

Çocuklarda Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamazlara (GSBL) Bağlı Üst Üriner Sistem Enfeksiyonunun Erken Tanısında CRP/Albümin Oranının (CAO) Kullanılması ve Üreyen Üropatojenler ile Antibiyotik Dirençleri

Use of CRP/Albumin Ratio (CAR) in the Early Diagnosis of Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL)-Related Upper Urinary Tract Infection in Children and Antibiotic Resistance of Isolated Uropathogens

Aylin GENÇLER¹ , Salim YAKUT² , Fadile YILDIZ ZEYREK² 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

Öz

Amaç: Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) sık görülen enfeksiyonlar arasında ikinci sırada yer almaktadır. Komplikasyonların gelişimini önlemek için tedaviye erken başlamak oldukça önemlidir. Son yıllarda gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin artmasından dolayı çocuklarda bu etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. C-reaktif protein (CRP) ile albümin oranı (CAO), son yıllarda enfeksiyonun belirlenmesinde kullanılan önemli göstergelerden biridir. Çalışmamızın amacı CAO kullanarak GSBL pozitif üst ÜSE'nun (Ü-ÜSE) erken dönemde tahmin edilmesini araştırmak ve üreyen üropatojenler ile antibiyotik dirençlerini belirlemektir.

Materyal ve metod: Bu çalışma, Ü-ÜSE tanısı konarak ayakta veya hastaneye yatırılarak tedavi edilen 194 çocuğun hasta dosyalarının incelenmesiyle gerçekleştirildi. Hastalar, idrar kültürü sonuçlarına göre GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ü-ÜSE tanısı konulduktan sonraki ilk 6 saat içinde ve antibiyotik tedavisi başlanılmadan önce alınan laboratuvar tetkikleri ve hastaların demografik verileri hastane kayıtlarından alınarak her iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılık sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 98 (%50,5)'i kız, 96 (%49,4)'sı erkek idi. Yaş ortalaması 12 (4,92-36) ay olarak tespit edildi. İzole edilen etkenlerin 126 (%64,9)'sı GSBL negatif iken 68 (%35,1)'i GSBL pozitif idi. CRP ve CAO, GSBL pozitif Ü-ÜSE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.001$). Laboratuvar parametrelerinin GSBL pozitif Ü-ÜSE'nu öngörmesi için ROC analizi yapıldı. CRP parametresi için 2,270 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitifliğini %54,41 duyarlılık ve %61,11 özgüllük ile [$p<0,001$; AUC: 0,660 (0,584-0,737)]; CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'nu %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile [$p=0,001$; AUC:0,650 (0,573-0,727)] öngördüğü belirlenmiştir.

Tüm hastalarda *E.coli* (%39,2) en sık üreyen mikroorganizma iken, *K.pneumoniae* (%28,9), *Enterococcus spp* (%14,4), *Proteus mirabilis* (% 9,3) diğer sık saptanan mikroorganizmalar oldu. GSBL pozitif Ü-ÜSE hastalarının idrar kültüründe üreyen en sık mikroorganizmalar ise sırasıyla *E.coli* ve *K.pneumoniae* idi. Ampisilin direnci GSBL pozitif *E.coli*'de %89,3 idi. Sefalosporin grubu ajanlardan en yüksek oranda seftriaksona karşı direnç (%89,7) saptandı. Amikasin direnci GSBL pozitif *E.coli*'de 7,7 oranında gözlenirken, GSBL pozitif Ü-ÜSE *K.pneumoniae*'da direnç gözlenmedi. *K.pneumoniae*'da meropenem direnci %5,6, ertapenem direnci %6,7 oranında görülmektedir. *E.coli*'de meropenem direnci %13,6, ertapenem direnci ise %9,1 oranında görüldü.

Sonuç: CAO, Ü-ÜSE'da GSBL pozitif Ü-ÜSE ile bağımsız bir ilişkiye sahiptir. Çalışmamızda, CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi tahmin etmek için yararlı olabileceği gösterildi. Sefalosporinlere yüksek oranda direnç görülürken CAO belirlenmiş yüksek olan Ü-ÜSE'li hastaların ayakta yatarak ampirik tedavisinde karbapenem, amikasin, nitrofurantoin ve fosfomisin kullanılması önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: GSBL, Üriner Sistem Enfeksiyonu, Çocuk, Antimikrobiyal Direnç, C-Reaktif Protein Albümin Oranı (CAO)

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTIs) are the second most common infections among children. Early initiation of treatment is crucial to prevent complications. In recent years, the increasing production of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) in gram-negative bacteria has made it challenging to treat infections caused by these pathogens in children. The C-reactive protein to albumin ratio (CAR) has emerged as an important marker for inflammation in recent years. The aim of our study is to investigate the predictive value of CAR in the early identification of ESBL-positive upper urinary tract infections (UUTI) in children and to determine the antibiotic resistance profiles of isolated uropathogens.

Materials and Methods: This study was conducted by reviewing the medical records of 194 children diagnosed with UUTI and treated either as outpatients or inpatients. Based on urine culture results, patients were divided into two groups: ESBL-positive UUTI and ESBL-negative UUTI. Laboratory tests obtained within the first 6 hours after UUTI diagnosis, before the initiation of antibiotic therapy, as well as demographic data, were retrieved from hospital records and compared between the two groups. The microorganisms isolated in urine cultures and their antimicrobial susceptibility results were recorded.

Results: Of the patients, 98 (50,5%) were female and 96 (49,4%) were male, with a median age of 12 (4,92-36) months. Among the isolated pathogens, 126 (64,9%) were ESBL-negative, while 68 (35,1%) were ESBL-positive. CRP and CAR levels were significantly higher in the ESBL-positive UUTI group ($p<0.001$). A ROC analysis was performed to assess the ability of laboratory parameters to predict ESBL-positive UUTI. For CRP, values of 2,270 and above predicted ESBL positivity with 54,41% sensitivity and 61,11% specificity [$p<0.001$; AUC: 0.660 (0,584-0,737)]. For CAR, values of 0,698 and above predicted ESBL-positive UUTI with 58,82% sensitivity and 59,52% specificity [$p=0.001$; AUC: 0.650 (0,573-0,727)].

