 사용한 신속한 면역학적 검사(immunoassay)가 개발되게 되었다. 또한 이방법은 전부 자동화 됨으로서 더 빠르고 더 정확하게 CK-MB를 측정할 수 있게 되었으며 또한 전기영동법(electrophoresis)에서 방해받을 수 있는 여러인자들을 피할 수 있게 되었다²²⁻²³⁾. 따라서 본원에서 사용하는 것과 같은 면역학적 검사 방법이 응급실등에서 사용함으로써 환자를 보다 신속하고 정확하게 진단하여 적절한 치료를 함으로서 환자의 예후를 좋게하는데 효과적이라고 할 수 있겠다.

또한 면역학적 검사는 mass concentration을 측정한 것으로 전기 영동법에 의한 혈청 CK 활성도 측정과의 상관관계에 대해서 본 연구에서 비교하였는데, 상관계수 0.706으로 유의한 상관 관계가 있음을 알 수 있었다. 따라서 기존의 전기 영동법에 의한 CK-MB 측정을 monoclonal antibody를 사용한 효소 면역 측정법으로 대체할 수 있음을 알

수 있었다.

급성 심근경색증 초기에 정맥내 혈전 용해치료를 시행함으로써 재관류가 이루어진 경우 사망율을 현저히 줄여주며 좌심실의 기능도 현저히 개선시킨다고 알려져 왔으며³⁾ 몇몇 보고에 의하면 혈전 용해치료를 초기에 시행한 경우에도 재관류가 이루어지지 않고 약 70%에서만 재관류가 이루어진다고 보고하였다²⁴⁻²⁵⁾. 재관류를 알아 보기위한 조기 심혈관 촬영등과 같은 검사는 널리 시행하기에는 현실적으로 여러가지 제한점이 있으므로 재관류의 여부를 간편하고 비관혈적으로 빨리 발견하여 혈전 용해치료가 실패했을때 다른 조치를 취할수 있도록하는 것이 중요하다.

몇몇 연구들에서 재관류를 알기위하여 심근 효소의 관찰을 시행하였으며 혈청 CK와 혈청 CK-MB의 Time-Activity Curve에서의 특징등에 대해서 보고하였다²⁶⁻²⁷⁾. 재관류군에서는 혈청 CK의 증가가 더 빨리 증가됨을 볼 수 있으며 또한 비재관류군에 비해서 CK가 증가된 총 시간이 짧은 것을 보고하였다. 또한 최근에는 심근에 특이성이 높은 CK-MB isoenzyme에 대하여도 보고하였는데 총 CK 활성도와 동일한 결과를 보여주었다²⁸⁾ Joel M등의 보고에서 재관류가 없는 환자에서 mean time to peak CK가 증상발현으로부터 20.1시간이 걸렸고 재관류가 된군에서는 mean time to peak가 14.3시간이 걸렸음을 보고하였다.

심근 효소의 변화가 위와 같은 사실을 나타내는 기전에 대해서는 아직 확실치 않으나 몇몇 동물 실험에서 보고되었다. Bresnahan등은 reperfusion canine model에서 혈청에 나오는 총 CK의 양에는 변화가 없으나 출현 속도가 증가됨을 보여 주었다. 이에 대하여 몇몇 연구자들은 괴사된 심근 조직으로의 혈류량이 관계된다고 주장하고있으나, Sobel등은 혈류보다는 림프액의 흐름이 더 중요한 역할을 할것이라고 주장하기도 하였다.

요 약

연구배경 :

급성 심근 경색증을 조기 진단하는것은 환자의 사망율과 예후를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 따라서 이번 연구에서는 조기 진단에서 혈청 CK의

측정이 다른 검사법과 비교해 더 유용한지 여부와 각 혈청 CK 측정법 간에 급성 심근 경색증을 조기 진단하는데에서 각각의 유용성에 대하여 비교하였다.

