

C reaktif protein düzeylerinin farklı cihazlar ve yöntemlerle karşılaştırılması*

Comparison of c reactive protein levels with different devices and methods*

Özgür Aslan, Revşa Evin Canpolat Erkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Diyarbakır

Özgür Aslan orcid.org/ 0000-0003-1890-6268

Revşa Evin Canpolat Erkan orcid.org/ 0000-0003-2906-8589

Öz

Amaç: C-reaktif protein (CRP); inflamatuvar hastalıklarda, kardiyovasküler olaylarda, travma ve inflamasyonla ilişkili bir çok durumda belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada farklı cihazlar ile immundefelometrik ve immunturbidimetrik yöntemler karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: BN II System (Siemens Diagnostics, Germany)'de rutin olarak çalışılan 150 CRP numunesi 4 düzey (<3.28, 3.28-5, 5-10, >10 mg/L) oluşturularak çalışmaya alındı. Tüm numuneler Immage 800, Architect c16000, Beckman AU680, Cobas C501 cihazlarında çalışıldı.

Bulgular: İkili grup olarak immundefelometrik BN II System ve Immage 800 cihazlarındaki CRP sonuçları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (p<0.016). Bonferroni- düzeltmeli Mann-Whitney U test ile immunturbidimetrik Architect c16000, AU680, Cobas C501 immundefelometrik BN II System cihazlarındaki CRP sonuçları ile immundefelometrik Immage 800 CRP sonuçları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Diğer cihaz gruplamaları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Bland-Altman analiz ile farkların ortalaması en yakın olan cihazlar immunturbidimetrik AU680 ile Cobas C501 (-0,9) ve immunonephelometrik BN II System ile immunturbidimetrik Cobas C501 (0,2) arasında görülmektedir.

Sonuç: CRP ölçümü için teknik olarak immunturbidimetrik ölçüm sistemlerinin immundefelometrik sistemlerden daha üstün olduğunu, işgücü ve ekonomik açıdan immunturbidimetrik sistemlerin daha elverişli bir kullanım sağladığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Turbidimetre, nefelometre, C-reaktif protein

Abstract

Objective: C-reactive protein (CRP) is used as a marker in inflammatory diseases, cardiovascular events, and many cases associated with trauma and inflammation. In this study, different devices and immunonephelometric and immunturbidimetric method were compared.

Material and Methods: Routinely studied 150 CRP samples in BN II System (Siemens, Germany) were included into the study by forming 4 level (<3.28, 3.28-5, 5-10, >10 mg/L). All samples were studied in Immage 800, Architect c16000, Beckman AU680, Cobas C501 devices.

Results: When CRP results in BN II System and Immage 800 devices were compared dichotomously, it was found to be a significant difference (p<0.016). With Bonferroni-corrected Mann-Whitney U test, there is a significant difference between the CRP results in immunturbidimetric Architect c16000, Beckman AU680, Cobas C501 immunonephelometric BN II System devices and immunonephelometric Immage 800 CRP results. There are no significant differences between other device groupings. According to the Bland-Altman analysis, the devices with the minimum mean value of the differences were immunturbidimetric AU680 and Cobas C501 (-0.9) and immunonephelometric BN II System and immunturbidimetric Cobas C501 (0.2).

Conclusion: We think that the immunturbidimetric measurement systems are technically superior to immunonephelometric systems, immunturbidimetric systems provide a more convenient use in terms of labor and economics.

Key words: Turbidimetry, nephelometry, C-reactive protein

Giriş

C- reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından üretilen akut faz proteinidir. Plazma konsantrasyonları, normal olarak 10 mg/L altında olup travma, enfeksiyon, enflamasyon ve doku hasarı içeren diğer uyarılardan sonra birkaç kat artar. CRP sepsisin başlangıcında, teşhisinde, klinik seyrinde, başarılı tedavi sürecinin belirlenmesinde faydalıdır. Büyük artışlar enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkabilir, ancak CRP düzeylerindeki değişiklikler ile enfeksiyon arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir fakat buna karşın düşük CRP seviyeleri ile enfeksiyon varlığının dışlaması arasında ilişki bulunmaktadır (1).

