

CRP Ölçümünde İmmunoflorometrik ve İmmunoturbidimetrik Yöntemlerin Karşılaştırılması

Comparison of Immunofluorometric and Immunoturbidimetric Methods in CRP Determination

Yasemin Üstündağ

Kağan Huysal
Serpil Sancar

Ayşe Ulusoy Karaca
Müberra Akdoğan

Teoman Çınar

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bursa

ÖZET

Amaç: C-reaktif protein infeksiyon ve akut inflamasyon takibinde kullanılan akut faz reaktanlarından biridir. CRP ölçümü hastanemiz acil laboratuvarında hasta başı test cihazı olan i-Chroma cihazı ile merkez laboratuvarında ise otoanalizörde (Dimension RXL) çalışılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, immunoflorometrik yöntemle ölçüm yapan i-Chroma micro-CRP performansını immunoturbidimetrik Dade-Behring RCRP yöntemini referans alarak karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kontrol serumları ile gün-içi ve günler-arası tekrarlanabilirlik çalışıldı. 81 hastanın örnekleri alınarak CRP düzeyi her iki sistemle (çift-kör, paralel şekilde) ölçüldü.

Bulgular: Kontrol materyallerinin gün içi ve günler arası CV'leri (coefficient of variation) 16.7 mg/L ve 35.1 mg/L aralıklarında <6% bulundu. CRP düzeyleri 2.5-227 mg/L aralıkta bulunan taze serum örnekleri ile yapılan çalışmada korelasyon katsayısı $r=0.993$, regresyon eşitliği $y=1.091x-1.92$ olarak belirlendi

Sonuç: i-Chroma micro-CRP ölçüm yöntemi iyi bilinen tam otomatik Dimension RCRP yöntemi ile benzer ve hasta başı CRP ölçümünde kullanılabilir bulundu.

Anahtar Sözcükler: i-chroma, PETIA, Dimension RCRP, metod karşılaştırma, hasta başı test cihazı

ABSTRACT

Objective: C-reactive protein (CRP) is one of acute phase respondents that has been used to monitor infection and inflammation episodes. In our hospitals' emergency laboratory, CRP analysis is done with a point of care testing device (i-chroma). In our central biochemistry laboratory, same analysis is done with an autoanalyser (Dimension RXL). The aim of this study was to study the performance of immunofluorometric i-Chroma micro-CRP method against the immunoturbidimetric Dade-Behring RCRP method as the reference.

Materials and Methods: Control sera were used to detect between-run and between-day precision. Samples from 81 subjects were collected and CRP levels were determined (double-blind, parallel manner) using both systems.

Results: The imprecision of intra- and the inter-assay CVs (coefficient of variation) of assay systems were $CVs < 6\%$ in the range of 16.7 mg/L and 35.1 mg/L. Accuracy was evaluated in the selected fresh sera with CRP levels between 2.5-.227 mg/L. Correlation coefficient was $r=0.993$ and the regression equation was $y=1.091x-1.92$.

Conclusion: The i-Chroma micro-CRP assay system is comparable to well-known fully automated Dimension RCRP assay and is suitable for point-of-care testing (POCT) in detection and quantification of CRP.

Key Words: i-chroma, PETIA, Dimension RCRP, method comparison, POCT

GİRİŞ

C-reaktif protein (CRP) akut faz proteinlerinin öncüsüdür. Pnömonöklorların "capsüle" antijenine bağlandığı için CRP adını almıştır. CRP karaciğer hepatositlerinde üretilen bir akut faz proteindir. Karaciğer fonksiyonu normal olan kişilerde serum düzeyi inflamatuvar aktivasyonu gösteren iyi bir parametredir ve serumdaki konsantrasyonu, IL-6 ve TNF- seviyeleri ile ilişkilidir (1).

Sağlıklı kişilerde serum CRP düzeyi 0,5 ng/dl gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunur (1). İnflamasyon, infeksiyon ve travmalara yanıt olarak serum düzeyi artmaktadır (1,2). Ayrıca sigara içimi, ileri yaş, obezite, plazma trigliserid düzeyi yükselmesi ve çeşitli kardiyovasküler belirteçlerin artışı ile de yükselir (3). Akut hastalıkların seyri sırasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de klinikte CRP kullanılmaktadır.