방 법 :

1992년 8월부터 1993년 10월까지 중앙대학교 병원에 내원하여 급성 심근 경색증으로 진단받고 혈전용해 치료를 받은 32명의 환자에서 전기 영동법에 의한 혈청 CK와 효소 면역 측정법에 의한 혈청 CK를 측정하여 급성 심근 경색증을 조기 진단하는데에서 서로의 민감도에 대하여 비교하였으며 서로의 상관 관계에 대하여도 알아보았다. 또한 혈청 CK의 변화 양상을 관찰함으로써 재관류의 여부를 비관혈적으로 예측하는데 도움을 받을 수 있는 지에 대하여 알아보았다.

결 과 :

1) 효소 면역 측정법에 의한 CK-MB mass는 급성 심근경색증의 조기진단에서 심전도보다 민감도가 높았으며, 전기 영동법에 의한 CK-MB 활성도와 민감도에서 동일하였다.

2) 전기영동법에 의한 CK-MB 활성도와 효소 면역 측정법에 의한 CK-MB mass는 상관계수 $r=0.706$ 으로 유의한 상관관계가 있었다.

3) 재관류된 군에서는 혈청CK와 CK-MB치가 보다 일찍 최고치로 상승하였으며 최고치도 비관류군에 비해서 더 상승됨을 알 수 있었다.

결 론 :

이상의 결과로 효소면역 측정법이 전기영동법에 의한 CK의 측정보다 간편하고 신속하기 때문에 급성 심근 경색증의 조기진단에서 유용함을 알수 있었으며 CK의 혈청내에서의 변화양상을 통해 혈전용해 치료후 재관류군을 비관혈적으로 알아보는 데 도움을 받을 수 있었다.

References

- 1) 이영우 : 고지혈증의 현황및 치료지침. 순환기 21 : 467, 1991
- 2) 이응구 : 관상 동맥질환, 과연 증가하고 있는가? 대한의학협회지 35 : 734, 1992
- 3) ISIS-2(Second internal study of infarct Survival) Collaborative Group : Randomized trial of intrave-

nous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction, ISIS-2. Lancet 2 : 349-60, 1988

- 4) TIMI study group : Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction : Result of the thrombolysis in myocardial infarction(TIMI)phase II trial. N Engl J Med 320 : 618-27, 1989
- 5) Jesse E, Adams III MD, Dana R Abendschein, PHD, Allan S, Jaffe MD : Biochemical markers of Myocardial injury : Is MB creatine kinase the choice for the 1990s ? Circulation 88 : 2 August 1993
- 6) Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardico(GISSI) : Effectiveness of intravenous thrombolytic Treatment in acute myocardial infarction. Lancet 1 : 397-402, 1986
- 7) Kannel WB : Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. Circulation 75(suppl II) : II-4-II-5, 1987
- 8) Grimm RH, Tillinghast S, Daniels K, Neaton JD, Mascioli S, Crow R, Pritzker M, Prieas RJ : Unrecognized myocardial infarction : Experience in the multiple risk factor intervention trial(MRFIT). Circulation 75(suppl II) : II-6-II-8, 1987
- 9) Rude RE, Poole WK, Muller JE, Turi A, Kutherford J, Parker C, Roberts R, Reake DS, Gold HK, Stone PH, Willerson JT, Braunwald E : Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of a acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. Am J cardiol 52 : 936-42, 1983
- 10) Rentrop KP : Thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Circulation 71 : 627-631, 1985
- 11) Verstraete M, Bernard R, Bory M, Brown RW, Collen D, de Bono DP, Erbel R, Huhman W, Lennane RJ, Lubsen J, Mathey B, Meyer J, Michels HR, Rutsch WE, Scharl M, Schmidt W, Uebis R, von Essen R : Randomized trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. Lancet 1 : 842-847, 1985
- 12) Marder VJ, Rothbard RL, Fitzpatrick PG, Francis CW : Rapid lysis of coronary artery thrombi with anisoylated plasminogen streptokinase activator co-