CRP; en sık inflamatuvar hastalıklarda belirteç olarak kullanılmakla birlikte, aterosklerozda direkt rol alan faktör olarak, kardiyovasküler olaylarda risk faktörü olarak, organ yetmezliğinde, otoimmün hastalıklarda, preeklampsi değerlendirilmesinde ve diğer birçok travma ve inflamasyonla ilişkili durumlarda belirteç olarak kullanılmaktadır (2,3,4,5).

Zaman içinde “enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), immünturbidimetrik, time resolved immunofluorimetrik, kütle spektrometri, immünefelometrik, quantum dot-labeled mikropate immunoassay (QL-MI)” gibi birçok yüksek duyarlılıkta sensitif-CRP ölçüm metodu geliştirildi (6,7). Bu yöntemlerden bazıları çok hassas ve kesin sonuçlar verse de, günümüzde rutin kullanıma girmeleri pek mümkün olmamıştır.

CRP'in bu denli etkin bir belirteç olması ölçüm düzeylerindeki hassasiyet ve doğruluğu son derece önemli kılmaktadır. CRP düzeyleri uzun yıllardan beri çeşitli metotlarla ölçülmüş olsa da günümüzde en yaygın immünefelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda analizörlerdeki immünturbidimetrik ölçüm hassasiyetinin giderek artmış olması, nefelometrelerdeki bazı parametrelerin immunoassay analizörlerde de ölçülmesi ve cihaz teknolojisinin gelişmesiyle nefelometrelerin kullanımı sınırlanmaya başlanmıştır.

Literatür taraması yapıldığında son yıllarda CRP düzeyleri için immünefelometrik ve immünturbidimetrik karşılaştırma çalışmasının çok az olduğu ve bunların güncel olmadığı da görülmektedir. Bu çalışmada farklı cihazlar ile immünefelometrik ve immünturbidimetrik yöntemler karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastanemiz laboratuvarında BN II System (Siemens Diagnostics, Germany)'de immünefelometrik yöntemle Ağustos 2015 tarihinde çalışılan 150 adet CRP hasta numunesi hemoliz, ikter ve lipemi dışlanarak toplandı. Çalışılan numunelerde CRP düzeyleri BN II System sonuçları dikkate alınarak 4 düzey şeklinde gruplandı (Tablo 1). Laboratuvarımızdaki BN II System'in CRP ölçüm aralığı 3,28-210 mg/L arasındaydı. Serum örnekleri ayrı ayrı porسیونlanarak -200C'de diğer cihazlarda çalışılıncaya kadar saklandı. Çalışma esnasında iyice çözülen serum örnekleri karıştırıldı, 1500 x g'de 5 dakika santrifüj edildi ve çalışıldı. Serum örneklerinin tekrar çözülüp dondurulmasından sakınıldı. Çalışma Diyarbakır ilinde bulunan farklı hastanelerde rutin labotatuvarlarda kullanılan cihazlar ile yapıldı. Tüm laboratuvarlar standart kalite kontrol kurlarını uygulamaktaydı.

CRP numuneleri immünefelometrik Immage 800 (Beckman Coulter Inc., USA) ve immünturbidimetrik Architect c16000 (Abbott Diagnostics, USA), Beckman AU680 (Beckman Coulter Inc., USA), Cobas C501 (Roche Diagnostics, Germany) cihazlarında çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için SPSS ve MedCalc paket programları kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal veriler normal dağılıma sahip olmadığından ikili grupların korelasyonu için Spear-

man's korelasyon test ve ikili gruplar karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis nonparametrik test kullanılarak yapıldı ve istatistiksel anlamlı fark olması ($p<0.05$) sonrası, gruplar arasındaki farklılıklar için Post-Hoc karşılaştırmaları Bonferroni- düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve $p<0.005$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Metod karşılaştırma amacıyla Bland-Altman plots uygulandı.