Escherichia coli (39,2%) was the most frequently isolated microorganism in all patients, followed by *Klebsiella pneumoniae* (28,9%), *Enterococcus spp* (14,4%), and *Proteus mirabilis* (9,3%). Among ESBL-positive UUTI patients, the most commonly isolated microorganisms were *E. coli* and *K. pneumoniae*. Ampicillin resistance in ESBL-positive *E. coli* was 89,3%, and the highest resistance among cephalosporins was observed against ceftriaxone (89,7%). Amikacin resistance in ESBL-positive *E. coli* was 7,7%, while no resistance was observed in ESBL-positive UUTI *K. pneumoniae*. Meropenem resistance was found in 5,6% and ertapenem resistance in 6,7% of *K. pneumoniae* isolates, while in *E. coli*, meropenem resistance was 13,6% and ertapenem resistance was 9,1%.

Conclusions: CAR is independently associated with ESBL-positive UUTI. Our study demonstrated that CAR may be useful in predicting ESBL-positive UUTI. Given the high resistance observed to cephalosporins, it is recommended that patients with significantly elevated CAR levels receive empirical treatment with carbapenems, amikacin, nitrofurantoin, or fosfomycin, whether treated as outpatients or inpatients.

Key Words: ESBL, Urinary Tract Infection, Child, Antimicrobial Resistance, C-reactive protein Albumin Ratio (CAR)

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Dr. Aylin GENÇLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, TÜRKİYE

E-mail: aylinsam@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 07.07.2024

Kabul tarihi / Accepted: 26.08.2024

DOI: 10.35440/hutfd.1512157

Çalışma, 37. ANKEM Akılcı Antibiyotik Kullanım Kongresi 26-30 Ekim 2022 Antalya'da sözlü sunum olarak sunulmuştur.

Giriş

Çocuklarda, üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) ikinci sıklıkta görülen enfeksiyonlardır (1). Enfeksiyon tutulan anatomik bölgeye göre, akut piyelonefrit (APN) veya üst ÜSE (Ü-ÜSE) ve alt ÜSE (A-ÜSE), özellikle sistit, olarak sınıflandırılmaktadır (2). Hastada ateş ve pozitif idrar kültürü olması, böbrek parankim enfeksiyonunu veya Ü-ÜSE düşündürür. Ü-ÜSE diğer belirtileri arasında karın ağrısı ve kostovertebral açı ağrısı ve hassasiyeti bulunur. Bu belirtiler genellikle daha büyük çocuklarda ve ergenlerde görülür. Daha küçük çocuklarda ve bebeklerde ateşe ek olarak, aşırı ağlama, huzursuzluk, kusma, beslenme problemleri ve letarji gibi diğer nonspesifik belirtiler sıkça bulunur (3). A-ÜSE semptom ve bulguları arasında suprapubik ağrı, dizürü, idrar sıklığı, sıkışma, bulanık idrar, kötü kokulu idrar ve suprapubik hassasiyet bulunur (4). Yine de bu ayrımın daha kesin yapılabilmesi için bazı testlerin yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur (5). Hem böbrek skar görüntülemesi hem de akut Ü-ÜSE tanısında altın standart olarak kabul edilen test, 99mTc-Dimercaptosüksinik Asit (DMSA) sintigrafisidir (6).

Özellikle Ü-ÜSE, böbreklerde skar oluşumuna yol açarak, böbrek parankimi tutulumu nedeniyle yüksek tansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için etkili tedaviye hızlı başlamak oldukça önemlidir. Gram negatif bakteriler (en sık *Escherichia coli*), ÜSE'lerin %70'ten fazlasında etken olarak saptanmaktadır (7). Betalaktam grubu antibiyotikler, ÜSE'lerinin tedavisinde sıklıkla tercih edilen antibiyotiklerdir (8). Son yıllarda gram negatif bakterilerde genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üretiminin artmasından dolayı çocuklarda bu etkenlere bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır. Enfeksiyonlara yanıt olarak C-reaktif protein (CRP) seviyesi belirgin şekilde arttığından ve artışın büyüklüğü enfeksiyonun şiddeti ile ilişkili olabileceğinden, CRP düzeylerinin prognostik değeri birçok hastalıkta araştırılmıştır (9). CRP'ye ek olarak, serum albümini akut faz enfeksiyonlarına yanıt sırasında seviyeleri düştüğü için enfeksiyonla ilişkili hastalıkta sonuçların güçlü bir prognostik belirteçidir (10). Bu nedenle, kritik hastalarda hipotalbüminemi derecesi, enfeksiyon tarafından tetiklenen enflamatuar yanıtın yoğunluğu ile ilişkilidir (11). C-reaktif protein (CRP) ile albümin oranı (CAO), son yıllarda enflamasyonun belirlenmesinde kullanılan önemli göstergelerden biridir (12).

CAO erişilebilir bir biyobelirteçtir, çünkü CRP ve albümin çoğu sağlık merkezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bugüne kadar, CAO'nun normal değerleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, kardiyovasküler, kanser, serebrovasküler ve enfeksiyöz hastalıklar için enflamasyonla ilişkili bir prognoz göstergesi olarak CAO'nun faydalarını göstermiştir (13-15).

Bu özelliklere dayanarak, CRP/albümin oranının, diğer hastalıklarda gözlemlendiği gibi, GSBL pozitif Ü-ÜSE için öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilmesini düşündük.

Çalışmamızın amacı; CAO kullanarak GSBL pozitif etkenlere bağlı gelişen Ü-ÜSE'nun erken tahmin edilmesini araştırmak ve üreyen patojenlerle, antimikrobiyal direnç durumunu saptamaktır.

