

Could C-Reactive Protein/Prealbumin Ratio Predict The 48-Hour Mortality Of Intensive Care Patients? A Retrospective, Observational Cohort

C-Reaktif Protein/Prealbumin Oranı Yoğun Bakım Hastalarının 48 Saatlik Mortalitesini Tahmin Edebilir mi? Retrospektif Kohort

Cihangir DOĞU* 0000-0003-2581-541X

Pakize ÖZÇİFTÇİ YILMAZ** 0000-0002-3420-0460

Ahmet BİNDAL *** 0000-0002-1971-6856

Esra ÇAKIR * 0000-0002-6992-5744

Zeynep AKÇABOY **** 0000-0003-0748-7889

Işıl ÖZKOÇAK TURAN *****0000-0002-0405-0107

* Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

** Aydın Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

***Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

****Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

*****Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Cihangir DOĞU

Ankara Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Kliniği

Çankaya/ANKARA

E-mail:cihangirdogu@gmail.com

Öz

Amaç: Yoğun bakımdan taburculuk sırasında devam eden inflamasyonun mortalite üzerindeki önemi yeterince tanımlanmamıştır. C-reaktif protein (CRP) ve albümin seviyeleri, inflamasyonu göstermek için iyi belirteçlerdir. Yüksek inflamasyon ve inflamasyonla birlikte görülen yetersiz beslenme, mortaliteyi daha da artırır. Prealbumin düzeyleri de çeşitli hasta gruplarında mortalite tahmini için kullanılmıştır. Çalışmamızda hastaların prealbumin, CRP ve albümin düzeylerinin yoğun bakım mortalitesini 48 saat önce tahmin etmesini öngörmeyi amaçladık.

Yöntemler: Hastaların demografik özellikleri, APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II skorları, CRP, albümin ve prealbumin değerleri yoğun bakıma kabul ve yoğun bakım ünitesinden taburculuktan 48 saat önce değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 103'ü kadın ve 124'ü erkekti. 128 hasta kaybedildi ve 99 hasta taburcu edildi. Gruplar arasında APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Prealbumin (7.8 mg / dL) ($P \leq 0.0001$) ve albümin (2.1 g / dL) ($P \leq 0.0001$) düzeyleri, sağkalım grubuna göre kaybedilenler grubunda anlamlı olarak düşüktü. Kaybedilen hasta grubunda CRP ($P \leq 0.0001$), CRP / Albumin ($P \leq 0.0001$) ve CRP / Prealbumin ($P \leq 0.0001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksekti. CRP / Prealbumin düzeylerinin mortalitenin öngörülmesinde yüksek duyarlı (% 82.8) ve yüksek özgül (% 89.9) olduğu bulunmuştur.

Sonuç: CRP / Prealbumin düzeyi yoğun bakım ünitesinde 48 saat öncesinde mortaliteyi öngörmeye etkili bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein, Mortalite , Prealbumin

Abstract

Objective: Significance of ongoing inflammation on mortality after ICU discharge is poorly described. C-reactive protein (CRP) and albumin levels are good markers for detecting inflammation. High inflammation and associated malnutrition further increase the risk of mortality. Prealbumin levels are used for prediction of mortality in various patient groups. In our study, we aimed to predict the mortality of patients with prealbumin, CRP and albumin levels.

Methods: CRP, albumin and prealbumin values of the patients were evaluated after admission and 48 hours before the exit.

Results: 103 patients were female and 124 were male. 128 patients died and 99 patients were discharged. There was no significant difference between the APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) II scores.

Prealbumin (7.8 mg/dL) ($P \leq 0.0001$) and albumin (2.1 g/dL) ($P \leq 0.0001$) levels were significantly lower in the exitus group compared to the survival group. CRP ($P \leq 0.0001$), CRP/Albumin ($P \leq 0.0001$) and CRP/Prealbumin ($P \leq 0.0001$) levels were significantly higher in the exitus group. CRP/Prealbumin levels were found to be highly sensitive (82.8%) and highly specific (89.9%) in predicting mortality.

Conclusion: CRP/Prealbumin level is an effective parameter for predicting mortality within 48 hours in the intensive care unit.

