Δομή, λειτουργία και κλινική χρησιμότητα της CRP

Θ. ΣΑΡΙΚΟΥΔΗΣ[1], Δ. ΠΙΚΑΖΗΣ[2], Γ. ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ[3]
[1]Ρευματολόγος, Καβάλα, [2]Παθολόγος, Λέκτορας Παν/μίου Αθηνών,
[3]Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
ΠΓΝΑ «Λαϊκό»»

Η CRP είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη πρωτεΐνη οξείας φάσης. Η μέτρηση των επιπέδων της CRP μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών παθήσεων, στην παρακολούθηση της ενεργότητας διαφόρων νοσημάτων, καθώς και στην πρόγνωση ορισμένων ασθενειών.

Από τους ορολογικούς δείκτες φλεγμονής, η CRP παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, που την καθιστούν πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη. Στη σύντομη ανασκόπησή μας επιχειρείται η περιγραφή των ιδιοτήτων αυτής της πρωτεΐνης και των κλινικών εφαρμογών της[1,5].

Οι πρωτεΐνες οξείας φάσεως αποτελούν μια ομάδα 30 και πλέον πρωτεϊνών που συντίθενται στο ήπαρ και συμβάλλουν στην άμυνα του οργανισμού. Παράγονται ως απάντηση σε ιστική βλάβη, φλεγμονή ή λοίμωξη. Διακρίνονται[2] σε:

α) Θετικές πρωτεΐνες οξείας φάσης. Είναι αυτές που αυξάνονται τουλάχιστον κατά 25% στην πορεία της οξείας αντίδρασης. Στην ομάδα αυτή ανήκουν η CRP, το ινωδογόνο, το αμυλοειδές Α, πολλοί παράγοντες συμπληρώματος, η σερουλοπλασμίνη, η απτοσφαιρίνη κ.λπ.

β) Αρνητικές πρωτεΐνες οξείας φάσης, των οποίων η συγκέντρωση ελαττώνεται τουλάχιστον κατά 25% κατά την πορεία της οξείας φάσης και είναι η λευκωματίνη, η τρανσφερίνη, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας.

Η αντίδραση οξείας φάσης εμφανίζεται εντός ολίγων (6-10) ωρών έως και δύο ημερών και αποτελεί μέρος της μη ειδικής ανοσολογικής αντίδρασης. Δηλαδή συνιστά ταχεία αντίδραση-απάντηση σε οξείες ή χρόνιες λοιμώξεις, κακώσεις, εγκαύματα, νεοπλάσματα και ορισμένα αυτοάνοσα νοσήματα.

Δομή και μηχανισμός δράσης

Η CRP ανήκει στην οικογένεια των πεντραξινών. Διακρίνεται για τη φυλογενετική σταθερότητά της και εμφανίζει ελάχιστες διαφορές μεταξύ των διαφόρων ειδών[3]. Οι πρωτεΐνες οξείας φάσης διατηρούνται περισσότερο από 800.000 χρόνια εξέλιξης του ανθρώπου. Η CRP αποτελείται από πέντε υπομονάδες (πολυπεπτίδια) των 206 αμινοξέων, που διατάσσονται συμμετρικά γύρω από ένα κεντρικό άξονα[4]. Η βιολογική δράση της διακρίνεται σε ευοδωτική και κατασταλτική.

Ευοδωτική δράση. Κάθε υπομονάδα συνδέεται με ιόντα Ca^{+2}, τα οποία βοηθούν στην ένωση με τη φωσφοχολίνη και τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα ενεργοποίηση του συμπληρώματος[6,7] και φαγοκυττάρωση των συνδεδεμένων με τη CRP υποστρωμάτων. Με παρόμοια διαδικασία βοηθά την οψωνοποίηση και την καταστροφή των μικροβίων.