Bir inflamasyon belirteci olarak kantitatif CRP ölçümü klinik laboratuvarların en sık çalıştığı testlerden biri olduğundan hızlı sonuç veren hasta başı ölçüm cihazı geliştirilmesine gereksinim duyulmuştur (4). Bu amaçla son yıllarda CRP ölçen birçok hasta başı test cihazı geliştirilmiştir (5,6). CRP ölçümü hastalıkların tanı ve izlenmesinde yaygın olarak kullanılması sebebi ile klinisyenlerin hızlı ve doğru sonuç alma gereksinimini karşılamak için CRP ölçümünde kullanılan yöntemlerin standardizasyonu önem kazanmıştır (7,8).

Bu çalışmanın amacı; CRP tayininde hastanemizde kullanılan hasta başı cihaz olan immunoflorometrik yöntemle ölçüm yapan i-Chroma micro-CRP (Bodi Tech Med. Inc., Korea) sonuçları ile merkez laboratuvarda

otoanalizörde çalıştığımız particle-enhanced immunoturbidimetrik (PETIA) yöntemle ölçüm yapan Dimension RCRP (Siemens Medical Solutions USA, Malvern, PA, USA) CRP sonuçlarını karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda CRP ölçümlerini hasta başı test cihazı olan i-Chroma (Bodi Tech Med. Inc., Korea) ile merkez laboratuvarında Dimension RXL otoanalizöründe (Siemens Medical Solutions USA, Malvern, PA, USA) gerçekleştirdik.

Dimension RXL otoanalizöründe particle enhanced turbidimetrik yöntemle (PETIA) dayanan Dade-Behring RCRP (Siemens Healthcare Diagnostics LTD, Newark, DE, USA) kiti kullanılarak ölçüm yapıldı (10). PETIA yöntemi, CRP'ye karşı oluşan poliklonal antikorlarla kaplı lateks partiküllerin hasta serumundaki CRP ile aglütine olması prensibine dayanmaktadır. Aglütinasyon sonucu oluşan turbidite artışı 340 ve 700 nanometre olmak üzere iki ayrı dalga boyunda ölçülür. Otoanalizörde çalışmaya başlamadan önce 0.0, 20.0, 40.0, 120.0, 260.0 mg/L RCRP (Cat No DC34, Siemens Healthcare Diagnostics LTD, Newark, DE, USA) kalibratör kullanılarak kalibrasyon yapıldı. Ölçümlerin sonuçları cihaz tarafından kalibrasyon eğrisinden otomatik olarak hesaplandı.

i-Chroma™ (BodiTech Med. Inc., Korea) micro-CRP testi ise floresan immunoassay lazer yöntemine dayanmaktadır (11). Cihazda uyarıcı ışık kaynağı olarak lazer (2.5 mV, 637 nm) bulunmaktadır. Çalışma sırasında 10 ml serum 500 ml fluoresanla işaretlenmiş monoklonal anti-CRP ve anti-rabbit IgG

içeren tampon çözeltisi ile karıştırılarak test kartuşuna yüklenir. Test kartuşuna yüklenen karışım nitroselülöz matriksde kapiller etki ile hareket ederken immün kompleksler oluştururlar. Biriken immün kompleks miktarı örnekteki CRP miktarı ile orantılıdır. 5 dakika inkübasyondan sonra test kartuşu cihazda floresans okuyucuda (i-Chroma™ reader) floresans şiddeti ölçülerek CRP konsantrasyonu belirlenir. Örnekteki CRP konsantrasyonu test/kontrol alanlarının cihazda kayıtlı kalibrasyon grafiği ile karşılaştırılması ile otomatik olarak hesaplandı.

Çalışmamızın birinci aşamasında analitik performans karakteristikleri yönünden incelemede kontrol materyalinde hedeften sapma ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları için varyasyon katsayıları (CV) yirmişer (n=20) örnekle kontrol materyalleri kullanılarak değerlendirildi (Liquid Assay Immunology Control, Level 2, Microgenetica, CA, USA).

Doğrusallık için imalatçı firmaların bildirdiği değerler; i-Chroma CRP yönteminde 2.5-300 mg/L arasında, RCRP için 0.2-265 mg/L arasında idi (Tablo 1). Doğrusallık çalışması için 200 mg/L CRP içeren serum 0 mg/L içeren kalibratör (Cat No DC34, Siemens Healthcare Diagnostics LTD, Newark, DE, USA) eklenerek 5 mg/L-200 mg/L aralığında her iki cihazda çalışıldı.