Bulgular

Çalışmaya 150 numune alındı. Bütün CRP grupları Tablo 1'de gösterilmiştir. Immage 800 cihazının üst saptama limiti 80 mg/L olduğundan 39 numune için dilüsyon yapıldı, diğer cihazlarda dilüsyon gerekmedi. CRP sonuçları ortalama \pm SD, ortanca, en düşük-en yüksek olarak Tablo 2'de gösterilmiştir. Tablo 2'de yer alan sonuçlarda BN II System 30 sonuç $<3,28$, Immage 800 3 sonuç <1 , Architect C16000 3 sonuç $<0,2$, AU680 4 sonuç $<0,2$, Cobas C501 4 sonuç $<0,2$ çıkan sonuçlar her cihaz için alt okuma limiti sonuç değeri olarak alınmıştır.

Tüm cihaz CRP sonuçları arasındaki korelasyon katsayıları hepsi 0,95 den büyük olmakla birlikte en küçük değer BN II System ve Immage 800 arasında ($r=0,962$), en yüksek değer Architect C16000 ve AU680 ($r= 0,999$) arasındadır (Tablo 3).

Tüm sonuçlar ele alındığında Mann-Whitney U test ile ikili grup olarak immunnefelometrik BN II System ve Immage 800 cihazlarındaki CRP sonuçları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p=0,016$).

Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis nonparametrik test kullanılarak yapıldı ve anlamlı fark olması ($p <0,05$) sonrası, Mann-Whitney U test ile ikili gruplar karşılaştırıldığında Tablo 4'teki sonuçlar elde edilmiştir. Bonferroni- düzeltmesi kullanıldığından $p<0,005$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bonferroni- düzeltmeli Mann-Whitney U test ile immunturbidimetrik Architect c16000, AU680, Cobas C501 immunnefelometrik BN II System cihazlarındaki CRP sonuçları ile immunnefelometrik Immage 800 CRP sonuçları arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Diğer cihazlar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4).

C reaktif protein düzeylerinin farklı cihazlar ve yöntemlerle karşılaştırılması - Aslan Ö. ve Canpolat Erkan RE.

Bland-Altman analiz ile bütün cihazlar birbiriyle karşılaştırıldı. Bland-Altman analiz ile farkların ortalaması en yakın olan cihazlar immunturbidimetrik AU680 ile Cobas C501 (-0,9) ve immunnephelometric BN II System ile immunturbidimetrik Cobas C501 (0,2) arasında görülmektedir (Tablo 5, Şekil 1).

Tablo 1. CRP grupları.

BN II System sonucu	<3,28 mg/L	3,28-5,0 mg/L	5,0-10,0 mg/L	>10,0 mg/L
Numune Sayısı	30	30	45	45

Tablo 2. CRP sonuçları (mg/L).

CRP (mg/L) (n=150)	BN II System†	Immage 800†	Architect C16000††	AU680††	Cobas C501††
Ortalama \pm SD	23.93 \pm 44.48	34.67 \pm 71.74	27.08 \pm 55.05	22.86 \pm 43.07	23.73 \pm 50.60
Ortanca	6.19	8.77	6.10	5.76	5.55
En küçük-En büyük	3.28-210	1.0-478	0.2-320	0.2-197.9	0.3-318.8

† immunnephelometrik metodlar, †† immunturbidimetrik metodlar.

Tablo 3. Cihazlar arasındaki korelasyon katsayıları*.

Korelasyon katsayıları (r) (n=150)	BN II System	Immage 800	Architect C16000	AU680	Cobas C501
BN II System	1,000	0,962	0,967	0,967	0,967
Immage 800	0,962	1,000	0,989	0,988	0,992
Architect C16000	0,967	0,989	1,000	0,999	0,996
AU680	0,967	0,988	0,999	1,000	0,996
Cobas C501	0,967	0,992	0,996	0,996	1,000

*Tüm korelasyon katsayıları (r) için $p<0,001$.