Key words: C-reactive protein, Mortality, Prealbumin

Giriş

İnflamasyon, doku hasarı ve enfektif süreçler sırasında gelişen konak yanıtıdır. Yüksek ve şiddetli inflamatuvar yanıt ile organ yetmezlikleri gelişir ve mortalite artar. C-reaktif protein (CRP) inflamasyonun takibinde kullanılabilen ve yoğun bakım ünitelerinde kolayca izlenebilen bir biyobelirteçdir(1). Taburculuk sırasında yüksek CRP seviyeleri dâhili ve cerrahi yoğun bakım hastalarının mortalitesini gösteren bir parametredir. Yüksek CRP seviyelerinin hastaneye yeniden yatış ve hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu gösteren yayınlar mevcuttur (2,3).

Albümin de negatif akut faz reaktanı olarak akut inflamasyonun bir göstergesidir. Hipoalbüminemi seviyesi, inflamatuvar yanıtın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (4). İskemik serebral hastalıkta düşük albümin düzeyleri uzun dönem kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (5). Albümin düzeyi miyokard infarktüsü, atriyal fibrilasyon, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite oranı ile ters ilişkili olduğu da bildirilmiştir (6,7). Kritik hastalarda beslenme yetersizliği, yüksek mortalitenin önemli nedenleri arasındadır. Çocuklarda yetersiz beslenme mekanik ventilatör ihtiyacını, hastanede yatışı süresi ve mortaliteyi uzattığı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8)

CRP/Prealbumin (C/P) düzeylerinin geriatrik hastalarda da mortalite ve septik hastaların 90 günlük mortalitesi için etkinliği üzerine çalışmalar bulunmaktadır (9,10).

Biz bu çalışmamızda yoğun bakımlarda tedavi edilen hastaların, CRP ve CRP / Albumin'in (C/A) düzeylerinin 48 saat içindeki mortaliteyi öngörmedeki etkinliğini ve bu iki belirtecin hangisinin mortaliteyi öngörmede üstün olduğunu göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Hasta seçimi

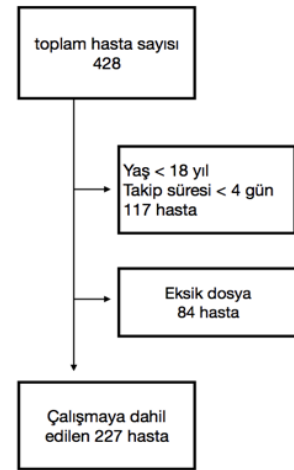
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu onayının alınmasını takiben (1 Ekim 2015 tarih, no:602) retrospektif olarak planlanan çalışmamızda Mart 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Yoğun Bakım Ünitesinde (kapalı yoğun bakım, toplam 38 yataklı ve karma hasta kabul etmekte) tedavi edilen 428 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma parametreleri

Hastaların yoğun bakım dosyaları, takip çizelgeleri ve laboratuvar sonuçları incelendi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Yoğun bakıma kabul sırasında ve taburculuktan 48 saat önce APACHE II skorları, CRP, prealbumin ve albümin değerleri kaydedildi.

Dâhil etme ve hariç tutma kriterleri

Medikal kayıtlarda eksikleri olmayan ve dört günden uzun kalan 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dâhil edildi. 428 hastadan 18 yaşından küçük olan ve 4 günden daha kısa süre yoğun bakım yatışı olan 117 hasta çalışmadan çıkarıldı. Medikal kayıtları eksik olan 84 hasta da çalışmaya dâhil edilmedi. Son istatistikî analiz 227 hasta ile yapıldı. Çalışma akış şeması Şekil-1 de sunulmuştur.



Şekil-1 Akış şeması

Laboratuvar parametreleri

Hastaların kliniğimize kabulünü takiben rutin laboratuvar testleri ile Albumin, CRP ve Prealbumin düzeylerinin takibine başlandı ve haftada iki kez takip edildi. Yoğun bakıma yatışın ardından nutrisyon ekibi tarafından hastalar değerlendirildi ve beslenme programı enerji ihtiyacına göre hesaplandı. Nutrisyon ekibi, beslenme eksikliklerinde göre enerji ihtiyaçlarını düzenleyerek gerekli nutrisyon programını uyguladı. Çalışmamızda taburcu edilen ve ölen hastaların başvuru sırasında ve taburculuktan 48 saat önceki albümin, prealbumin ve CRP değerleri karşılaştırıldı ve C/A ve C/P oranları hesaplandı.

