

VAI TRÒ CỦA CRP VÀ ALBUMIN HUYẾT THANH TRONG CHẨN ĐOÁN NHIỄM KHUẨN SƠ SINH SỚM

Trần Kiêm Hào^{1,2}, Cao Thị Hằng³, Đỗ Thị Yên Nhi¹

¹Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

²Sở Y tế tỉnh Thừa Thiên Huế

³Nhi Tiêu Hóa Huyết Học, Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm là bệnh lý còn gặp rất nhiều khó khăn trong chẩn đoán, vì các triệu chứng của bệnh đa dạng, ít đặc hiệu, có thể gặp trong các tình huống không nhiễm khuẩn dẫn đến điều trị kháng sinh không cần thiết. CRP và albumin huyết thanh là các chỉ điểm cho thấy sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh. Đề tài này nhằm tìm hiểu mối liên quan của CRP và albumin huyết thanh với mức độ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm.

Đối tượng, phương pháp: Trẻ sơ sinh < 72 giờ tuổi nghi ngờ NKSSS có ít nhất 1 triệu chứng lâm sàng theo tiêu chuẩn chẩn đoán NKSS của Bộ Y Tế năm 2015. Xác định mức độ NKSS và thực hiện xét nghiệm CRP và albumin huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán.

Kết quả: 90 bệnh nhân nhiễm khuẩn sơ sinh sớm, trong đó 18 trường hợp NKH SS. Biến đổi nồng độ albumin huyết thanh chiếm tỷ lệ cao nhất với 53,3 %, tiếp theo là CRP với tỷ lệ 37,8%. Tỷ lệ trẻ tăng CRP ở nhóm NKH SS (100%) cao hơn nhóm NKSS (22,2%) ($p < 0,05$). Tỷ lệ trẻ giảm albumin huyết thanh ở nhóm NKH SS (77,8%) cao hơn nhóm NKSS (47,2%) ($p < 0,05$). Trung vị CAR ở nhóm NKH SS (0,62) cao hơn nhóm NKSS (0,11) ($p < 0,05$).

Kết luận: Sự kết hợp giữa CRP và albumin huyết thanh là một yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

Từ khóa: CRP, albumin, sơ sinh, nhiễm khuẩn.

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM CRP, ALBUMIN LEVELS AND EARLY-ONSET INFECTION IN NEONATES

Tran Kiem Hao^{1,2}, Cao Thi Hang³, Do Thi Yen Nhi¹

Background: Early - Onset Infection in Neonates (EOIN) is a disease with many difficulties in diagnosis, because symptoms of aforementioned disease are diverse, less specific, and can be encountered in non-infectious situations, leading to unnecessary antibiotic treatments. CRP and serum albumin are indicators of the presence and severity of neonatal sepsis. This study aims to understand the between CRP and serum albumin and the level of EOIN.

Methods: Newborns < 72 hours of age with suspected EOIN have at least 1 clinical symptom according to diagnostic criteria for EOIN of the Ministry of Health 2015. Evaluation of the EOIN level and taking CRP and serum albumin testing at the time of diagnosis.

Results: 90 patients with EOIN, including 18 cases of early-onset neonatal sepsis (EONS). Changes in serum albumin concentration accounted for the highest rate at 53.3%, followed by CRP at 37.8%. The rate of children with increased CRP in the EONS group (100%) was higher than the EOIN group (22.2%) ($p < 0.05$). The proportion of

Ngày nhận bài: 20/6/2023. Ngày chỉnh sửa: 20/8/2023. Chấp thuận đăng: 30/8/2023

Tác giả liên hệ: Trần Kiêm Hào. Email: haotrankiem@yahoo.com. ĐT: 0914002329

Vai trò của CRP và Albumin huyết thanh trong chẩn đoán...

children with decreased serum albumin in the EONS group (77.8%) was higher than the EOIN group (47.2%) ($p < 0.05$). The median CAR in the EONS group (0.62) was higher than the EOIN group (0.11) ($p < 0.05$).

Conclusion: The combination between CRP and serum albumin is an independent predictor of the presence and severity of early-onset neonatal sepsis (EONS).