Tablo 4. Bonferroni-düzeltilmeli Mann-Whitney U test ile cihazların karşılaştırılması*.

Karşılaştırılan cihaz sonuçları (n= 150)	Architect C16000	Architect C16000	Architect C16000	Architect C16000	AU680	AU680	AU680	Cobas C501	Cobas C501	BN II System
	AU680	Cobas C501	BN II System	Immagine 800	Cobas C501	BN II System	Immagine 800	BN II System	Immagine 800	Immagine 800
p değerleri*	0,560	0,284	0,659	0,003	0,582	0,265	<0,001	0,080	<0,001	0,016

*p<0,005 anlamlı Bonferroni- düzeltilmeli Mann-Whitney U test.

Tablo 5. Bland-Altman analiz sonuçları.

Bland-Altman plot (n=150)	Ortalama fark	95% Güven aralığı	Üst limit, Alt limit
BN II System - Architect C16000	-3.2	-5.38 to -0.93	23.9, - 30.2
BN II System - AU680	1.1	0.08 to 2.06	13.1, - 10.9
BN II System - Cobas C501	0.2	-2.01 to 2.40	26.9, - 26.5
BN II System - Immagine 800	-10.7	-15.78 to -5.69	50.6, - 72.0
Immagine 800 - Architect C16000	7.6	4.52 to 10.64	44.8, - 29.6
Immagine 800 - AU680	11.8	6.58 to 17.03	75.3, - 51.7
Immagine 800 - Cobas C501	10.9	7.39 to 14.48	54.0, - 32.1
Architect C16000 - AU680	4.2	1.96 to 6.49	31.8, - 23.3
Architect C16000 - Cobas C501	3.4	2.04 to 4.66	19.2, -12.5
AU680 - Cobas C501	-0.9	-3.14 to 1.40	26.7, - 28.5

Tartışma ve Sonuç

CRP en sık inflamatuvar hastalıkta belirteç olarak kullanılmakla birlikte, birçok durumda risk faktörü olarak kullanılması nedeniyle düşük düzeylerinin ölçümünü önemli kıldığı gibi, ölçümünün efektif olması da kayda değer ölçüde önem arz etmektedir. Öteden beri klinik pratikte CRP ölçümünde en yaygın kullanılan immundefelometrik ve immunturbidimetrik yöntemlerin genel olarak güvenilir yöntemler olarak kabul gördüğü bilinmektedir.

Çalışmamızda bütün cihazlar arasındaki korelasyonlara baktığımızda korelasyon katsayılarının ($r > 0,95$) çok üst düzeylerde olduğu görülmektedir.

Bland-Altman analiz ile farkların ortalaması en yakın BN II System - Cobas C501 (0.2) ve AU680 - Cobas C50 (-0.9), BN II System - AU680 (1.1) olsa da immundefelometrik Immagine 800 hariç diğer cihazlarda sonuçların yakın olduğu görülmektedir. Tüm cihaz farkların ortalaması incelendiğinde immundefelometrik Immagine 800 sonuçlarında belirgin yükseklik olduğu görülmektedir (Tablo 5, Şekil 1).

Bonferroni-düzeltilmeli Mann-Whitney U test ile tüm cihazlardaki CRP sonuçları karşılaştırıldığında immundefelometrik Immagine 800 ile immunturbidimetrik Architect c16000, AU680, Cobas C501 arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4). İmmundefelometrik BN II System ile immunturbidimetrik diğer cihazlar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buda immundefelometrik BN II System'in immunturbidimetrik sitemlerle daha uyumlu olduğu sonucunu yansıtmaktadır.

İmmunturbidimetrik CRP ölçümü yapan Architect c16000, AU680, Cobas C501 cihazları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Buna göre immunturbidimetrik cihazlar arasında bir uyum olduğu söylenebilir.