Η CRP έχει ακόμη τη δυνατότητα σύνδεσης με πυρηνικό υλικό (χρωματίνη, ιστόνες, RNA)[8], το οποίο προκύπτει από την ιστική καταστροφή, διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό την κάθαρσή τους.

Τέλος, η CRP μπορεί να συνδεθεί απουσία ιόντων ασβεστίου με τον C1q υποδοχέα, τους Fc υποδοχείς των ουδετεροφίλων και μακροφάγων[9] και κυρίως με κατιονικά πολυμερή(πρωτεΐνες).

Κατασταλτική δράση: α)Ελαττώνει την παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα, β)μειώνει την έκφραση της L-σελεκτίνης και κατά συνέπεια την ικανότητα προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο των αγγείων, γ) διεγείρει τη σύνθεση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1Ra)[10].

> **Η μέτρηση των επιπέδων της CRP μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση μεταξύ φλεγμονωδών και μη φλεγμονωδών παθήσεων, στην παρακολούθηση της ενεργότητας διαφόρων νοσημάτων, καθώς και στην πρόγνωση ορισμένων ασθενειών. Από τους ορολογικούς δείκτες φλεγμονής, η CRP παρουσιάζει σημαντικά πλεονεκτήματα, που την καθιστούν πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη.**

Γενετική

Το υπεύθυνο γονίδιο για την παραγωγή και τη σύνθεση της CRP βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωματοσώματος 1[11,12], ενώ έχουν καταγραφεί τρεις πολυμορφισμοί σχετιζόμενοι με μεταβολές των τιμών της CRP[11,44]. Διάφοροι παράγοντες[13], κυρίως η IL-1 και η IL-6 (κυτταροκίνες, TNFa, αυξητικοί παράγοντες ινσουλίνης, ηπατικός, ινοβλαστών κ.λπ.), επιδρούν απευθείας ή έμμεσα με αλληλεπιδράσεις, αυξάνοντας τη γονιδιακή μεταγραφή και την αυξημένη παραγωγή από το ήπαρ, πρωτεϊνών οξείας φάσης. Το όλο σύστημα είναι αρκετά πολύπλοκο, ενώ δεν είναι γνωστή η εξωηπατική σύνθεση και δραστηριότητα.