Materyal ve Metod

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya Ekim 2020-Ekim 2022 tarihleri arasında kliniğimizde Ü-ÜSE tanısı konularak; ayakta yada yatırılarak tedavi edilen 1 ay ile 18 yaş arasında 196 çocuk dahil edildi. Ü-ÜSE ve A-ÜSE ayrımı DMSA sonuçlarına dayanarak yapılarak, çalışmamıza Ü-ÜSE tanısı konan hastalar alındı (16). Hastalar idrar kültürü sonuçlarına göre GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Hastaların Ü-ÜSE tanısı konduktan sonraki ilk 6 saat içinde ve antibiyotik tedavileri başlanmadan önce bakılan laboratuvar değerleri alındı. Demografik verileri ve başvuru şikayetleri kaydedildi. CRP, albümin, CAO, kreatinin, üre, hemogloblin, trombosit, nötrofil, lenfosit, NLR (nötrofil lenfosit oranı), PLR (trombosit lenfosit oranı), SII (sistemik inflamatuvar index), MPV gibi laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların üriner sistem ultrasonografik görüntülemelerinin sonuçları da hasta dosyalarından kaydedildi. Elde edilen tüm verilerin her iki grup arasında istatistiksel olarak karşılaştırmaları yapıldı. İdrar kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal direnç sonuçları kaydedildi.

İdrar Kültürü Örneklerinin Alınması ve Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların idrar kültürleri steril olarak uygun koşullarda alındı. Mikroskopta 40'lık büyütmede her alanda ≥ 5 lökosit görülmesi piyüri olarak değerlendirildi. ÜSE ön tanısıyla mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen idrar örnekleri Eosin Methylene Blue (RTA, Türkiye) ve %5 koyun kanlı agar (RTA, Türkiye) besiyerlerine kantitatif yöntemle ekildi. İncelenen idrar kültürü sonuçlarına göre suprapubik aspirasyonla alınmış idrar örneğinde ≥ 1000 cfu/mL veya üretral kateterizasyonla alınan örnekte ≥ 10.000 cfu/mL, orta akım idrarında ise ≥ 100.000 cfu/ml mikroorganizmanın üremesi; ÜSE tanısı açısından anlamlı kabul edildi (17). Bakterilerin identifikasyonu 37°C'de 18-24 saat inkübe edilerek üreme saptanan idrar kültürlerinde Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization time-of-flight, Mass Spectrometry (VITEK MS, bioMérieux, Fransa) yapıldı. Amikasin, gentamisin, meropenem, imipenem, ertapenem, sefazolin, sefuroksim, sefoksitin, sefiksim, seftazidim, seftriakson, sefepim, nitrofurantoin, fosfomisin, siprofloksasin, levofloksasin, aztreonam, ampisilin, amoksisilin-klavulanik asit ve piperasilin/tazobaktam karşı in vitro duyarlılık testleri otomatize sistemle (VITEK2, bioMérieux, Fransa) çalışıldı. GSBL enzim varlığını göstermek amacıyla çift disk sinerji testi kullanıldı. Bunun için Mueller Hinton agarın (RTA, Türkiye) ortasına amoksisilin-klavulanik asit (20/10 µg) diski yerleştirildi. Bu antibiyotik diskinin çevresine merkezden merkeze uzaklıkları 20 mm olacak şekilde seftazidim (30 µg), seftriakson (30 µg), sefotaksim (30 µg) ve aztreonam (30 µg) diskleri yerleştirildi. On altı-24 saatlik inkübasyondan sonra değerlendirildi. Amoksisilin-klavulanik asit ve çevresine yerleştirilen diskler arasında inhibisyon zonunun genişlemesinin görülmesi durumunda GSBL üreten suş olarak değerlendirildi (18).

Bu çalışma 22.08.2022 tarih ve HRÜ/22.16.22 protokol numarası ile Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel analiz

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler median (1-3. çeyrek (IQR)) ile verildi. Kategorik verilerin analizi Pearson Ki-kare ve Fisher Exact Testi ile değerlendirildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması Mann Whitney U testiyle değerlendirildi.

Parametrelerin GSBL pozitifliğini tahmin etmedeki tanısallık karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile test edildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 194 Ü-ÜSE tanılı, 1 ay- 18 yaş aralığında hastalar dahil edildi. İzole edilen etkenlerin 126 (%64,9)'sı GSBL negatif iken 68 (%35,1)'i GSBL pozitif olarak belirlendi. Tüm hasta grubunda ve GSBL gruplarına göre demografik ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de karşılaştırıldı. Tüm hastaların 98 (%50,5)'i kız, 96 (%49,5)'i erkek idi. Yaş ortalaması 12 (4,92-36) ay olarak tespit edildi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı istatistiksel olarak benzer kaydedildi ($p > 0,05$). Tüm hastaların %49'u (n=95) ateş, %21,6'sı (n=42) kusma şikayeti ile başvurmuştu. GSBL pozitif Ü-ÜSE'lu hastaların başvuru şikayetleri ise sıklık sırasına göre ateş, kusma, karın ağrısı idi.

Ultrasonografi bulgularının dağılımı incelendiğinde hastaların %49'unda (n=95) USG normal, %33'ünde (n=64) hidronefroz, %8,8'inde (n=17) taş+hidronefroz tespit edilmiştir. Hastaların %9,3'ünde (n=17) VUR (Vezikoureteral Reflü) belirlenmiştir. VUR dağılımı hasta gruplarında benzer bulunmuştur ($p = 0,321$).

Tüm hastalarda *E. coli* (%39,2) en sık üreyen mikroorganizma iken, *K.pneumoniae* (%28,8) ve *Enterococcus spp* (%14,4), *Proteus mirabilis* (%9,3) diğer sık saptanan mikroorganizmalar oldu. GSBL pozitif Ü-ÜSE hastaların idrar kültüründe üreyen en sık mikroorganizmalar ise sırasıyla *E.coli* (%50) ve *K.pneumoniae* (36,8), *Proteus mirabilis* (%11,8) idi.