İkinci aşamada ise yöntem karşılaştırma çalışması yapıldı. Bu amaçla hastanemiz mikrobiyoloji ve biyokimya laboratuvarına CRP ölçümü için başvuran toplam 81 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için bu hastalardan hiç birinin kaydı alınmadı, ek örnek istenmedi ve hasta ile görüşülmedi. İnterferans kaynağı olabilecek hemoliz, sarılık, lipemi görülen örnekler çalışmaya alınmadı. Hastaların venöz kan örnekleri 12 saatlik açlığı takiben alınarak serumları ayrıldı. CRP düzeyi serumlar hiç bekletilmeden her iki sistemle (çift-kör, paralel şekilde) ölçüldü. Karşılaştırma çalışmasında hasta serum örneklerin CRP konsantrasyonları dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Sonuçlar SPSS 10.0 paket programına kaydedildi. İstatistiksel değerlerdirme için aritmetik ortalama (AO), standard sapma (SD), yüzde varyasyon katsayısı (%CV) hesaplandı. Her iki yöntem arasındaki farkların anlamlılığı paired Student-t testi ile, yöntemlerin korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile saptandı. Hastaların sonuçları, regresyon analizi yapılarak regresyon eğrisi, eşitliği ($y=a+bx$) hesaplandı. Otoanalizör değerlerinin ortalaması, bağımsız değişken olarak verildi. i-Chroma cihazı ile alınan sonuçlar bağımlı değişken olarak bildirildi.

BULGULAR

Düşük düzey kontrol materyalinde i-Chroma

Tablo 1. Cihazların bildirilen performans özellikleri.

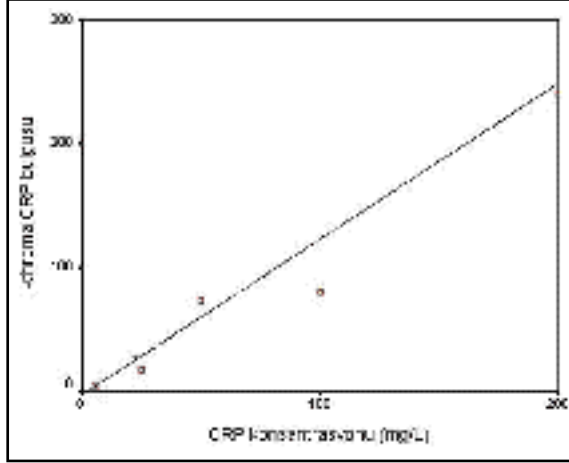
Özellik	micro-CRP	RCRP
Ölçüm alt limiti	<2.5 mg/L	0.2-0.5 mg/L
Ölçüm üst limiti	300 mg/L	265 mg/L
Saatte test sayısı	12 test/saat	250 test/saat
Testin stabilitesi	>6 ay	>6 ay
Numune Tipi	Serum, plazma, tam kan	Serum, plazma
Örnek hacmi	10 µl	10 µl+ölü hacim (>50 µl)
Teknisyenin eğitim süresi	0-2 saat	0-2 gün
Kitin saklama koşulları	2-8 C	2-8 C

Tablo 2. Karşılaştırma çalışmasında örneklerin konsantrasyonlarının dağılımı.

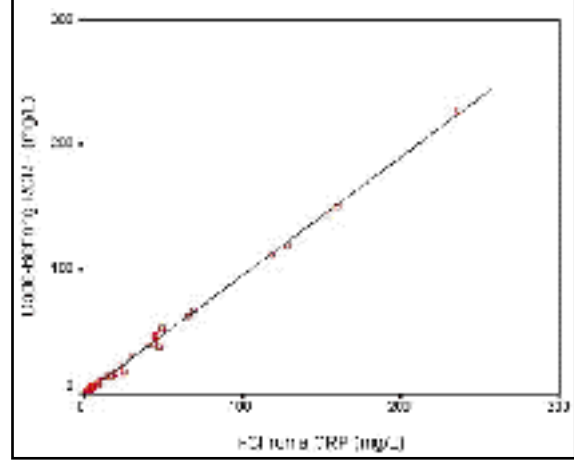
CRP (mg/L)	<2.5	2.5-5	5-20	20-50	>50
Hasta sayısı	19 (%23)	18 (%22)	25 (%31)	11 (%14)	8 (%10)

Ta blo 3. i-Chroma ve RCRP tekrarlanabilirlik sonuçları (n=20).