İstatistiksel analiz

Veriler, IBM SPSS 24.0 ve MedCalc 15.8 istatistik paket programları kullanılarak analiz edildi. Nitel verilerin yanı sıra tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) karşılaştırmak için Pearson Ki-Kare (seçenekler2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin grup içi karşılaştırması için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Değişkenlerin ayırt edilmesini belirlemek için alıcı çalışma karakteristiği (ROC) eğrisi yöntemi kullanılmıştır.

0.05'ten küçük olasılık (P) değerleri anlamlı ve gruplar arasında fark var, p değerleri 0.05'in üzerinde olduğunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 69 yıl, APACHE II skoru 17.2 ve ortalama yoğun bakım yatış süresi 35.4 gün olarak bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1. Grupların demografik özellikler ve APACHE II skorları açısından karşılaştırılması (ort.±SD).

		Kaybedilen Grubu (% 56) (n=128)	Taburcu Grubu (% 43) (n=99)	P
Cinsiyet	Kadın	55 (%43,0)	48 (%48,5)	0,408 ^a
	Erkek	73 (%57,0)	51 (%51,5)	
Yaş (yıl)		70,3 ± 16,3	67,6 ± 19,4	0,583 ^b
APACHE II		18,0 ± 7,6	16,1 ± 7,1	0,054 ^b

a: Chi-Square Test,

b: Mann Whitney-U Test

Tablo 2, hasta gruplarının biyokimyasal parametrelerini, biyokimyasal değerlere göre hesaplanmış oranlarını ve sonuç olarak elde edilen istatistiksel anlamlılık P değerlerinin karşılaştırılmasını göstermektedir. Kaybedilen hasta grubundaki hastaların prealbumin ve albümin düzeyleri taburculuk grubundan anlamlı derecede düşük iken; CRP, CRP/Prealbumin ve CRP/Albumin düzeyleri anlamlı olarak yüksekti.

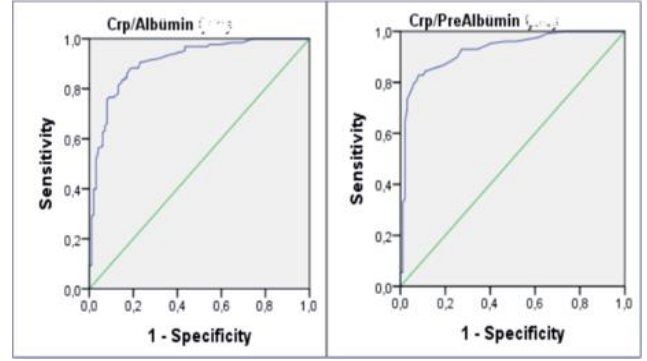
Tablo 2. Grupların taburculuk öncesi biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması (Ort. ± SD)

	Eksitus	Taburcu	P
Prealbumin* (mg/dL)	7,8 ± 4,0	14,1 ± 5,9	0,0001 ^a
Albümin*(g/dL)	2,1 ± 0,5	2,7 ± 0,5	0,0001 ^a
CRP* (mg/L)	196,1 ± 80,8	71,0 ± 62,2	0,0001 ^a
CRP/Albümin* (mg/L:g/dL)	101 ± 55	29 ± 28	0,0001 ^a
CRP/PreAlbümin* (mg/L:mg/mL)	34 ± 26	7 ± 9	0,0001 ^a

*p< 0.05:Kaybedilen hastalar vs. yaşayan hastalar grubu

a: Mann Whitney-U Test

Mortalite için yapılan Receiver Operational Curve (ROC) analizinde, prealbumin için kesme noktasının 9.3 mg/dL olduğu (eğri altındaki alan, AUC = 0.830, P = 0.0001,% 95 güven aralığı (CI): 0.775-0.876), albümin için 2.4 g/dL (AUC = 0.793, P = 0.0001,% 95 CI: 0.735-0.844) CRP için 98 mg/L, (AUC = 0.903, P = 0.0001,% 95 CI: 0.857-0.938), CRP / Albümin oranı için 44 (AUC = 0.910, P = 0.0001,% 95 CI: 0.865-0.944) (Şekil 2-a) ve CRP / Prealbumin oranı için de 13 (AUC = 0.927, P = 0.0001,% 95 CI: 0.885-0.957) (Şekil 2-b) gösterilmiştir. CRP / prealbumin oranının daha yüksek AUC değerine sahip olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2. Mortalite (a) CRP / Albumin oranı ve (b) CRP / Prealbumin oranı için ROC analizi.