CAO ve CRP, GSBL pozitif Ü-ÜSE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$, $p < 0,001$). Laboratuvar parametrelerinin GSBL pozitifliğini öngörmesi için ROC analizi yapıldı. Bunlar içerisinde CRP ve CAO düzeylerinin istatistiksel olarak GSBL pozitif Ü-ÜSE'nunu öngörebileceği belirlendi. CRP parametresi için 2,270 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi %54,41 duyarlılık ve %61,11 özgüllük ile [$p < 0,001$; AUC: 0,660 (0,584-0,737)]; CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile [$p = 0,001$; AUC:0.650 (0,573-0,727)]; belirlenmiştir (Tablo 2; Şekil 1).

Ampisilin direnci GSBL pozitif Ü-ÜSE *E. coli*'de %89,3 idi. Sefalosporin grubu ajanlardan en yüksek oranda direnç seftriaksona karşı (%89,7) saptandı. Amikasin direnci GSBL pozitif Ü-ÜSE *E.coli*'de 7,7 iken, GSBL pozitif Ü-ÜSE *K.pneumoniae*'da direnç yoktu. *K.pneumoniae*'da meropenem direnci %5,6 ve ertapenem direnci %6,7 oranında görülürken *E. coli*'de meropenem direnci %11,1 ve imipenem direnci %9,1 oranında görüldü. *E.coli* ve *K.pneumoniae*'ya karşı antibiyotik direnç durumları Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir.

Tartışma

ÜSE çocuklarda ikinci en sık karşılaşılan enfeksiyonlardır. Ü-ÜSE'leri böbreklerde skar oluşumuna yol açarak, böbrek parankimi tutulumu nedeniyle yüksek tansiyon ve son dönem böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceği için uygun antibiyotik ile erken tedaviye başlamak mortalite ve morbiditeyi önlemede son derece önemlidir. Günümüzde gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik uygulamaları direnç gelişiminin başlıca nedenidir. GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun saptanmasında altın standart, idrar kültüründe enzim varlığını göstermektir. Bu da en az 24-48 saat gerektirmektedir. Bu yüzden GSBL pozitif Ü-ÜSE enfeksiyonu erken dönemde tahmin etmek için yeni enflamatuar belirteçlerin kullanımı önemlidir. Çalışmamızda yeni enflamatuar belirteçlerden CAO'nun kullanılarak Ü-ÜSE'nun semptomları yeni başladığında, erken dönemde GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun tahmin etmek için yararlı olabileceğini saptadık.

Bu çalışmada, Ü-ÜSE sırasında CAO ile GSBL pozitif Ü-ÜSE arasındaki ilişkiyi inceledik. Literatür incelememizde, GSBL pozitif Ü-ÜSE'nin erken tahmininde CAO'nun kullanıldığı başka bir çalışmaya rastlamadık. CAO'nun, çocuklarda Ü-ÜSE sırasında GSBL pozitif Ü-ÜSE'ü bağımsız bir öngörücü olduğunu gösterdik. Ayrıca, GSBL pozitif Ü-ÜSE'ü öngörmek için CAO için optimal bir kesme değeri belirledik. CAO parametresi için 0,698 ve daha büyük değerlerin GSBL pozitif Ü-ÜSE'ü %58,82 duyarlılık ve %59,52 özgüllük ile %59,28 doğrulukla [$p = 0,001$; AUC:0.650 (0,573-0,727)]; öngörülebileceğini bulduk.

CRP, günümüzde enflamasyonun belirlenmesinde önemli bir biyomarkerdir. CRP'nin albümin ile kombine edilmesi, onun enflamatuar süreçleri tanımlama kapasitesini daha da artırabilir. Literatürde, enfeksiyon yanıtı olarak CRP konsantrasyonundaki artışın enfeksiyonun şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir (19). Öte yandan, albümin enflamatuar bir süreçte negatif bir akut faz reaktanı olarak tanımlanır. Bu sepsisin neden olduğu katabolizma oranındaki artış ve kapiller sızıntının neden olduğu albümin dağılımındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Kritik durumdaki hastaların hipotalbümi dereceleri, enfeksiyonun indüklediği enflamatuar yanıtın yoğunluğu ile korelasyon gösterir. CRP ile albümin oranının kullanılması, enflamatuar sürecin şiddetini belirlemede daha duyarlı bir yöntem sunar. Yang ve arkadaşlarının yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bebekler üzerinde yaptıkları çalışmada, yüksek duyarlı CRP/albümin oranının (hsCRP/A) intra-uterin bakteriyel enfeksiyonun erken tanısında kullanılabilirliğini ve özellikle 48. saatteki artışın daha anlamlı olduğunu

göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda hastaneye başvurudan ve Ü-ÜSE tanısı konulduktan sonra ilk 6 saatte alınan kan örneklerinden hesaplanan CAO değerleri kullanıldı. Ancak hastaların semptomlarının başvurularından ne kadar önce

başladığı bilgisi hastane kayıtlarında bulunamadı. Çalışmamız retrospektif olduğu için tanı anında bakılan tek bir CAO değeri verisi mevcuttu.

Tablo 1. GSBL Pozitif Ü-ÜSE ve GSBL Negatif Ü-ÜSE Hasta Gruplarında Demografik ve Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