Teorik olarak alt okuma limitinin immundefelometrik Immagine 800'de (1 mg/L) BN II Systemden daha düşük olması immunturbidimetrik cihazlarla daha uyumlu olacağını düşündürüyordu. Fakat immundefelometrik Immagine 800 ile immunturbidimetrik cihazlarla anlamlı fark olması ve immundefelometrik BN II Systemin (alt ölçüm limiti 3,28 mg/L için) düşük düzeylerdeki performansının yetersiz olması nedeniyle immundefelometrik sistemlerdeki CRP ölçümünün sorgulaması gerektiği kanısındayız.

Mali B. ve arkadaşlarının immunturbidimetrik ve immundefelometrik yöntemleri Architect ci8200 ve Dade Behring BNII sistem ile karşılaştıran çalışmalarında immunturbidimetrik yöntemin tatmin edici olduğunu belirtmişlerdir (8). Bizim çalışmamızda da immunturbidimetrik yöntemlerin kendi içinde tutarlı olması ve immunturbidimetrik cihazların immundefelometrik Immagine 800 ile farklılık göstermesine rağmen immundefelometrik BN II System ile anlamlı fark olmaması, immunturbidimetrik cihazların stabil ve CRP ölçümü için tatmin edici düzeyde olduğu söylenebilir.

Helal I. ve arkadaşlarının 2012 yılında hemodiyaliz hastalarında yaptıkları türbidimetrik ve nefelometrik yöntemler ile high-sensitif CRP, CRP karşılaştırmasında, iki yöntem arasında farklı klinik koşullar içinde güçlü bir korelasyon bulunmuş, gelişmekte olan ülkeler için türbidimetrik CRP yönteminin nefelometrik high-sensitif CRP yöntemine göre kullanışlı bir alternatif olabileceği belirtilmiş ve ilaveten bir çok nedenden dolayı hemodiyaliz hastalarında high-sensitif CRP'nin morbiditetin daha hassas bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada bahsedilen nefelometrik high-sensitif CRP yöntemi normal değerinin 3 mg/L civarında olduğu bildirilmiştir (9). Günümüzde rutin olarak kullanılan immuntürbidimetrik CRP alt okuma değerlerinin 0,2- 0,3 mg/L kadar indiği görülmektedir ve 3-5 yıl öncesine kadar sık kullanılan high-sensitif CRP kavramının kaybolduğu da aşıkardır. Bu bağlamda immuntürbidimetrik yöntem gelişmesini net şekilde görmekteyiz.

Roche Cobas Integra immuntürbidimetrik ve BN 100 immunnefelometrik yöntemlerle ölçülen 4118 serum örneğindeki CRP sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada, iki yöntemde birbiriyle son derece uyumlu ve büyük nüfus taramalarında her iki yöntemin de kullanılabilir olduğu belirtilmiştir. CRP düzeylerinin koroner kalp hastalığı riskinin analizine dair olan bu çalışmada, Roche Cobas Integra immuntürbidimetrik yönteminin koroner kalp hastalığı riskini daha fazla kişide yüksek risk grubuna sınıflandırdığı belirtilmiştir (10).