Keywords: CRP, serum albumin, neonates, infection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm là bệnh lý còn gặp rất nhiều khó khăn trong chẩn đoán, vì các triệu chứng của bệnh đa dạng, ít đặc hiệu, có thể gặp trong các tình huống không nhiễm khuẩn dẫn đến điều trị kháng sinh không cần thiết. Cấy máu vẫn là tiêu chuẩn vàng, tuy nhiên thời gian chờ đợi lâu và có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố [1]. Cho đến nay, rất nhiều dấu ấn sinh học đã được phát hiện, sử dụng trong chẩn đoán như CRP, Procalcitonin, protein C và S, antithrombin III... nhưng chưa có một xét nghiệm nào giúp chẩn đoán chắc chắn nhiễm khuẩn sơ sinh sớm. CRP là một yếu tố dự báo và xác định nguy cơ đối với nhiễm khuẩn huyết ở người lớn và trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, xét nghiệm này không đủ đặc hiệu để dựa vào đó làm chỉ số duy nhất trong chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm.

Các nghiên cứu gần đây bắt đầu quan tâm hơn đến giá trị của albumin huyết thanh đối với chẩn đoán và tiên lượng nhiễm khuẩn sơ sinh sớm do có mối tương quan chặt chẽ giữa albumin huyết thanh và tình trạng nhiễm khuẩn. Hạ albumin huyết thanh thường gặp ở trẻ sơ sinh nhiễm khuẩn huyết và nồng độ albumin thấp hơn có thể dẫn đến tiên lượng kém hơn. Nồng độ albumin huyết thanh có thể thích hợp để chẩn đoán và tiên lượng trẻ sơ sinh non tháng bị nhiễm khuẩn [2]. Sự kết hợp giữa CRP và albumin huyết thanh là một yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh [3].

Ở nước ta, đã có một số nghiên cứu về CRP ở nhiễm khuẩn sơ sinh sớm, tuy nhiên các nghiên cứu về albumin huyết thanh và bao gồm cả CRP và albumin huyết thanh và mối liên quan với các vấn đề như chẩn đoán, đặc điểm lâm sàng, mức độ nặng ở những trẻ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm vẫn còn rất ít.

Từ những thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm tìm hiểu mối liên quan của CRP và albumin huyết thanh với mức độ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Trẻ sơ sinh < 72 giờ tuổi nghi ngờ NKSSS có ít nhất 1 triệu chứng lâm sàng theo tiêu chuẩn chẩn đoán NKSS của Bộ Y Tế năm 2015 [4].

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ những trường hợp không ghi nhận đầy đủ các thông số lâm sàng và cận lâm sàng cần thiết (CRP, Albumin huyết thanh) cho nghiên cứu. Những bệnh nhân được bổ sung acid amin, lipid tĩnh mạch liều cao và albumin trước đó. Những bệnh nhân dị tật bẩm sinh nặng, rối loạn nhiễm sắc thể hoặc nghi ngờ bệnh chuyển hóa di truyền.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện. Trong thời gian nghiên cứu, đã chọn được 90 trẻ sơ sinh đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết sơ sinh theo WHO 2016 [5]: khi có ít nhất 2 triệu chứng lâm sàng và ít nhất 2 xét nghiệm.

- Triệu chứng lâm sàng. Nhiệt độ > 38,5°C hoặc < 36°C và/hoặc nhiệt độ không ổn định. Nhịp tim chậm (dưới đường 10 bách phân vị theo độ tuổi khi không có kích thích bên ngoài phế vị, thuốc chẹn beta giao cảm, bệnh tim bẩm sinh hoặc nhịp tim chậm dai dẳng không giải thích được trong khoảng thời gian 0,5 giờ) hoặc nhịp tim nhanh (> 2SD trên mức bình thường đối với tuổi khi không có kích thích bên ngoài, thuốc và kích thích hoặc nhịp tim nhanh dai dẳng không giải thích được trong khoảng thời gian từ 0,5 - 4 giờ) và/ hoặc nhịp tim không ổn định làm giảm lượng nước tiểu (dưới 1ml/kg/giờ), hạ huyết áp, da nổi vân tím, giảm tưới máu ngoại vi. Ban xuất huyết, xơ cứng. Cơn ngưng thở hoặc thở nhanh (> 2SD trên mức bình thường so với tuổi) hoặc tăng nhu cầu oxy hoặc có nhu cầu hỗ trợ thông khí. Bỏ bú, bú kém, bụng chướng. Kích thích, ngủ gà, giảm trương lực cơ

Vai trò của CRP và Albumin huyết thanh trong chẩn đoán...