| Değişkenler | Tüm Hastalar (n=194) | GSBL+ (n=68) | GSBL- (n=126) | p |
|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| Cinsiyet (kız) | 98 (50,5) | 34 (50,0) | 64 (50,8) | 0,916* |
| Yaş (ay) | 12,00 (4,92-36,00) | 9,00 (5,19-45,00) | 12,00 (4,68-31,50) | 0,651** |
| Yaş (<1 yaş) | 113 (58,2) | 41 (60,3) | 72 (57,1) | 0,671* |
| Başvuru Semptom | | | | |
| Ateş | 95 (49,0) | 37 (54,4) | 58 (46,0) | |
| Kusma | 42 (21,6) | 17 (25,0) | 25 (19,8) | |
| Karın ağrısı | 18 (9,3) | 7 (10,3) | 11 (8,7) | - |
| İştahsızlık | 10 (5,2) | 3 (4,4) | 7 (5,6) | |
| İdrar yapamama | 10 (5,2) | 3 (4,4) | 7 (5,6) | |
| Kilo kaybı | 3 (1,5) | 0 | 3 (2,4) | |
| İdrarda kötü koku | 4 (2,1) | 0 | 4 (3,2) | |
| Ateş+kusma | 12 (6,2) | 4 (5,9) | 8 (6,3) | |
| Wbc (10 ³ /µL) | 11,70 (8,95-15,73) | 12,40 (9,79-16,80) | 11,09 (8,55-15,39) | 0,192** |
| Neu (10 ³ /µL) | 4,93 (2,86-8,30) | 5,10 (3,00-9,97) | 4,88 (2,70-7,71) | 0,237** |
| Leu (10 ³ /µL) | 4,83 (3,26-7,10) | 4,44 (3,20-7,27) | 4,90 (3,30-7,01) | 0,910** |
| Htc (%) | 35,86 (31,32-38,80) | 35,75 (31,69-38,80) | 35,86 (31,07-38,80) | 0,986** |
| Hb (g/dL) | 11,07 (9,94-12,10) | 11,09 (10,00-12,00) | 11,05 (9,90-12,20) | 0,609** |
| MPV (fL) | 6,20 (5,58-7,20) | 6,25 (5,60-6,99) | 6,20 (5,53-7,27) | 0,961** |
| Plt (10 ³ /µL) | 371,00 (281,15-477,00) | 370,00 (278,00-484,35) | 378,00 (290,50-469,00) | 0,859** |
| Üre (mg/dL) | 19,00 (12,00-29,00) | 16,50 (12,00-26,75) | 19,00 (13,00-29,00) | 0,190** |
| Kreatin (mg/dL) | 0,40 (0,39-0,50) | 0,40 (0,40-0,50) | 0,40 (0,37-0,50) | 0,195** |
| Albümin (mg/dL) | 3,90 (3,50-4,30) | 3,95 (3,50-4,30) | 3,90 (3,50-4,24) | 0,675** |
| CRP (mg/dL) | 2,27 (0,37-6,00) | 3,95 (1,02-8,43) | 1,50 (0,06-4,51) | <0,001** |
| PLR (%) | 77,53 (52,52-116,89) | 87,70 (53,11-127,21) | 72,93 (51,70-113,83) | 0,650** |
| PNR (%) | 1,04 (0,49-1,87) | 1,10 (0,48-2,27) | 1,03 (0,50-1,65) | 0,341** |
| NLR (%) | 1,05 (0,50-1,88) | 1,10 (0,48-2,27) | 1,04 (0,51-1,65) | 0,370** |
| CAR (%) | 0,59 (0,09-1,65) | 0,95 (0,27-2,38) | 0,32 (0,01-1,27) | 0,001** |
| SII | 400,00 (189,11-758,58) | 434,21 (208,77-874,70) | 385,84 (159,86-711,79) | 0,312** |
| İdrarda Üreyenler | | | | |
| <i>E.coli</i> | 76 (39,2) | 34 (50,0) | 42 (33,3) | |
| <i>Klebsiella</i> | 56 (28,9) | 25 (36,8) | 31 (24,6) | |
| <i>Pseudomonas</i> | 8 (4,1) | 0 | 8 (6,3) | |
| <i>Enterokok</i> | 28 (14,4) | 1 (1,5) | 27 (21,4) | |
| <i>Acinetobacter</i> | 3 (1,5) | 0 | 3 (2,4) | - |
| <i>Staf. aureus</i> | 4 (2,1) | 0 | 4 (3,2) | |
| <i>Morganella morgani</i> | 1 (0,5) | 0 | 1 (0,8) | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 18 (9,3) | 8 (11,8) | 10 (7,9) | |
| USG | | | | |
| Normal | 95 (49,0) | 27 (39,7) | 68 (54,0) | |
| Hidronefroz | 64 (33,0) | 26 (38,2) | 38 (30,2) | - |
| Hidroüreteronefroz | 6 (3,1) | 2 (2,9) | 4 (3,2) | |
| Taş | 12 (6,2) | 7 (10,3) | 5 (4,0) | |
| Taş+hidronefroz | 17 (8,8) | 6 (8,8) | 11 (8,7) | |
| VUR | 17 (9,3) | 4 (9,3) | 13 (10,8) | 0,321* |

Wbc: White Blooc Count, Neu:Nötrofil, Leu:Lenfosit, Htc: Hematokrit, Hb:Hemoglobin

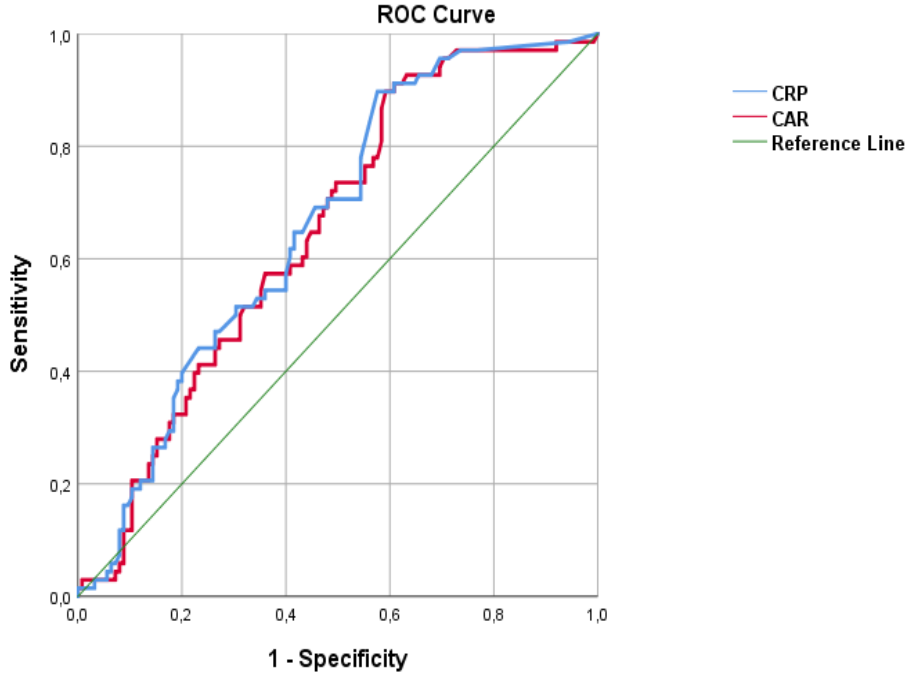
MPV: Mean Platelet Volum, Plt; Trombosit, CRP: C-Reaktif Protein, PLR: trombosit lenfosit oranı, PNR: trombosit nötrofil oranı, NLR nötrofil lenfosit oranı, CAO: CRP albümin oranı, SII: Sistemik inflamatuvar index, MPV: Mean Platelet Volume VUR: Veziköüretal Reflü,