- mplex. *Ann Intern Med* 104 : 304-310, 1986
- 13) Turi ZG, Rutherford JD, Roberts R, Muller JE, Jaffe AS, Rude RE, Parker C, Raabe DS, Stone PH, Hartwell TO, Lewis SE, Braunwald E : *Electrocardiographic, enzymatic and scintigraphic criteria of acute myocardial infarction as determined from study of 726 patients (a MILIS study)*. *Am J Cardiol* 55 : 1463-1468, 1985
 - 14) Ritter CS, Mumm SR, Roberts R : *Improved radioimmunoassay for creatine kinase isoenzymes in plasma*. *Clin Chem* 27 : 1878, 1981
 - 15) Krucoff MW, Wanger NB, Pope JE, Mortara DM, Jackson YR, Bottner RK, Wagner GS, Kent KS : *The portable programmable microprocessor driven real time 12-lead electrocardiographic monitor : Primary report of a new device for the noninvasive detection of successful reperfusion or silent coronary reocclusion*. *Am J Cardiol* 65 : 143, 1990
 - 16) Gruppo Italiano Per Lo Studio Della Streptochinasi Nell Infarto Miocardico (GISSI) : *Long term effects of intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction : Final report of the GISSI study*. *Lancet* 2 : 871-874, 1987
 - 17) Roberts R, Gowda KS, Ludbrook PA, Sobel BE : *Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 36 : 433-437, 1975
 - 18) Johnson WJ, Achor RWP, Burchell HB, Eswards JE : *Unrecognized myocardial infarction*. *Arch Intern Med (chicago)* 103 : 253, 1959
 - 19) Horan LG, Flowers NC, Johnson JC : *Significance of diagnostic Q was in myocardial infarction*. *Circulation* 43 : 428-436, 1971
 - 20) Lee TH, Goldman L : *Serum enzyme assay in the diagnosis of acute myocardial infarction*. *Ann Intern Med* 105 : 221-233, 1986
 - 21) Christenson RH, Clommensen P, Ohman EM, et al : *Relative increase in creatine kinase MB isoenzyme during reperfusion after myocardial infarction is method dependent*. *Clin Chem* 36 : 1444-9, 1990
 - 22) Hall M, Neisler M, Johnson JT : *Immunoenzymometric assay of creatine kinase MB isoenzyme compared with electrophoresis*. *Clin Chem* 34 : 2539-42, 1988
 - 23) Fenton JJ, Brunstetter S, Gordon WC, Rippe DF, Bell ML : *Diagnostic efficacy of a new enzyme immunoassay for creatine kinase MB isoenzyme*. *Clin Chem* 30 : 1399-401, 1984
 - 24) Verstraete M, Bory M, Collen D, Erbell R, Lennane RJ, Mathey D, Michels HR, Schart M, Uebis R, Bernard R : *Randomized trial of intravenous recombinant tissue type plasminogen activator versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. *Lancet* 1 : 842-847, 1985
 - 25) Neuhaus KL, Tebbe U, Sauer G, Kreuzer H, Kosterling H : *High-dose intravenous streptokinase in acute myocardial infarction*. *Clin Cardiol* 6 : 426-9, 1983
 - 26) Garabedian HD, Gold HK, Yasuda T, Johns JA, Finkelstein DM, Gaivin RJ, Cobbaert C, Leinbach RC, Collen D : *Detection of coronary artery reperfusion with creatine kinase-MB determination during thrombolytic therapy correlation with acute angiography*. *J Am Coll Cardiol* 11 : 729-34, 1988
 - 27) Gore JM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldberg RJ, Dalen JE : *Peak creatine kinase as measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 59 : 1234-8, 1987
 - 28) Ong L, Coromilas J, Zimmerman JM, Green S, Padmanabhan V, Reiser P, Bigger JT, Morison JA : *Physiologically based model of creatine kinase-MB release in reperfusion of Acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol* : 411-15, 1989