- Xét nghiệm: Bạch cầu: $< 4.000 \times 10^9/l$ hoặc $> 20.000 \times 10^9/l$; Tỷ lệ Neutrophil non/ Neutrophil toàn phần $\geq 0,2$; Tiểu cầu $< 100.000 \times 10^9/l$; CRP > 15 mg/l hoặc PCT > 2 ng/ml; Cây máu dương tính; Không dung nạp glucose được xác nhận ít nhất 2 lần: tăng đường huyết (đường huyết > 180 mg/dl hoặc 10 mmol/l) hoặc hạ đường huyết (đường huyết < 45 mg/dL hoặc $2,5$ mmol/L) khi nhận lượng đường trong phạm vi bình thường theo tuổi; Nhiễm toan chuyển hóa: BE < -10 mEq/l hoặc lactate huyết thanh > 2 mmol/l.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Bước 1: Trẻ sơ sinh ≤ 72 giờ tuổi vào khoa hồi sức tích cực sơ sinh, hỏi bệnh sử, yếu tố nguy cơ, khám lâm sàng, làm xét nghiệm công thức máu. Bước 2: Theo dõi về lâm sàng nhằm phát hiện các triệu chứng của NKSSS.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2021 đến tháng 8/2022 chúng tôi thu thập được 90 trẻ mắc NKSSS đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

3.1. Sự biến đổi CRP và albumin máu

Bảng 1: Sự biến đổi CRP trong NKSSS

CRP (mg/L)	n	%
≤ 10	56	62,2
> 10	34	37,8
Trung vị ($25^{th} - 75^{th}$)	5,6 (1,18 - 14,50)	
Tối thiểu	0,18	
Tối đa	109,7	

Có 37,8% trẻ có nồng độ CRP tăng > 10 mg/L. Trung vị của nồng độ CRP là 5,6 mg/L.

Bảng 2: Sự biến đổi albumin huyết thanh trong NKSSS

Albumin huyết thanh (g/L)		n	%
Bình thường	≥ 30	42	46,7
Giảm (n = 48)	$25 - < 30$	44	48,9
	< 25	4	4,4
Trung vị ($25^{th} - 75^{th}$)		29,55 (28,27 - 33,25)	
Tối thiểu		23	
Tối đa		38,7	

Có 53,3% trẻ có nồng độ albumin huyết thanh giảm < 30 g/l, trong đó có 4,4% trẻ có albumin huyết thanh < 25 g/l. Trung vị albumin huyết thanh là 29,55 g/l. Thấp nhất là 23 g/l và cao nhất là 38,7 g/l.

Bảng 3: Tỷ lệ CRP/albumin huyết thanh trong NKSSS

CAR	Trung vị	$25^{th} - 75^{th}$	Tối thiểu	Tối đa
	0,182	0,04 - 0,50	0,01	3,80

Trung vị CAR là 0,182 (0,04 - 0,50)

Sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán NKSSS nêu trên để chọn ra những trẻ đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm để tiếp tục làm xét nghiệm CTM, CRP, albumin huyết thanh trong khoảng thời gian 6 - 72 giờ tuổi. Bước 3: Những bệnh nhân được chọn sẽ được phân loại thành NKSS và NKH SS theo tiêu chuẩn của WHO 2016.

2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi được thu thập sẽ được phân tích bằng phương pháp thống kê y học với sự hỗ trợ của phần mềm SPSS 20.0. Tính giá trị (n) và tỷ lệ với các biến định tính. So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test χ^2 . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, p càng nhỏ càng có ý nghĩa. Ngược lại, $p > 0,05$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Vai trò của CRP và Albumin huyết thanh trong chẩn đoán...

3.2. Liên quan giữa CRP và albumin huyết thanh với mức độ NKSSS

Bảng 4: Phân bố nồng độ CRP của các nhóm NKSSS

Mức độ NKSSS CRP (mg/l)	NKSS (N = 72)		NKH SS (N = 18)	
	n	%	n	%
≤ 10	56	77,8	0	0,0
> 10	16	22,2	18	100,0
p	< 0,05			

Tỷ lệ trẻ tăng CRP ở nhóm NKH SS (100%) cao hơn nhóm NKSS (22,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 5: Phân bố nồng độ albumin huyết thanh giữa các nhóm NKSSS

Mức độ NKSSS Albumin (g/l)	NKSS (N = 72)		NKH SS (N = 18)	
	n	%	n	%
< 30	34	47,2	14	77,8
≥ 30	38	52,8	4	22,2
p	< 0,05			

Tỷ lệ trẻ giảm albumin huyết thanh ở nhóm NKH SS (77,8%) cao hơn nhóm NKSS (47,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 6: Liên quan giữa chỉ số CAR và mức độ NKSSS