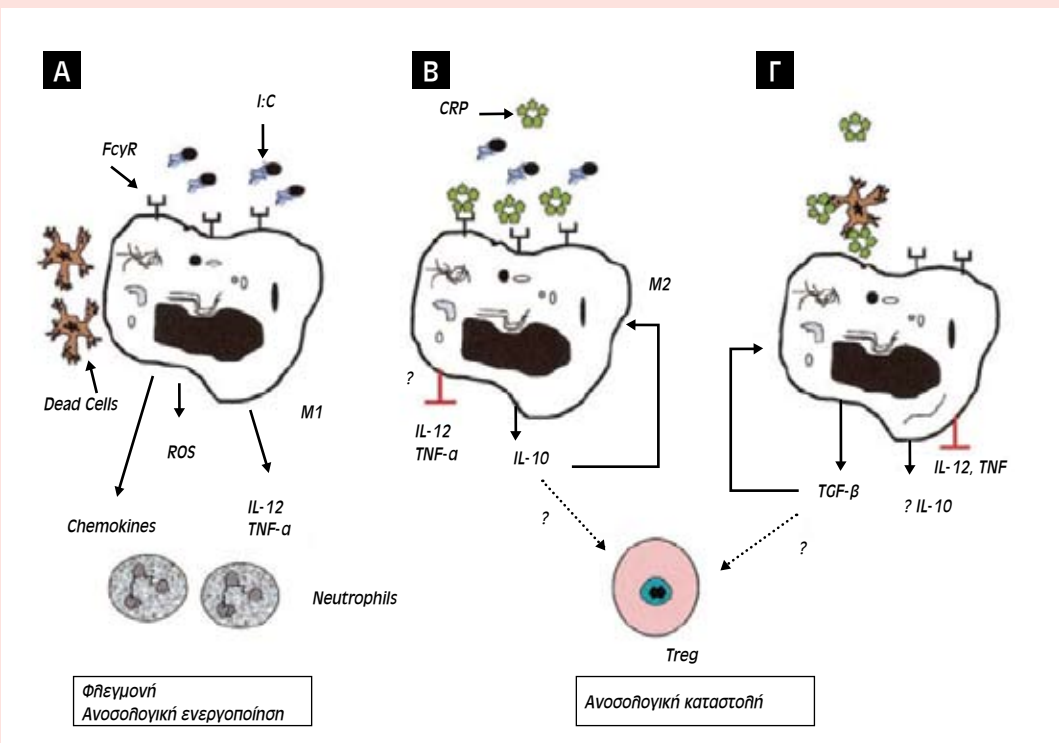
Η CRP πολύτιμος δείκτης παρακολούθησης

Η έναρξη της οξείας φάσης διενεργείται από το σύστημα των μονοπυρήνων-μακροφάγων. Η CRP αυξάνει γρήγορα στο αίμα και στα υγρά του σώματος (αρθρικό υγρό, πλευριτικό, περικαρδιακό, περιτοναϊκό).Ο χρόνος ημίσειας ζωής της CRP είναι περίπου 19 ώρες και παραμένει σταθερός κάτω από όλες τις συνθήκες. Ο μόνος παράγοντας που καθορίζει τα επίπεδα της CRP είναι ο ρυθμός παραγωγής της[14]. Οι τιμές της CRP δεν εμφανίζουν ημερήσια ή εποχιακή διακύμανση και όταν σταματά το ερέθισμα αυξημένης παραγωγής οι συγκεντρώσεις της CRP πέφτουν ταχέως. Η ηπατική ανεπάρκεια μειώνει τη CRP, αλλά καμιά άλλη συνοδός παθολογία και πολύ λίγα φάρμακα την επηρεάζουν, εκτός εάν μεταβάλλουν τη βασική παθολογία που προκαλεί την αυξημένη παραγωγή της.