CRP / Albümin oranı için eğrinin altındaki alan 0.910 . CRP / Albümin oranı için eğrinin altındaki alan 0.927. CRP: C-Reaktif Protein

Parametrelerin kesme değerleri ve tahmini göreceli risk oranları Tablo 3'te verilmiştir. CRP / Prealbumin oranının özgülüğü ve olumlu tahmin edici değeri CRP/Albumin oranından daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3 :Parametrelerin Tahmini Relatif Risk (ODDsRatio) Oranları

	Kesme değeri	OddsRatio (OR)	P	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPV	NPV
Prealbumin (mg/dL)	9,3	9,262	0,0001	75,8	74,7	79,5	70,5
Albümin (g/dL)	2,4	6,949	0,0001	74,2	70,7	76,6	68,0
CRP (mg/L)	98	38,183	0,0001	90,6	79,8	85,3	86,8
CRP/Albümin (mg/L:g/dL)	44	29,474	0,0001	87,5	80,8	85,5	83,3
CRP/Prealbumin (mg/L:mg/dL)	13	42,882	0,0001	82,8	89,9	91,4	80,2

PPV: PositivePredictive Value, NPV: NegativePredictive Value

Tartışma

Çalışmamızda yoğun bakımda ölen hastalarda prealbumin ve albümin düzeylerinde azalma saptadık. CRP, CRP/Albumin ve CRP/Prealbumin seviyelerinin de arttığını gösterdik. Ayrıca CRP / Prealbumin oranının, CRP / Albumin oranına göre 48 saat öncesinde mortaliteyi göstermede daha hassas ve özgül olduğunu bulduk.

Devran ve ark. sepsisli hastalarda yaptığı çalışmada yatışı takiben ilk beş günde içinde ölçülen CRP değerleri ile mortalitenin öngörülebildiğini daha önce belgelemiştir (2). Araştırmacılar ölen hastalarda CRP değerlerini 105 mg/L olarak bulmuş ve 100 mg/L'nin üzerindeki değerleri mortalite için yüksek riskli olarak değerlendirmiştir. Otavio ve ark(10) taburculuk sırasında 77 mg/L'nin üzerindeki CRP değerinin 90 günlük mortalite de artışla sonuçlandığını göstermiştir. Çalışmamızda taburculuk öncesi 48 saat içindeki yüksek CRP düzeylerinin mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ayrıca ölen hastalarda ortalama CRP değerini 196 mg / L olarak bulduk. 98 mg/L üzerindeki değerlerin mortaliteyi 38 kat arttırdığını gösterdik.

Albümin negatif akut faz reaktandır ve çeşitli hasta gruplarında albümin düzeyleri ile mortalite arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir (11-13). Septik hastaların 90 günlük mortalitesini değerlendiren bir çalışmada, kaybedilen hastaların ortalama albümin değerlerinin 2.2 g/dL olduğu, mortalite için de kesme değerinin 2.5 g/dL olduğu bildirilmiştir(10). Vincent ve ark. yayınladığı metaanalizde hipoalbumineminin yoğun bakım hastalarında tüm klinik spektrum, mortalite, morbidite, hastanede kalış ve yoğun bakımda kalış süresini olumsuz etkilediğini bildirmiştir (14). Hipoalbuminemi akut faz prosesleri sonrası inflamatuvar mediatör salınımına ikincil olarak azalmış albumin sentezi, vaskülerkapillerden kaçak ve renal hasarı takiben böbrekten kayıplar ile oluşmaktadır (15). Düşük albümin seviyeleri koloid basınçta ve antioksidan etkide azalma ile veya devam eden inflamatuvar süreçlerle ilişkilidir(14). Benzer olarak çalışmamızda albümin düzeylerinin 2,1 g/dL'in altında olmasının mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca albümin değerinin 2,4 g/dL'ün altında olmasının mortalitede 6,9 kat artışa sebep olduğu görülmüştür.

Yoğun bakım hastalarında prealbumin önemli bir biyobelirtectir. Büyük bölümü karaciğerde sentezlenir. Normal konsantrasyonu 20-40 mg/dLdir (16,17). Prealbumin serum düzeyi kalori ve protein alımıyla artmakta malnütriyon ile azalmaktadır (18). Negatif akut faz reaktandır ve inflamasyonun başlaması ile üretimi azalmaktadır (19). Vasküler permeabilitenin azalması ile de serum düzeyi düşer (20). Akut faz reaktanı olan ve inflamatuvar yanıtını da gösteren prealbuminin düşüklüğü çeşitli çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur. (21, 22).Mittman ve ark. diyaliz hastalarında serum prealbumin düzeyinin <30 mg / dL olmasının mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (21). Beslenme Bakım Konsensus Grubu (Nutritional Care Consensus Group) prealbumin seviyesinin 15 mg/dL'nin altında olmasının yetersiz beslenme riskinin yükseldiğini bildirmiştir (22). Çalışmamızda ölen hastaların prealbumin düzeyinin 7.8 mg/dL, sağ kalanları ise 14.1 mg / dL olduğunu bulduk.