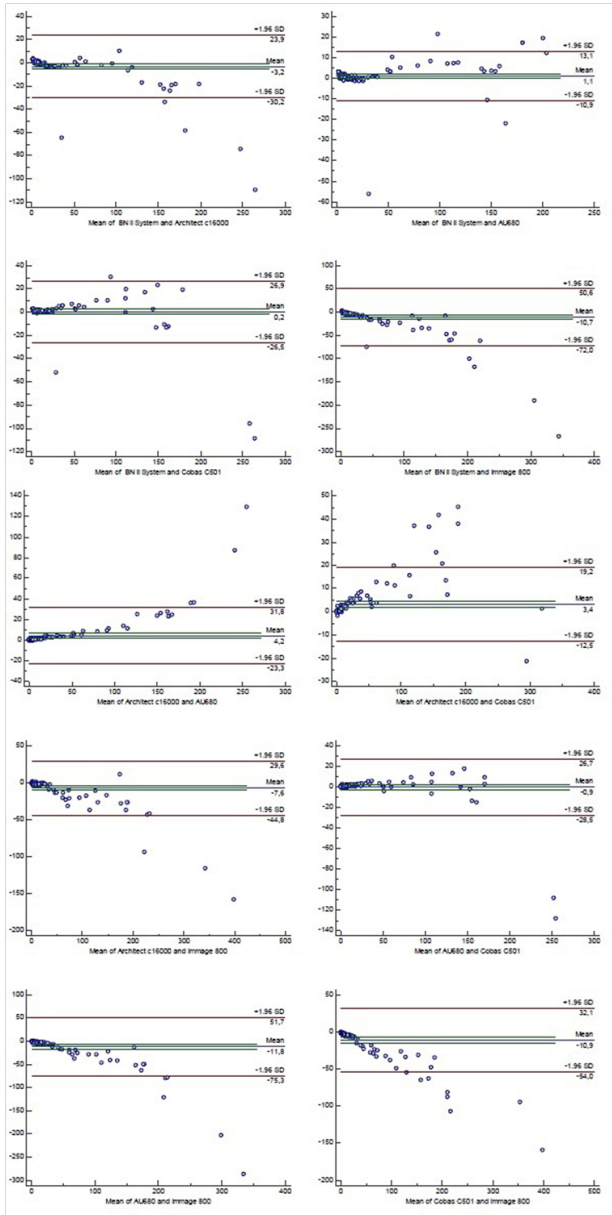
İmmuntürbidimetrik Olympus AU640 ile immunnefelometrik Dade Behring BN 100 ve Beckman Coulter Image CRP sonuçları karşılaştırılan çalışmada yöntemlerin uyum gösterdiği belirtilmiştir (11). Yine 68 hasta örneği ile türbidimetrik ve nefelometrik yöntemleri karşılaştıran başka bir çalışmada da yöntemlerin güçlü lineer ilişki gösterdiği ve high sensitif CRP için türbidimetrik yöntemin kullanılabilceği belirtilmiştir (12).

CRP'nin kardiyovasküler olaylarda risk faktörü olarak kullanımı düşük düzeylerdeki ölçüm hassasiyetini çok önemli kılmıştır. Bu nedenle metodolojik ölçümlerdeki hassasiyet son derece önemlidir. Bu bağlamda 1 mg/L nin altındaki değerlerin kabul edilebilir, 1-3 mg/L arasındaki değerlerin orta düzey ve 3 mg/L den yüksek değerlerin yüksek kardiyovasküler risk olarak belirtmişlerdir (13, 14, 15, 16). Kardiyovasküler olaylarda ve diğer durumlardaki

risk faktörü olgusu CRP'nin alt okuma limitlerini önemli kılmaktadır. Bu nedenle immunnefelometrik BN II Sistem'deki 3,28 mg/L düzeyindeki alt okuma limitlerinin risk faktörü değerlendirilmesinde kullanılmayacağı ve immunnefelometrik Immage 800'deki 1 mg/L alt okuma limitlerinin son yıllarda birçok yayında önemi vurgulanan ölçüm belirsizliği ve diğer analitik girişimler düşünüldüğünde tatmin edici olmadığı söylenebilir. Bu nedenle immuntürbidimetrik 0,2-0,3 mg/L düzeylerindeki alt okuma limitlerinin daha uygun olduğu aşıkardır.