USG: Ultrasonografi; *: Pearson Ki-Kare testi; **: Mann Whitney U Testi; ***: Fisher Exact Test

Tablo 2. CRP ve CAO Düzeylerinin ROC Analiz Tablosu

| Kesim Noktası Değeri | CRP | CAO |
|-------------------------|---------------------|---------------------|
| | ≥2,270 | ≥0,698 |
| AUC (95% CI) | 0,660 (0,584-0,737) | 0,650 (0,573-0,727) |
| Duyarlılık (95% CI) | 54,41 (41,88-66,55) | 58,82 (46,23-70,63) |
| Özgüllük (95% CI) | 61,11 (52,02-69,66) | 59,52 (50,42-68,17) |
| PPV (95% CI) | 43,02 (35,67-50,69) | 43,96 (36,97-51,19) |
| NPV (95% CI) | 71,30 (64,91-76,93) | 72,82 (66,08-78,65) |
| Doğruluk oranı (95% CI) | 58,76 (51,49-65,77) | 59,28 (52,01-66,26) |

CI: Güven Aralığı, AUC: Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), PPV: Pozitif Prediktif Değer, NPV: Negatif Prediktif Değer



Şekil 1. CRP ve CAO Parametrelerinin GSBL Pozitifliği İçin ROC Eğrisi

Tablo 3. *E.coli* ve *K. pneumoniae* üremesi olan hastalarda antimikrobiyal direnç oranları

| Antimikrobiyaller | <i>E. coli</i> | | | | <i>K.pneumoniae</i> | | | |
|-------------------------|----------------|----|----|------|---------------------|----|----|------|
| | S | R | M | R(%) | S | R | M | R(%) |
| Aminoglikozidler | | | | | | | | |
| <i>Amikasin</i> | 38 | 4 | 22 | 7.4 | 24 | 11 | 18 | 28.9 |
| <i>Gentamisin</i> | 51 | 25 | 1 | 32.9 | 34 | 19 | 2 | 35.2 |
| <i>Netilmisin</i> | 11 | 6 | 57 | 31,6 | 10 | 3 | 11 | 23,1 |
| <i>Tobramisin</i> | 12 | 9 | 55 | 42.9 | 13 | 6 | 40 | 37.5 |
| Karbapenemler | | | | | | | | |
| <i>Meropenem</i> | 33 | 5 | 31 | 11.1 | 25 | 12 | 19 | 32.4 |
| <i>İmipenem</i> | 45 | 4 | 19 | 7 | 25 | 5 | 16 | 12.5 |
| <i>Ertapenem</i> | 31 | 3 | 39 | 8.1 | 19 | 7 | 30 | 26.9 |
| Sefalosporinler | | | | | | | | |
| <i>Sefazolin</i> | - | 5 | 71 | 100 | 1 | 3 | 52 | 75 |
| <i>Sefoksitin</i> | 19 | 24 | 30 | 52.2 | 13 | 12 | 30 | 46.2 |
| <i>Sefuroksim</i> | 11 | 39 | 26 | 78 | 5 | 25 | 26 | 83.3 |
| <i>Seftazidim</i> | 13 | 51 | 7 | 73.9 | 8 | 36 | 7 | 73.5 |
| <i>Sefksim</i> | 10 | 35 | 31 | 77.8 | 5 | 25 | 26 | 83.3 |
| <i>Seftriakson</i> | 8 | 41 | 26 | 82 | 6 | 24 | 26 | 80 |
| <i>Sefepim</i> | 4 | 15 | 57 | 78.9 | 7 | 9 | 40 | 56.3 |
| Monobaktamlar | | | | | | | | |
| <i>Azteronam</i> | 4 | 14 | 57 | 73.4 | 5 | 12 | 39 | 70.6 |
| Nitrofuraneler | | | | | | | | |
| <i>Nitrofurantoin</i> | 41 | 4 | 22 | 7,4 | 18 | 7 | 23 | 21.2 |
| Penisilinler | | | | | | | | |
| <i>Ampisilin</i> | 6 | 47 | 23 | 88.7 | - | 34 | 22 | 100 |
| <i>AMX-CLA</i> | 31 | 7 | 37 | 79.5 | 9 | 24 | 23 | 72.2 |
| <i>TZP</i> | 11 | 21 | 36 | 52.2 | 16 | 16 | 21 | 45.7 |
| Kinolonlar | | | | | | | | |
| <i>Siprofloksasin</i> | 34 | 23 | 18 | 39.7 | 31 | 18 | 7 | 36.7 |
| <i>Levofloksasin</i> | 5 | 7 | 44 | 58.3 | 5 | 3 | 15 | 33,3 |
| Sülfonamidler | | | | | | | | |
| <i>TMP-SMX</i> | 5 | 10 | 61 | 66,7 | 14 | 9 | 33 | 60.9 |
| Fosfonomisin | | | | | | | | |
| <i>Fosfomisin</i> | 40 | 2 | 34 | 4.8 | 24 | 5 | 27 | 17.2 |