Ayrıca 9.8 mg / dL'nin altındaki prealbumin düzeyinin mortalite açısından 9 kat daha riskli olduğunu gözlemledik. Ölen olan hastalarımızın yeterli beslenme desteği verilmesine rağmen prealbumin düşüklüğü sadece beslenme eksikliği ile açıklanamayacağından inflamasyonun büyüklüğü sebebiyle prealbumin düzeylerinin düşük bulunduğunu düşünmekteyiz.

İnflamasyonun büyüklüğünü göstermede CRP/Albümin değerlerinin daha duyarlı olduğu ve mortaliteyi gösterdiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.(10,23,24). İzole olarak plazma değerlerinin izlemi yerine CRP ve albüminin beraber takibi hem inflamasyonun büyüklüğü hem de beraberindeki malnütriyonun oluşmasını göstermektedir. Bu iki parametrenin beraber takibi inflamasyonu daha güçlü olarak prozu göstermektedir (25). Biz çalışmamızda CRP/Albümin oranının 44' ün üzerinde olmasının 48 saatlik mortaliteyi gösterdiğini bulduk.

Yoğun bakıma takip edilen kritik hastalarda genellikle yüksek inflamasyon mevcuttur ve inflamasyon sırasında pozitif protein dengesi sağlanamamaktadır. Yüksek inflamasyon ve eşlik eden malnütriyon mortalite açısından riski daha da arttırmaktadır. QionghongXie ve diğ. (25), akut böbrek yetmezliği bulunan hastalarda 28 günlük mortalite tahmininde CRP/Prealbumin oranının bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar viseral protein kaybı ve inflamasyonun büyüklüğünü sebep olarak açıklamışlardır. CRP/Prealbumin oranının 10,5 olması mortalite ile ilişkiliyi göstermektedir. Çalışmamızda kaybedilen hastaların CRP/Prealbumin düzeyinin 34'ün üzerinde, CRP/Prealbumin oranı ise 13'ün üzerinde olmasının mortaliteyi 42 kat arttırdığı sonucunu bulduk. Yüksek düzeyde inflamasyonu gösterebilmek amacıyla CRP/Prealbumin düzeylerinin takibinin sadece CRP takibine göre daha yüksek sensitivite, spesifite ve Pozitif Tahmin Edici Değer (PPV) sahip olduğunu tespit ettik. CRP/Prealbumin oranındaki yükselmenin sadece CRP yüksekliği veya prealbumin düşüşünden daha duyarlı olarak mortaliteyi gösterdiğini düşünmekteyiz. 48 saat sonraki mortaliteyi göstermede daha etkin olan parametrenin bulunmasında ROC analizi kullandık. ROC analizine göre CRP/Prealbumin oranının daha özgül ve daha yüksek tahmin edici olduğunu tespit ettik. Prealbuminin yarı ömrünün albümine göre daha kısa olmasının bu sonucun bulunmasında etkili olduğunu düşünmekteyiz. Bulgularımıza göre inflamatuvar sürecin büyüklüğüne bağlı olarak prealbumin düzeyleri; albümin seviyelerine göre daha hızlı düşmekte ve CRP/Prealbumin oranı daha hızlı şekilde artmaktadır.

Genel yoğun bakım hastalarının değerlendirilmesi ve iki ayrı oranın karşılaştırılması çalışmamızın güçlü yönleri iken çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması sınırlamalar olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Genel yoğun bakım hastalarının takibi sırasında CRP/Prealbumin oranının 13'ün üzerinde olması 48 saat içinde mortalite tahmininde kullanılabilir. CRP/Prealbumin oranının özgülük ve pozitif tahmin edici yüzdesinin daha yüksek olması sebebiyle mortalitenin öngörülmesinde CRP/Albümin oranına göre daha etkin olarak kullanılabilceği kanaatindeyiz. Gelecekte planlanacak çok merkezli ve daha geniş hasta sayılı çalışmalarla bu konudaki kanıt düzeyinin artırılabilceği düşüncesindeyiz.