Mức độ NKSSS CAR	NKSS (N = 72)	NKH SS (N = 18)
	Trung vị (25 th - 75 th)	Trung vị (25 th - 75 th)
CAR	0,11 (0,03 - 0,26)	0,62 (0,48 - 1,19)
p	< 0,05	

Trung vị CAR ở nhóm NKH SS (0,62) cao hơn nhóm NKSS (0,11). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Liên quan của CRP với mức độ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ trẻ tăng CRP ở nhóm NKH SS (100%) cao hơn nhóm NKSS (22,2%). Trung vị nồng độ CRP ở nhóm NKH SS là 17,9 mg/l cao hơn rõ so với nhóm NKSS là 3,3 mg/l. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tác giả Ahmed và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về giá trị CRP trong NKSSS trên 100 trẻ sơ sinh NKSSS (bao gồm 28 trẻ NKSSS chắc chắn và 72 trẻ NKSSS có khả năng) và 100 trẻ không NKSSS. Kết quả cho thấy trong nhóm cây máu dương tính có 24/28 trẻ tăng CRP, 58/72 trẻ tăng CRP ở nhóm NKSSS có khả năng và có độ đặc hiệu là 95% [6].

Như vậy, mức độ tăng CRP ở trẻ NKSSS tùy thuộc vào từng nghiên cứu và từng đối tượng nghiên cứu cũng như thời điểm thực hiện xét nghiệm CRP.

4.2. Liên quan giữa albumin huyết thanh với mức độ NKSSS

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ trẻ giảm albumin huyết thanh ở nhóm NKH SS (77,8%) cao hơn so với nhóm NKSS (47,2%). Trung vị nồng độ albumin huyết thanh ở nhóm NKH SS (27,3 g/l) thấp hơn nhóm NKSS (30 g/l). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Chunyan Yang về mối quan hệ giữa mức albumin huyết thanh và NKSS muộn cũng cho kết quả giảm albumin huyết thanh có mối tương quan với mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Nhóm nghiên cứu có 257 trẻ sơ sinh, trong đó có 32 trẻ

Vai trò của CRP và Albumin huyết thanh trong chẩn đoán...

NKH SS, 190 trẻ NKSS và 35 trẻ không NKSS. Kết quả cho thấy trung bình nồng độ albumin ở nhóm NKH SS thấp nhất với $21,11 \pm 3,9$ g/l, nhóm NKSS là $27,45 \pm 1,18$ g/l và ở nhóm không NKSS là $31,93 \pm 2,26$ g/l. Tỷ lệ giảm albumin huyết thanh (< 25 g/l) ở nhóm NKH SS cao nhất với 86%, ở nhóm NKSS là 50,5% và ở nhóm không NKSS là 30,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ giảm albumin huyết thanh giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong nhóm albumin huyết thanh giảm, số trẻ có tình trạng nguy kịch và tổn thương đa cơ quan cao hơn so với nhóm albumin bình thường. Tác giả này kết luận rằng giảm albumin huyết thanh thường xảy ra ở trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn huyết và nồng độ albumin huyết thanh thấp hơn có thể dẫn đến tiên lượng kém hơn [2].

Nghiên cứu của M El-Lahony về nồng độ albumin huyết thanh ở trẻ NKSS muộn non tháng trên 85 trẻ sơ sinh, trong đó có 50 trẻ NKH SS, 15 trẻ NKSS và 20 trẻ không NKSS. Tỷ lệ nồng độ albumin huyết thanh < 30 g/l của 3 nhóm lần lượt là 96%, 66,7% và 50% và sự khác biệt giữa 3 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngoài ra, khi tăng điểm nhiễm khuẩn huyết trên lâm sàng thì ALB huyết thanh càng giảm, mức albumin khác biệt có ý nghĩa so với điểm nhiễm khuẩn huyết trên lâm sàng ($p < 0,05$) [7].

Godinez - Vidal và cộng sự báo cáo rằng albumin có thể là một yếu tố dự báo về mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân người lớn. Ở trẻ sơ sinh, Li T và cộng sự cũng cho thấy rằng có mối tương quan giữa nồng độ albumin huyết thanh với mức độ nặng của NKSS [3].

Kết quả của chúng tôi có sự tương đồng về ý nghĩa của nồng độ albumin huyết thanh với mức độ NKSS.