AMX-CLA: Amoksisilin-klavulanik asit, TMP-SMX: Trimetoprim-sülfametoksazol, TZP: Piperasilin/tazobaktam, S:Duyarlı, R:Dirençli, M:Çalışılmayan

Tablo 4. GSBL pozitif *E. coli* ve GSBL pozitif *K.pneumoniae* üremesi olan hastalarda antimikrobiyal direnç oranları

| Antimikrobiyaller | GSBL pozitif <i>E. coli</i> | | | | GSBL pozitif <i>K.pneumoniae</i> | | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|----|---|----|----------------------------------|----|----|----|---|------|
| | S | R | n | M | R(%) | S | R | n | M | R(%) |
| Aminoglikozidler | | | | | | | | | | |
| <i>Amikasin</i> | 17 | 2 | | 8 | 7,7 | 18 | - | 7 | | 0 |
| <i>Gentamisin</i> | 23 | 11 | | - | 32.4 | 19 | 5 | 1 | | 20.8 |
| <i>Netilmisin</i> | 3 | 2 | | 29 | 40 | 7 | - | 18 | | 100 |
| <i>Tobramisin</i> | 2 | 3 | | | 80 | 6 | - | 19 | | 100 |
| Karbapenemler | | | | | | | | | | |
| <i>Meropenem</i> | 18 | 3 | | 12 | 13.6 | 17 | 1 | 7 | | 5.6 |
| <i>İmipenem</i> | 20 | 3 | | 10 | 12.5 | 18 | - | 7 | | - |
| <i>Ertapenem</i> | 19 | 2 | | 12 | 9,1 | 14 | 1 | - | | 6.7 |
| Sefalosporinler | | | | | | | | | | |
| <i>Sefazolin</i> | - | 2 | | 32 | 100 | - | 2 | 23 | | 100 |
| <i>Sefoksitin</i> | 7 | 17 | | 8 | 65,4 | 8 | 6 | 10 | | 40 |
| <i>Sefuroksim</i> | 4 | 25 | | 5 | 86.2 | - | 16 | 9 | | 100 |
| <i>Seftazidim</i> | 3 | 26 | | 1 | 78,8 | 1 | 20 | 1 | | 83.3 |
| <i>Sefiksım</i> | 3 | 22 | | 9 | 88 | - | 15 | 25 | | 100 |
| <i>Seftriakson</i> | 2 | 26 | | 5 | 89.7 | 2 | 15 | 8 | | 88.2 |
| <i>Sefepim</i> | 1 | 5 | | 28 | 83,3 | 1 | 3 | 17 | | 37.5 |
| Monobaktamlar | | | | | | | | | | |
| <i>Azteronam</i> | - | 5 | | 29 | 100 | 3 | 3 | 19 | | 50 |
| Nitrofuranlar | | | | | | | | | | |
| <i>Nitrofurantoin</i> | 17 | 2 | | 8 | 7.7 | 15 | - | 10 | | 0 |
| Penisilinler | | | | | | | | | | |
| <i>Ampisilin</i> | 3 | 25 | | 6 | 89.3 | - | 17 | 8 | | 100 |
| <i>AMX-CLA</i> | 3 | 21 | | 10 | 87.5 | 3 | 13 | 8 | | 76.5 |
| <i>TZP</i> | 4 | 8 | | 22 | 66.7 | 8 | 7 | 10 | | 46.7 |
| Kinolonlar | | | | | | | | | | |
| <i>Siprofloksasin</i> | 15 | 11 | | - | 42.3 | 16 | 6 | 3 | | 27.3 |
| <i>Levofloksasin</i> | - | 3 | | 31 | 100 | 2 | 1 | 22 | | 33.3 |
| Sülfonamidler | | | | | | | | | | |
| <i>TMP-SMX</i> | 5 | 5 | | 24 | 50 | 5 | 6 | 14 | | 54.5 |
| Fosfonomisin | | | | | | | | | | |
| <i>Fosfomisin</i> | 24 | 2 | | 8 | 7.7 | 14 | 1 | 10 | | 6.7 |

AMX-CLA: Amoksisilin-klavulanik asit, *TMP-SMX:* Trimetoprim-sülfametoksazol, *TZP:* Piperasilin/tazobaktam, *S:*Duyarlı, *R:*Dirençli, *M:*Çalışılmayan

CAO kullanılarak değerlendirilen yoğun bakım ünitesi taburculuğunda devam eden enfeksiyonun, septik hastalarda 90 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (20). Sepsisli hastaların klinik tedavisinin ve prognozunun değerlendirilmesi için en iyi göstergelerden biridir. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada piyelonefrit ve sistit ayırımında CAO'nun prediktif bir değere sahip olduğu bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda ise akut piyelonefrit yani Ü-ÜSE tanısı almış hastalar alınmıştır. Bu hastalar arasında GSBL pozitif Ü-ÜSE ve GSBL negatif Ü-ÜSE olarak ayırım yaparak CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE erken tanısında prediktif değere sahip olup olmadığını araştırdık. Sun ve ark. (22) sepsisli hastaların klinik tedavisinin ve prognozunun değerlendirilmesi için en iyi göstergelerden biri olarak CAO olduğunu bildirmişlerdir. CAO son yıllarda enfeksiyon ve sepsiste kullanılan yeni belirteçlerden biridir.

Çalışmamız, GSBL pozitif Ü-ÜSE'nun erken dönemde tahmin edilmesinde yeni bir belirteç olarak CAO'nun kullanılabileceğini göstermektedir. CAO parametresinin değerlendirilmesi, hastaların daha erken ve etkili bir şekilde tedavi edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, GSBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* gibi önemli üropatojenik bakterilerin yüksek antibiyotik direnç oranlarına sahip olduğu göz önünde bulundurularak, antibiyotik seçimi konusunda dikkatli olunmalıdır. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve kesin sonuçlara ulaşılması için

daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılması gerekmektedir.