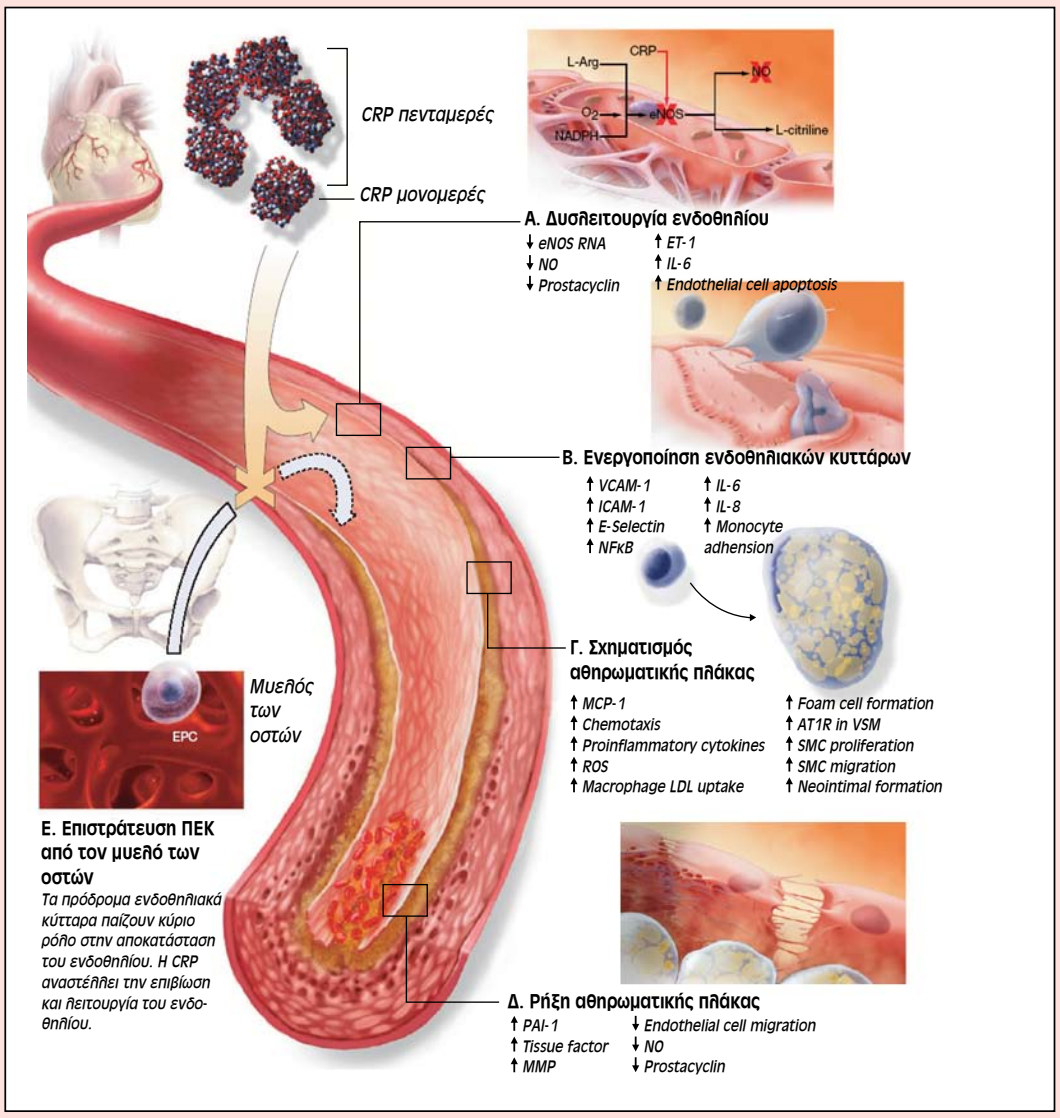
Όλα τα ανωτέρω καθιστούν τα επίπεδα της CRP ένα χρήσιμο εργαστηριακό δείκτη που αντικατοπτρίζει την παρούσα φλεγμονή ή/και την ιστική καταστροφή με μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με άλλους εργαστηριακούς δείκτες οξείας φάσης. Αυξάνεται σε μια σειρά καταστάσεων μείζουσας απάντησης της τιμής CRP όπως λοιμώξεις, επίκτητες και συγγενείς φλεγμονώδεις νόσοι, ιστική νέκρωση, τραύμα και νεοπλασίες. Αντίθετα, τονίζεται η ύπαρξη εξαιρέσεων με μικρή ή απούσα απάντηση της CRP, όπως στο ΣΕΛ, σκληρόδερμα, πολυμυοσίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, λευχαιμία, και νόσο μοσχεύματος-ξενιστή[1].

Συνεπώς, η CRP αποτελεί ένα κλασικό μη ειδικό εργαστηριακό δείκτη[37], χρήσιμο εργαλείο: α) στον έλεγχο για παρουσία οργανικής νόσου, β) στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία φλεγμονωδών νόσων (όπως φλεγμονώδεις πολυαρθρίτιδες, αγγειΐτιδες, νόσος Crohn, ρευματικός πυρετός), γ) στη διάγνωση και παρακολούθηση λοιμώξεων, σε επιλοιμώξεις ασθενών με ΣΕΛ ή λευχαιμία και ανοσοκατεσταλμένους, δ) υποστηρικτικά στη διαφορική διάγνωση ΣΕΛ/ΡΑ ή ελκώδους κολίτιδας/νόσου Crohn και ε) στην πρόγνωση καρδιαγγειακής νόσου. Ενδεικτικά αναφέρεται:

Στη *ρευματοειδή αρθρίτιδα*[15] υψηλές τιμές στην έναρξη της νόσου προδικάζουν επιθετι-



Εικόνα 1. *Πιθανοί μηχανισμοί προστατευτικής δράσης CRP στη νεφρίτιδα λύκου. Η φλεγμονή επιτελείται μέσω της ενεργοποίησης μακροφάγων (M1) και μεσαγγειακών κυττάρων με τη σύνδεση ανοσοσυμπλεγμάτων (I:C) στους Fcγ υποδοχείς (A). Η CRP μπορεί να δράσει ανασταλτικά μέσω της σύνδεσής της στους Fcγ υποδοχείς (B) και της κάθαρσης αποπτωτικών κυττάρων και πυρηνικών συγκριμάτων (Γ) και της παραγωγής των ανοσοκατασταλτικών TGFβ και IL-10.*



Εικόνα 2. *Ο ρόλος της CRP στη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Α) Συμμετοχή της CRP στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, Β) την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, Γ) το σχηματισμό και Δ) ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και Ε) την αναστολή της επιβίωσης και λειτουργίας των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων.*

κή μορφή, τάση για συχνότερες διαβρώσεις στον απεικονιστικό έλεγχο και ανάγκη για εντατική θεραπεία.

Στο *Συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)* η CRP δεν σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου[1,45] και στις εξάρσεις με πυρετό και σημαντικά αυξημένη ΤΚΕ, η CRP είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη χωρίς να εξηγείται αυτή η αναντιστοιχία, η οποία παρατηρείται και στην ελκώδη κολίτιδα. Στο 40% ασθενών με ΣΕΛ απαντούν IgG αντισώματα έναντι της CRP[36], ο τίτλος των οποίων πιθανώς σχετίζεται με τη δραστηριότητα της νόσου, ενώ υψηλές τιμές CRP παρατηρούνται σε περιπτώσεις ορογονίτιδας, υμενίτιδας ή επικάθισης λοίμωξης.

Στα πλαίσια της παθογένεσης του ΣΕΛ μελετάται η πιθανή προστατευτική δράση της CRP στην ανάπτυξη της αυτοάνοσης αντίδρασης[39], καθώς σε πειραματικά μοντέλα έχει καταδειχθεί η ευεργετική δράση έγχυσης CRP στην πορεία της νεφρίτιδας[38] (εικόνα 1).

Στη *ρευματική πολυμυαλγία και στην κροταφική αρτηρίτιδα* παραμένει πολύτιμος δείκτης παρακολούθησης, όχι όμως στο σκληρόδερμα και στη δερματομυοσίτιδα.

Στις *λοιμώξεις και στα εγκαύματα* παρατηρούνται πολύ υψηλές τιμές (οι υψηλότερες >200mg/L).

Στις *ορθοπεδικές επεμβάσεις*, η CRP αποτελεί χρήσιμο δείκτη εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών. Στην αρθροπλαστική και στις επεμβάσεις αντιμετώπισης κατάγματος, παρατηρείται μια αύξηση της CRP που φθάνει στο μέγιστο την $2^η$ με $3^η$ μετεγχειρητική ημέρα και ακολουθεί ταχεία πτωτική πορεία, ενώ η παρουσία μεγάλου αιματώματος καθυστερεί την πρωτοπαθή πτώση των μέγιστων τιμών. Η απουσία της ανωτέρω πτωτικής πορείας με εμμένουσα υψηλή τιμή CRP, ειδικά την $7^η$ και $13^η$ με $14^η$ ημέρα, ή η εμφάνιση νέας αύξησης, αποτελεί ένδειξη επιπλοκής όπως λοίμωξη και φλεβική θρόμβωση[40,41,42,43].