CRP'in bu denli etkin bir belirteç olması ölçüm düzeylerindeki hassasiyet ve doğruluğu son derece önemli kılmaktadır. CRP düzeyleri uzun yıllardan beri çeşitli metotlarla ölçülmüş olsa da günümüzde en yaygın immunnefelometrik ve immuntürbidimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda analizörlerdeki immuntürbidimetrik ölçüm hassasiyetinin giderek artmış olması, nefelometrelerdeki bazı parametrelerin immunassay analizörlerde de ölçülmesi ve cihaz teknolojisinin gelişmesiyle nefelometrelerin kullanımı sınırlanmaya başlanmıştır. Bu duruma önde gelen cihaz firmaları da adapte olmuş ve şimdilik iki üretici firma haricinde (Beckman, Siemens) nefelometre cihaz üretimi kalmamıştır.

Sonuç olarak; analizörlerdeki immuntürbidimetrik ölçüm hassasiyetinin giderek artmış olması, CRP ve diğer bazı testlerinde klinik kimya analizörlerinde çalışılması nedeniyle göreceli kullanım kolaylığı immuntürbidimetrik yöntemleri tercih edilir kılmaya başlamıştır. Cihaz ve kit teknolojisindeki gelişim, nefelometre de çalışılan testlerin hormon ve klinik kimya analizörlerinde çalışılabilir olmasını sağlamıştır, bu da laboratuarlardaki cihaz ve sarf miktarını azaltmıştır.



Şekil 1. Tüm cihazlar için Bland Altman grafikleri.

Kaynaklar

1. Chan YL, Liao HC, Tsay PK, Chang SS, Chen JC, Liaw SJ. C-reactive protein as an indicator of bacterial infection of adult patients in the emergency department. *Chang Gung Med J* 2002; 25:437-45.
2. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
3. Pinilla JC, Hayes P, Laverty W, Arnold C, Laxdal V. The C-reactive protein to prealbumin ratio correlates with the severity of multiple organ dysfunction. *Surgery* 1998;124:799-805.

4. Pang X, Liu J, Li Y, Zhao J, Zhang X. Emodin Inhibits Homocysteine-Induced C-Reactive Protein Generation in Vascular Smooth Muscle Cell by Regulating PPAR γ Expression and ROS-ERK1/2/p38 Signal Pathway. *PLoS One* 2015;10:e0131295.
5. Qu J, L X, Liu Y, Wang X. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients. *Indian J Med Res* 2015;141:315-21.
6. Luo Y, Zhang B, Chen M, Jiang T, Zhou D, Huang J, Fu W. Sensitive and rapid quantification of C-reactive protein using quantum dot-labeled microplate immunoassay *J Transl Med* 2012; 10: 24.
7. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998 ;35:745-53.
8. Mali B, Armbruster D, Serediak E, Ottenbreit T. Comparison of immunoturbidimetric and immunonephelometric assays for specific proteins. *Clin Biochem* 2009; 42:1568-71.
9. Helal I, Zerelli L, Krid M, ElYounsi F, Maiz BH, Zouari B, et al. Comparison of C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein levels in patients on hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23(3): 477-83.
10. Lolekha PH, Chittamma A, Roberts WL, Sritara P, Cheepudomwit S, Suriyawongpaisal P. Comparative study of two automated high-sensitivity C-reactive protein methods in a large population. *Clin Biochem* 2005; 38:31-5.
11. Marie Dupuy A, Boutet A, Paul Cristol J. Evaluation of the high-sensitivity, full-range Olympus CRP OSR6199 application on the Olympus AU640. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:402-6.
12. Correia LC, Lima JC, Gerstenblith G, Magalhães LP, Moreira A, Barbosa O Jr, et al. Correlation between turbidimetric and nephelometric methods of measuring C-reactive protein in patients with unstable angina or non-ST elevation acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:129-32.
13. 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 Autom Methods Manag Chem* 2000; 22:125-31.
14. Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular disease: clinical update. *Tex Heart Inst J* 2005; 32:384-6.
15. Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:712-723.
16. Monneret D, Mestari F, Djavoudine S, Bachelot G, Cloison M, Imbert-Bismut F, et al. Wide-range CRP versus high-sensitivity CRP on Roche analyzers: focus on low-grade inflammation ranges and high-sensitivity cardiac troponin T levels. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78(5):346-51.