Sonuç

CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirledik. Çalışmamızda, CAO'nun GSBL pozitif Ü-ÜSE'yi öngörme konusunda prediktif bir değere sahip olduğunu saptadık. Düşük maliyeti ve kolay erişilebilirliği sayesinde CAO'nun klinik uygulamalarda önemli bir avantaj sağlayabileceğini düşünüyoruz. GSBL pozitif Ü-ÜSE'li hastalarda, sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları göz önünde bulundurulduğunda, CAO kullanılarak Ü-ÜSE'li hastaların ampirik tedavisinde hastanın yaşı, klinik durumu ve oral tedaviye uyumu dikkate alınarak amikasin, karbapenem, nitrofurantoin ve fosfomisin gibi tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi önerilebilir. Ancak, bu alanda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik onam: Bu çalışma 22.08.2022 tarih ve HRÜ/22.16.22 protokol numarası ile Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve 1964 Helsinki Bildirgesi ve sonraki değişikliklerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Yazar Katkıları:

Konsept: A.G., S.Y., F.Y.Z

Literatür Tarama: A.G., S.Y., F.Y.Z

Tasarım: A.G., S.Y., F.Y.Z

Veri toplama: A.G.

Analiz ve yorum: A.G., S.Y., F.Y.Z

Makale yazımı: A.G., S.Y.

Eleştirel incelenmesi: S.Y., F.Y.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

1. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(1):2-18. doi: 10.2174/1872213X13666181228154940.
2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol.* 2015;67(3):546-558. doi:10.1016/j.eururo.2014.11.007
3. Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(7):630-634. doi:10.1097/00006454-200007000-00009
4. Guo BC, Chen CY, Huang WY, et al. Risk Factors for Urinary Tract Infections in Children with Hematuria in the Emergency Department. *Children (Basel).* 2024;11(2):248. Published 2024 Feb 15. doi:10.3390/children11020248
5. Majd M, Rushton HG. Renal cortical scintigraphy in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Semin Nucl Med.* 1992;22(2):98-111. doi:10.1016/s0001-2998(05)80085-6
6. Shaikh N, Borrell JL, Evron J, Leeflang MM. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD009185. Published 2015 Jan 20. doi:10.1002/14651858.CD009185.pub2
7. Işıköz Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Arda B, Ulusoy S. A pooled analysis of the resistance patterns of *Escherichia coli* strains isolated from urine cultures in Turkey: a comparison of the periods 1997-2001 and 2002-2007. *Türk J Med Sci* 2001;41(3):557-564.
8. Gönüllü N, Canberk MB, Filiz Ö, Altınkum S, Küçükbasmacı Ö, Aygün G. ve ark. Çeşitli klinik örneklerden üretilen *Escherichia coli* kökenlerinde antibiyotik duyarlılıkları beta-laktam direnç fenotipleri. *ANKEM Dergisi.* 2008;22(2):64-68.
9. Gradel KO, Thomsen RW, Lundbye-Christensen S, Nielsen H, Schönheyder HC. Baseline C-reactive protein level as a predictor of mortality in bacteraemia patients: a population-based cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):627-632. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03284.x
10. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321. doi:10.1371/journal.pone.0059321
11. Kim MH, Ahn JY, Song JE, et al. 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 [published correction appears in *PLoS One.* 2019 Nov 18;14(11):e0225620. doi: 10.1371/journal.pone.0225620]. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132109. Published 2015 Jul 9. doi:10.1371/journal.pone.0132109
12. Yang C, Yang Y, Li B, Xu P, Shen Q, Yang Q. 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 Feb;28(2):173-177. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.017.
13. Kang P, Kang W, Li Y, Li T. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio as an Early Biomarker to Identify Sepsis in Neonates with Pneumonia. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:4711018. Published 2022 Jul 14. doi:10.1155/2022/4711018
14. Luo B, Sun M, Huo X, Wang Y. Two new inflammatory markers related to the CURB-65 score for disease severity in patients with community-acquired pneumonia: The hypersensitive C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio. *Open Life Sci.* 2021;16(1):84-91. Published 2021 Jan 22. doi:10.1515/biol-2021-0011
15. Tamagawa H, Aoyama T, Tamagawa A, et al. Influence of the Preoperative C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Survival and Recurrence in Patients With Esophageal Cancer. *Anticancer Res.* 2020;40(4):2365-2371. doi:10.21873/anticancer.14205
16. Shaikh KJ, Osio VA, Leeflang MM, Shaikh N. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;9(9):CD009185. Published 2020 Sep 10. doi:10.1002/14651858.CD009185.pub3
17. Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları için Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi-Üriner Sistem Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi; Ver2-2022
18. Mehli M, Zer Y, Gayyurhan E. Çeşitli klinik örneklerden Enterobacteriaceae suşlarında GSBL oluşturmaın ÇDST ve VİTEK2 yöntemleri ile araştırılması. *ANKEM Dergisi.* 2007; 21:71-75.
19. Çakin Ö, Karaveli A, Yüce Aktepe M, Gümüş A, Yildirim ÖE. Comparison of Inflammatory Marker Scoring Systems and Conventional Inflammatory Markers in Patients over 65 Years of Age Admitted to the Intensive Care Unit: A Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Clin Med.* 2024;13(14):4011. Published 2024 Jul 9. doi:10.3390/jcm13144011
20. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, Galdos P, Díez Balda V, de la Serna JL, ve ark. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1980 Nov;7(1):19-22. doi: 10.1007/BF01692917.
21. Güneş H, Kütükçü M. Use Of Crp/Albumin Ratio In The differentiation Of Upper Urinary Systeminfection In Children With A Urinary Systeminfection. *Ankara Medical Journal.* 2020; 20(4): 895 - 903. doi:10.5505/amj.2020.22438
22. Sun R, Sun X, Yang H, Liu Q. Retrospective analysis of serum C-reactive protein/albumin ratio for the prognosis of the adult patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016 May;28(5):413-417.