CRP-καρδιαγγειακό. Με την ανάπτυξη μεθόδων μέτρησης CRP υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity CRP, hsCRP), η CRP έχει καταστεί πολύτιμο κλινικό εργαλείο στον υπολογισμό του κινδύνου και της πρόγνωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Παράλληλα με τις κλινικές εφαρμογές, έχει καταδειχθεί τα τελευταία χρόνια η ενεργός συμμετοχή της CRP στη διαδικασία της αθηρογένεσης[44] (εικόνα 2). Η ιστική νέκρωση που ακολουθεί το έμφραγμα μυοκαρδίου προκαλεί μια μείζονα ανταπόκριση όσον αφορά στην παραγωγή της CRP, το μέγεθος της οποίας συνδέεται με τον όγκο της μυοκαρδιακής νέκρωσης[16,17], ενώ η υψηλότερη τιμή (που παρατηρείται περίπου στις 48 ώρες) σχετίζεται με την πρόγνωση του εμφράγματος[18]. Αντίστοιχα στη σοβαρή ασταθή στηθάγχη[19,20] ή μετά την αγγειοπλαστική, η τιμή της CRP σχετίζεται επίσης με την πρόγνωση των ασθενών.

Στο γενικό «υγιή» πληθυσμό η CRP έχει ισχυρή προγνωστική συσχέτιση ακόμη και ως ανεξάρτητος παράγοντας[21], με το μελλοντικό κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων[22] και με τιμές CRP <1, 1-3 και >3mg/l να υποδηλώνουν χαμηλό, μέτριο και υψηλό κίνδυνο αντίστοιχα[46].

Μεταβολικό σύνδρομο. Υψηλότερες τιμές της CRP σχετίζονται με αυξημένο δείκτη σωματικής μάζας[23], με ινσουλινοαντοχή και μεταβολικό σύνδρομο[24,25,26]. Η τιμή της CRP είναι προγνωστική (ως ανεξάρτητος παράγοντας) για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου ΙΙ[27], ενώ μειώνεται με τη βελτίωση της ινσουλινοαντοχής, την απώλεια βάρους και την άσκηση[29,30,31]. Οι στατίνες ελλατώνουν τη CRP ανεξαρτήτως της επίδρασης στο λιπιδαιμικό προφίλ[31,32,33], γεγονός που πιθανώς να εξηγεί την καρδιοπροστατευτική δράση τους και σε άτομα με φυσιολογικές τιμές LDL αλλά υψηλές τιμές CRP[34,35].