Kontrol	Ortalama (mg/L)		Gün içi tekrarlanabilirlik (%CV)		Günler arası tekrarlanabilirlik (%CV)	
	i-Chroma	RCRP	i-Chroma	RCRP	i-Chroma	RCRP
C1	17.7	16.2	5.1	2.8	5.4	4.6
C2	38.0	36.1	3.8	1.8	4.9	2.3



Şekil 1. İmmunoflorometrik i-Chroma CRP yönteminin 5-200 mg/L konsantrasyon aralığında gerçekleştirdiğimiz doğrusallık çalışması bulgusu.



Şekil 2. İmmunoturbidimetrik Dade-Behring RCRP ve immunoflorometrik i-Chroma micro-CRP yöntemlerin regresyon analiz grafiği.

cihazında bulunan ortalama değer 17.7 mg/L olup bildirilen hedef değerden (16.7 mg/L) sapma + 1.0 mg/L, yüksek düzey kontrol materyalinde ortalama değer 38.0 mg/L olup bildirilen hedef değerden (35.1 mg/L) sapma + 2.9 mg/L olarak bulundu (Tablo 3).

Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları cihazların kontrol örnekleri ile yapıldı. Aynı kontrol materyallerindeki gün içi tekrarlanabilirlik i-Chroma cihazında sırası ile %5.1 ve %3.8 bulunurken günler arası %5.4 ve %4.9 bulundu (Tablo 3). Otoanalizörde ise gün içi tekrarlanabilirlik sırası ile %2.8 ve %1.8 bulunurken günler arası %4.6 ve %2.3 bulundu (Tablo 3).

Seri dilusyon ile elde edilen numuneler ile hazırladığımız ve 5-200 mg/L aralığında gerçekleştirdiğimiz doğrusallık çalışmasında hem immunoflorometrik i-Chroma yönteminin ($r=0.97$) (Şekil 1), hem de immunoturbidimetrik RCRP yönteminin ($r=0.99$) linear olduğu tespit edilmiştir.

Yöntem karşılaştırma çalışması için her iki yöntemle analizleri yapılan toplam 81 vakadan 19 hastanın CRP değerleri 2.5 mg/L'den düşük bulunduğu için yöntem karşılaştırması çalışmasına alınmadı. Bu vakaların otoanalizör sonuçlarına göre dağılımı 0.30 ile 2.40 aralığında, mean değeri 1.41 mg/L, standard deviasyonu 0.61 mg/L bulundu. i-Chroma cihazında bu vakaların 2 adedi hariç (1.8 mg/L, 1.9 mg/L) sonuçları <2.5 mg/L olarak tespit edildi. Yöntem karşılaştırması çalışmasına alınan olgu sayısı ise toplam olup 62 i-Chroma micro-CRP ve RCRP yöntemi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.015$). İki yöntem arasındaki korelasyon ($r=0.993$, $p<0.001$) ve regresyon (i-Chroma microCRP (mg/L)= $1.091 \times \text{RCRP (mg/L)} - 1.92$) kabul edilebilir bir ilişki bulundu (Şekil 2).

TARTIŞMA

Acil ve yoğun bakım hastalarında CRP, enfeksiyon ve operasyon sonu iyileşme takip pa-

rametresi olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada, acil ve yoğun bakım hastalarının takibinde kullanılan CRP'nin ölçülmesinde acil laboratuvarında kullanılan i-Chroma micro-CRP yönteminin otoanalizörde kullanılan Dade-behring RCRP yönteminin yerine kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek amaçladık.

Literatürde CRP ölçümünde immunonefelometri yöntemini referans kabul ederek yapılmış çok sayıda karşılaştırma çalışması mevcuttur (10,12). Wei ve ark. yayınladıkları çalışmada bizim de hastanemizde rutin laboratuvarında kullandığımız immunoturbidimetrik yöntem olan Dade-Behring RCRP yöntemini Behring nefelometre (BN) yöntemi ile karşılaştırmışlardır. Yöntemin 265.1 mg/L ye kadar lineer ve Dade-Behring RCRP ile Behring Nefelometrik (BN) metod arasındaki korelasyonun $RCRP=(0.984 + BN \times 0.033 \text{ (mg/L)})$ olduğunu bulmuşlardır (10).