Kaynaklar

1. Lobo SMA, Lobo FRM, Bota DP, et al. C-Reactive Protein Levels Correlate With Mortality and Organ Failure in Critically Ill Patients. *Chest* 2003 Jun;123(6):2043–9.
2. Devran Ö, Karakurt Z, Adıgüzel N, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip Respir Med* 2012;7(1):47.
3. Gülcher SS, Bruins NA, Kingma WP, Boerma EC. Elevated C-reactive protein levels at ICU discharge as a predictor of ICU outcome: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2016 Dec 13;6(1):5.
4. Domínguez de Villota E, Mosquera JM, Rubio JJ, et al. Association of a low serum albumin with infection and increased mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1980;7(1):19–22.
5. Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J. Albumin Level and Stroke. Potential Association Between Lower Albumin Level and Cardioembolic Aetiology. *Int J Neurosci* 2011 Jan 20;121(1):25–32.
6. Djoussé L, Rothman KJ, Cupples LA, Levy D, Ellison RC. Serum Albumin and Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2919–24.
7. Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Grønbaek M, Jensen G. Fibrinogen and Albumin Levels and Risk of Atrial Fibrillation in Men and Women (the Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol*. 2006 Jul;98(1):75–81.
8. de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):267–70.
9. Nouvenne A, Ticinesi A, Lauretani F, et al. The prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein and prealbumin for short-term mortality in acutely hospitalized multi-morbid elderly patients: A prospective cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2016 Apr;20(4):462–8.
10. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts 90-Day Mortality of Septic Patients. *Salluh JIF, editor. PLoS One*. 2013 Mar 12;8(3):e59321.
11. Garg T, Chen LY, Kim PH, Zhao PT, Herr HW, Donat SM. Preoperative serum albumin is associated with mortality and complications after radical cystectomy. *BJU Int*. 2014 Jun;113(6):918–23.
12. Bogdan A, Barbash IM, Segev A, et al. Albumin correlates with all-cause mortality in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Euro Intervention*. 2016 Oct 1;12(8):e1057–64.
13. Hannan JL, Radwany SM, Albanese T. In-hospital mortality in patients older than 60 years with very low albumin levels. *J Pain Symptom Manage*. 2012;
14. Vincent J-L, Dubois M-J, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? *Ann Surg*. 2003 Mar;237(3):319–34.
15. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001 Jun;20(3):271–3.
16. Felding P, Fex G. Cellular origin of prealbumin in therapy. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj*. 1982 Jun;716(3):446–9. Available from:
17. Smith FR, Goodman DS. The effects of diseases of the liver, thyroid, and kidneys on the transport of vitamin A in human plasma. *J Clin Invest*. 1971 Nov 1;50(11):2426–36.
18. Qian X, Samadani U, Porcella A, Costa RH. Decreased expression of hepatocyte nuclear factor 3 alpha during the acute phase response influences transthyretin gene transcription. *Mol Cell Biol*. 1995 Mar;15(3):1364–76.
19. Ballmer PE, Ochsenbein AF, Schütz-Hofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 1994 Jun;43(6):697–705.
20. Goldwasser P, Michel M-A, Collier J, et al. Prealbumin and Lipoprotein(a) in Hemodialysis: Relationships With Patient and Vascular Access Survival. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jul;22(1):215–25.
21. Mittman N, Avram MM, Oo KK, Chatopadhyay J. Serum prealbumin predicts survival in hemodialysis and peritoneal dialysis: 10 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis*. 2001 Dec;38(6):1358–64.
22. Bernstein L, Bachman TE, Meguid M, et al. Measurement of visceral protein status in assessing protein and energy malnutrition: Standard of care: Prealbumin in nutritional care consensus group. In: *Nutrition*. 1995. p. 169–71.
23. Toyama Y, Shimura T, Yasuda H, et al. Clinical Burden of C-Reactive Protein/Albumin Ratio Before Curative Surgery for Patients with Gastric Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Dec 1;36(12):6491–8.
24. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Iguchi A. Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: continuing importance of serum albumin. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Aug 25;18(4):307–11.
25. Xie Q, Zhou Y, Xu Z, et al. The ratio of CRP to prealbumin levels predict mortality in patients with hospital-acquired acute kidney injury. *BMC Nephrol*. 2011;12(1):30.