4.3. Liên quan giữa CAR với mức độ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm

Kết quả cho thấy giá trị trung vị của tỷ số CAR ở nhóm NKH SS cao hơn rõ so với nhóm NKSS. Cụ thể, chỉ số CAR ở nhóm NKH SS là 0,62 còn ở nhóm NKSS là 0,11. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Chunyan Yang trên 214 trẻ sinh non, trong đó có 102 trẻ không nhiễm khuẩn và 112 trẻ NKSS. Tác giả này làm xét nghiệm ở thời điểm 0h; 24, 48, 72 giờ cho kết quả hs-CRP/ALB tại 48

giờ ở nhóm nhiễm khuẩn cao hơn đáng kể so với nhóm không nhiễm [0,16 (0,08, 0,57) so với 0,07 (0,00, 0,23)], sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [8].

Trong một nghiên cứu trên 1076 trẻ sơ sinh của Tiewei Li, kết quả cho thấy CAR trong nhóm nhiễm khuẩn nặng cao hơn so với nhóm nhiễm khuẩn nhẹ. Cụ thể, CAR nhóm chứng thấp nhất 0,021, CAR ở nhóm nhiễm khuẩn nhẹ là 0,024 và ở nhóm nhiễm khuẩn nặng là 0,029. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [3].

Nghiên cứu của Chunyan Yang cũng cho thấy tỷ lệ CAR ở nhóm tử vong (0,31) cao hơn hẳn so với nhóm sống (0,06), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê [8].

Một nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ CRP/albumin ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn cao hơn so với nhiễm khuẩn huyết. Giá trị CRP/albumin cao ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết so với không nhiễm khuẩn huyết ở những bệnh nhân nhập viện ICU do bỏng [9].

Trong một nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết, Kim và cộng sự báo cáo rằng CAR là một yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân người lớn bị nhiễm khuẩn huyết nặng hoặc sốc nhiễm khuẩn [10]. Ngoài ra, CAR cũng có thể sử dụng để đoán nhiễm khuẩn huyết và tiên lượng ở bệnh nhân người lớn bị bỏng nặng [11]. Nghiên cứu của Pratiksha Gyawali cũng cho thấy CAR ở nhóm tử vong cao hơn so với nhóm người sống và cho thấy CRP/ALB là chỉ số tiên lượng tốt hơn so với CRP đơn thuần ở bệnh nhân nặng [9].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ trẻ tăng CRP ở nhóm NKH SS (100%) cao hơn nhóm NKSS (22,2%). Tỷ lệ trẻ giảm albumin huyết thanh ở nhóm NKH SS (77,8%) cao hơn nhóm NKSS (47,2%). Trung vị CAR ở nhóm NKH SS (0,62) cao hơn nhóm NKSS (0,11). Sự kết hợp giữa CRP và albumin huyết thanh là một yếu tố dự báo độc lập cho sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Iroh Tam PY, Bendel CM. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions. *Pediatr Res.* 2017;82(4):574-583.
2. Yang C, Liu Z, Tian M. Relationship Between Serum Albumin Levels and Infections in Newborn Late Preterm Infants. *Med Sci Monit.* 2016;2292-8.

Vai trò của CRP và Albumin huyết thanh trong chẩn đoán...

3. Li T, Li X, Wei Y. Predictive Value of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio for Neonatal Sepsis. *J Inflamm Res.* 2021;143207-3215.
4. Bộ Y tế, Nhiễm khuẩn sơ sinh. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Sản Phụ khoa (Ban hành kèm theo Quyết định số 315/QĐ-BYT ngày 29/01/2015. 2015. 234-39.
5. World Health Organization. Antibiotic Use for Sepsis in Neonates and Children: 2016 Evidence Update. 2016 25/9/2022]; 3 - 5]. Available from: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s6_paed_antibiotics_appendix4_sepsis.pdf
6. Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, Ali S, Aziz S, Mahmud S. Diagnostic value of C- reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(3):152-6.
7. El-Lahony DM, El-Sayed HM, Mostafa HM. Evaluation of serum albumin level among preterm septicemic newborn infants. *Menoufia Med J.* 2018. 201831:1018-1022.
8. Yang C, Yang Y, Li B. The diagnostic value of high-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio in evaluating early-onset infection in premature. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016;28(2):173-7.
9. Gyawali P, Shrestha H, Pant V. C-reactive Protein to Albumin Ratio among Patients Admitted to Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Crosssectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(244):1247-1251.
10. Kim MH, Ahn JY, Song JE. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio as an Independent Predictor of Mortality in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock Treated with Early Goal-Directed Therapy. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109.
11. Yu Y, Wu W, Dong Y. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Predicts Sepsis and Prognosis in Patients with Severe Burn Injury. *Mediators Inflamm.* 2021;20216621101.