CRP ölçümünde kullanılan; NycoCard CRP (Axis-Shield-Oslo, Norveç), LifeAssays hsCRP (Ideon Lund, İsveç) Afinion CRP (Axis-shield-Oslo, Norveç), QuikRead CRP (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandiya) gibi taşınabilir birden çok CRP analizörleri mevcuttur (13,14). Çalışmamızda denediğimiz i-Chroma cihazı 2 kg. ağırlığında kolayca taşınabilir olması, az yer kaplaması ($<1 \text{ m}^2$), basit kullanımı, kısa sürede sonuç vermesi (< 10 dakika), tam kanla da çalışabilmesi ve tek kullanımlık test kartuşlarına bağlı olarak kit kaybının olmaması sebebi ile aile hekimliğinde kullanım alanı bulabilir. Hasta başı ölçüm cihazlarının birim maliyetleri otoanalizörlere göre fazladır. Bu nedenle hasta sayısı fazla olan büyük hastanelerde kullanımları kısıtlanmalı ve çalışılacak testler özenle seçilmelidir (15).

Literatürde hasta başı CRP ölçüm cihazlarının güvenilirliği ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Zekka ve ark. hasta başı cihazlar olan Quick-Read CRP (Orion Diagnostic, Espoo, Finlandiya) ve NycoCard CRP-Single Test, (Axis-Shield, Oslo, Norveç) karşılaştırmışlar

ve çalışmalarında bu iki yöntem ile elde ettikleri CRP test sonuçlarının hastane otoanalizörü bulguları ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir (14).

Biz çalışmamızda hasta başı ölçüm cihazı i-Chroma micro-CRP ile alınan sonuçlar ile Dade-Behring RCRP arasındaki regresyon değerini 0.993 ve regresyon eşitliğini ($y= 1.091x -1.92$) bulduk. Wook ve arkadaşları i-Chroma CRP metodunu TBA 200FR turbidimetre ve BN II nefelometre metodu ile karşılaştırmışlardır. i-Chroma CRP ölçüm metodu TBA 200FR turbidimetre ve BN II nefelometre arasındaki korelasyonun iyi olduğunu göstermişlerdir ($r=0.988$, $n=143$ ve $r=0.989$, $n=143$). Bu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızla uyumludur (16).

Hasta başı CRP testleri birçok Avrupa ülkesinde aile hekimlerince yaygın olarak kullanılmaktadır (17,18). Saptama alt sınırı 3-5 mg/L olan metodlar genelde klinik laboratuvarların rutin kullanım amacı için yeterlidir (19). Son yıllarda "high sensitive"-CRP (hs-CRP), koroner ve serebrovasküler kalp hastalıkları risk tahmini ve değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (20). Fakat i-Chroma yönteminin ölçüm limitinin alt sınırının 2.5 mg/litre olması yöntemin bu amaçla klinik kullanımını sınırlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda CRP ölçümünde üst limitin de önemli olduğunu göstermiştir. Yapılan klinik çalışmalarda ilk 48 saatte CRP değerinin 120 mg/L'nin üzerinde olması %93 doğrulukla nekrotizan pankreatit için cut-off değeri olduğu gösterilmiştir (21,22). Aynı şekilde akut myokard infarktüsü sonrası 74 ± 166 mg/L aralığındaki CRP değerinin mortalite takibinde önemi gösterilmiştir (23). Bu yüzden yüksek seviyelerdeki ölçüm hassasiyeti önemlidir. Çalışmamızda CRP değerleri 5-200 mg/L arasında bulunan taze serum örneklerinde doğruluk çalışması yaparak bu seviyelerde i-Chroma micro-CRP yönteminin kullanılabilir olduğunu gösterdik.