Βιβλιογραφία

1. Mark B, Pepys and Gideon M Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest 2003; 111:1805-1812.
2. Pepys MB, and Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. Adv Immunol 1983; 34:141-212.
3. Robey FA, Liu T-Y. Limulin: a C-reactive protein from Limulus polyphemus. J Biol Chem 1981; 256:969–75.
4. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Structure 1999; 7:169–77.
5. Steven Black, Irving Kushner, and David Samols. C-reactive Protein. J Biol Chem 2004; 47:48487-90.
6. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. Ann N Y Acad Sci 1982; 389:235-250.
7. Mold C, Gewurz H, and Du Clos TW. Regulation of complement activation by C-reactive protein. Immunopharmacology 1999; 42:23-30.
8. Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. J Immunol 1989; 143:2553-2559.
9. Salmon JE, and Pricop L. Human receptors for immunoglobulin G: key elements in the pathogenesis of rheumatic disease. Arthritis Rheum 2001; 44:739–750.
10. Tilg H, Vannier E, Vachino G, Dinarrelo CA, Mier JW. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: preferential induction of interleukin 1 receptor antagonist over IL-1 beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells. J Exp Med 1993; 178:1629–1636.
11. Whitehead AS, Bruns GAP, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. Science 1983; 221:69–71.
12. Mantzouranis EC, Dowton SB, Whitehead AS, Edge MD, Bruns GAP, Colten HR. Human serum amyloid P component. cDNA isolation, complete sequence of pre-serum amyloid P component, and localization of the gene to chromosome 1. J Biol Chem 1985; 260:7752–6.
13. Mackiewicz A, Speroff T, Ganapathi MK, Kushner I. Effects of cytokine combinations on acute phase protein production in two human hepatoma cell lines. J Immunol 1991; 146:3032–7.
14. Vigushin DM, Pepys MB, and Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. J Clin Invest 1993; 91:1351-1357.
15. Van Leeuwen MA,Van der Heijde DMFM, Rijswijk MH, Houtman PM, Van Riel PLCM, Van der Putte LBA, et al. Interrelationships of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis - a comparison of radiological damage, physical disability, joint counts and acute phase reactans. J Rheumatol 1994; 21:425-9.
16. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. J Clin Invest 1978; 61:235-42.
17. De Beer FC, Hind CRK, Fox KM, Allan R, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. Br Heart J 1982; 47:239–43.
18. Pietilä 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.
19. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331:417–24.
20. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998; 82:715–19.
21. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107:363–369.
22. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer H-G, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study 1984 to 1992. Circulation 1999; 99:237–42.
23. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. JAMA 1999; 282:2131–5.
24. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. Diabetes Care 2000; 23:1835–9.
25. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, Pepys MB, Kooner JS. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. Circulation 2001; 104:145–50.
26. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14.719 initially healthy American women. Circulation 2003; 107:391–7.
27. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes 2002; 51:1596–600.
28. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, Reaven P. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. Circulation 2002; 106:2908–12.
29. Heilbronn LK, Noakes M, Clifton PM. Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:968–70.
30. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. Epidemiology 2002; 13:561–8.
31. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999; 100:230–235.
32. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. JAMA 2001; 286:64–70.
33. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001; 103:1933–5.
34. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344:1959–1965.
35. Ridker PM. Should statin therapy be considered for patients with elevated C-reactive protein? The need for a definitive clinical trial. Eur Heart J 2001; 22:2135–7.
36. Sjöwall C, Eriksson P, Almer S, Skogh T. Autoantibodies to C-reactive protein is a common finding in SLE, but not in primary Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis, or inflammatory bowel syndrome. J Autoimmun 2002; 19:155–60.
37. Βαϊόπουλος Γ, Κακλαμάνης Φ. Ερειστικό σύστημα: Πρωτεΐνες οξείας φάσης. Στο: Λουκόπουλος Δ. Αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων. Εκδόσεις Πασχαλίδης Αθήνα 1999.
38. Rodriguez W, Mold C, Kataranovski M, Hutt J, Marnell LL, Du Clos TW. Reversal of ongoing proteinuria in autoimmune mice by treatment with C-reactive protein. Arthritis Rheum 2005; 52:642-50.
39. Ogden C, Elkon K. Single dose therapy for lupus nephritis: C-reactive protein, nature's own dual scavenger and immunosuppressant. Arthritis Rheumatism 2005; 52:378-81.
40. Niskanen R, Korkala O, Pammo H. Serum C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg [Br] 1996; 78-B:431-3.
41. Beloosesky Y, Grinblat J, Pirotsky A, Weiss A, Hendel D. Different C-reactive protein kinetics in post-operative hip-fractured geriatric patients with and without complications. Gerontology 2004; 50(4):216-22.
42. Ellitsgaard N, Andersson AP, Jensen KV, Jorgensen M. Changes in C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate after hip fractures. Int Orthop 1991; 15(4):311-4.
43. Larsson S, Thelander U, Friberg S. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. Clin Orthop Relat Res 1992; (275):237-42.
44. Verna S, Szmitko P, Ridker P. C-reactive protein comes of age. Nature Clin Pract Cardiovasc Medicine 2005; 2:29-36.
45. Pepys MB, Lanham JG, De Beer FC. C-reactive protein in SLE. Clin Rheum Dis 1982; 8:91–103.
46. Yeh ET and Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. Circulation 2003; 107: 370–371.

10