Özetle; i-Chroma micro-CRP yönteminin acil servis ve yoğun bakıma hizmet veren laboratuvarlarda kullanılabileceği kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Gümüşdis G, Doğanavşargil E 1999: Klinik Romatoloji kitabında sayfa:148.
2. Haverkete F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997; 349: 462-6.
3. Cook DG, Mendall MA, et al. C-reactive protein concentration in children: realtionship to adiposity and other cardiovascular rick factors. Atherosclerosis 2000; 149: 139-50.
4. Dahler-Eriksen BS, Lassen JF, Lund ED, Lauritzen T, Brandslund I. C-Reactive protein in general practice—how commonly is it used and why?. Scand J Prim Health Care 1997; 15: 35-8.
5. Urdal P, Borch SM, Landaas S, Krutnes MB, Gogstad GO, Hjortdahl P. Rapid immunometric measurement of C-reactive protein in whole blood. Clin Chem 1992;38: 580-4.
6. Hobbs FD, Kenkre JE, Carter YH, Thorpe GH, Holder RL. Reliability and feasibility of a near patient test for C-reactive protein in primary care. Br J Gen Pract 1996; 46: 395-400.
7. Bircan A, Kaya Ö, Gökırmak M, Öztürk Ö Şahin Ü, Akkaya A. Toplum kökenli pnömonilerin ağırlığının değerlendirilmesinde C-reaktif protein, lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının yeri. Tüberküloz ve Toraks 2006; 54(1): 22-9.
8. Ayata, A, Genç H; Sütçü, R. Çocukluk çağı enfeksiyonlarının tanı ve takibinde prokalsitonin, neopterin ve C-reaktif proteinin rolü. Tıp Araştırmaları Dergisi 2004; 2(1): 11-7.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standard method comparison and bias estimation using patient samples. Approved guideline. NCCLS document EP9-A. Villanova, PA: NCCLS Publications, 2002.
10. Wei TQ, Kramer S, Chu VP, Hudson D, Kilgore D, Salyer S, et al. An improved automated immunoassay for C- reactive protein on the Dimension clinical chemistry system. J Aut Meth Man Chem 2000; 22: 125-31.
11. Oh SW, Moon JD, Park SY, Jang HJ, Kim JH, Nahm KB, Choi EY. Evaluation of fluorescence hs-CRP immunoassay for point-of-care testing. Clin Chim Acta 2005; 356: 172-7.
12. Buğdaycı G, Serin E, Özcan F. Acil laboratuvarıda C-reaktif proteinin saptanmasında immunoturbidimetrik yöntemin analitik değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2007; 5: 69-74.
13. Dahler-Eriksen BS, Lauritzen T, Lassen JF, Lund ED, Brandslund I. Near-patient test for C-reactive protein in general practice: assessment of clinical, organizational, and economic outcomes. Clin Chem 1999; 45: 478-85.
14. Zecca E, Barone G, Corsello M, Romagnoli C, Tiberi E, Tirone C, Vento G. Reliability of two different bedside assays for C-reactive protein in newborn infants. Clin Chem Lab Med 2009; 47: 1081-4.
15. Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski K. Perspectives on cost and outcomes for point-of-care testing. Clin Lab Med 2009; 29(3): 479-89.
16. Wook OHS, Moon JDAE, Park SY, Jang HJ, Kim H, et al. Evaluation of fluorescence hs-CRP immunoassay for point-of-care testing. Clin Chim Acta 2005; 356: 172-7.
17. Andre M, Schwan A, Odenholt I. The use of CRP tests in patients with respiratory tract infections in primary care in Sweden can be questioned. Scand J Infect Dis 2004; 36: 192-7.
18. Engstrom S, Molstad S, Lindstrom K, Nilsson G, Borgquist L. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. Scand J Infect Dis 2004; 36: 213-8.
19. Roberts WL, Sedrick R, Moluton L, Spencer A, Rifai N. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Clin Chem 2000; 46: 461-8.
20. Jovicicú S, Ignjatovicú S, Dajak M, Majkicú-Singh N. Analytical performance and clinical efficacy for cardiovascular risk estimation of an Olympus immunoturbidimetric high-sensitivity C-reactive protein assay. Clin Chem Lab Med 2006; 44: 228-31.
21. Gündoğdu H. Akut Pankreatit ve Beslenme Desteği. Türk Klin Cerr Derg 1999; 4: 114-9.
22. Gürleyik G, Zahidullahoğulları OÇ, Aktekin A, Sağlam A. Akut pankreatit şiddetinin erken tanısında Ranson ve APACHE II skorlarının, serum interlökin-6 ve C-reaktif protein düzeylerinin rolü. Ulus Travma Derg 2004; 10: 83-8.
23. Pietila KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. Eur Heart J 1996; 17: 1345-9.

Yazışma adresi:

Dr. Yasemin Üstündağ
Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bursa
E-posta :yaseminbudak2000@yahoo.com
