

Kadar Laktat Darah sebagai Faktor Risiko Mortalitas pada Sepsis Neonatorum

Nadya Leifina,¹ Tetty Yuniati,² Cissy B. Kartasasmita²

¹Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Daerah Leuwiliang Bogor

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Tolak ukur dini, *bedside*, dan parameter dapat tersedia di semua fasilitas kesehatan masih diperlukan untuk memantau perubahan metabolisme dan memperkirakan mortalitas pada sepsis neonatorum. Penelitian ini bertujuan mengetahui laktat darah sebagai faktor risiko mortalitas pada sepsis neonatorum. Penelitian berupa kohort prospektif dan dilakukan di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung periode September–November 2010 dengan subjek adalah sepsis neonatorum. Pemeriksaan laktat darah menggunakan alat *accutrend® lactate Plus* yang dilakukan pada awal diagnosis, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam pertama perawatan; kemudian dilakukan *follow-up* sampai penderita meninggal, pulang, atau hidup sampai usia 28 hari pascadiagnosis sepsis neonatorum. Data karakteristik subjek, gejala-gejala klinis, dan hasil pemeriksaan laboratorium dianalisis dengan univariat. Hasil analisis $p < 0,25$ dianalisis dengan regresi logistik. Nilai yang bermakna bersama dengan kadar laktat darah 12 jam dianalisis dengan *cox proportional hazard model*. Setelah dilakukan observasi terdapat 28 neonatus mengalami kematian dari 69 neonatus yang didiagnosis sepsis neonatorum. Berat badan lahir < 2.500 gram ($p=0,008$), usia kehamilan < 37 minggu ($p=0,006$), retraksi ($p=0,010$), dan waktu pengisian kapiler ≥ 3 detik ($p=0,042$) berhubungan dengan mortalitas. Hiperlaktatemia pada 12 jam meningkatkan risiko mortalitas tiga kali pada sepsis neonatorum (HR 3,062; IK 95%: 1,078–8,700). Kesimpulan penelitian ini adalah hiperlaktatemia 12 jam merupakan faktor risiko mortalitas pada sepsis neonatorum. [MKB. 2013;45(4):199–205]

Kata kunci: Faktor risiko, laktat, mortalitas, neonatal, sepsis

Blood Lactate Level as Mortality Risk Factor in Neonatal Sepsis

Abstract

Early, bedside, and readily available parameters to observe metabolic changes and predicted mortality in neonatal sepsis is still needed in every health facility. The aim of this study was to explore blood lactate as a possible mortality risk factor in neonatal sepsis. A prospective cohort study was held during the period of September–November 2010 involving newborns diagnosed as suffering from neonatal sepsis in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. Blood lactate was measured with *accutrend® lactate Plus* at admission and in 2, 24 and 48 hours of hospitalization. We performed univariate analysis on subject characteristics, clinical symptoms, and laboratory examination data. Results with $p < 0.25$ were re-analyzed using logistic regression. Significant results along with the 12 hour blood lactate level were analyzed using *cox proportional hazard model*. Based on the observation, of the 69 newborns included in this study, 28 died. Statistic analysis showed significant correlation between mortality and birth weight $< 2,500$ gram ($p=0.008$), gestational age < 37 weeks ($p=0.006$), retraction ($p=0.010$), and capillary refill time ≥ 3 seconds ($p=0.042$). Hyperlactatemia in 12 hours increased the risk for mortality in neonatal sepsis (HR 3.062, CI 95%: 1.078–8.700). It is concluded that hyperlactatemia in 12 hours is the risk factor for mortality in neonatal sepsis. [MKB. 2013;45(4):199–205]

Key words: Blood lactate, mortality, neonatal, risk factor, sepsis

Korespondensi: Nadya Leifina, dr., Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Rumah Sakit Umum Daerah Leuwiliang Bogor, *mobile* 081322250303, *email* nadya_leifina@yahoo.com

Pendahuluan

Angka kematian bayi (AKB) di seluruh dunia masih tinggi, banyak terjadi pada usia satu bulan pertama kehidupan (periode neonatus), yaitu 4 juta kematian per tahunnya dan hampir 99% berasal dari negara berkembang.¹ Penyebab kematian bayi di negara berkembang adalah penyakit infeksi (42%), asfiksia, trauma lahir (29%), kurang bulan dan berat lahir rendah (10%).² Angka kejadian sepsis di negara berkembang lebih tinggi (1,8–18/1.000 kelahiran) dibandingkan dengan negara maju (1–5/1.000 kelahiran).³ Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional 2007 melaporkan bahwa kematian neonatal dini (0–7 hari) sebesar 78,5% dari seluruh kematian neonatal, sebagian besar disebabkan karena gangguan pernapasan, prematuritas, dan juga sepsis. Kematian neonatal lanjut (8–28 hari) sebanyak 20% disebabkan oleh sepsis.⁴

Sepsis neonatorum adalah suatu kedaruratan dan untuk setiap keterlambatan penanganannya akan mengakibatkan kematian. Diagnosis dan pengobatan sepsis neonatorum semakin canggih dalam beberapa tahun terakhir, tetapi masih merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas neonatus yang paling utama. Gejala awalnya yang tidak spesifik sulit membedakan antara sepsis neonatorum dan penyakit lain pada neonatus, sehingga terapi antibiotik diberikan pada semua kasus tersangka sepsis.⁵ Kemajuan perawatan intensif neonatus di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) telah meningkatkan kelangsungan hidup serta menurunkan morbiditas, tetapi tidak semua fasilitas kesehatan memiliki NICU sehingga perlu dicari tolak ukur objektif yang dapat memantau perubahan metabolisme tubuh penderita dan dapat dilakukan di semua tempat perawatan.

Kadar laktat darah pada anak sepsis dapat digunakan dini untuk menentukan *outcome*.⁶⁻⁸ Pada sepsis neonatorum, tolak ukur yang digunakan untuk menentukan *outcome* kebanyakan berupa kumpulan beberapa gejala klinis dan laboratorium sehingga memerlukan klinisi berpengalaman dan fasilitas kesehatan yang lengkap.⁹⁻¹¹ Penelitian laktat darah pada neonatus umumnya dilakukan di NICU, menjalani *extracorporeal membrane oxygenation* (Ecmo), memiliki kelainan jantung bawaan, dan dilakukan pemeriksaan laboratorium lengkap.^{12,13} Penelitian pada anak dengan sepsis menunjukkan kadar laktat darah dapat digunakan sebagai prediktor awal mortalitas.⁸ Pemantauan hemodinamik dapat dilakukan dengan melihat perubahan gejala klinis dan hasil pemeriksaan laboratorium, tetapi memerlukan biaya mahal, tindakan invasif, dan fasilitas lengkap. Dengan demikian, sangat diperlukan tolak ukur lain yang cepat, murah, dapat dilakukan di mana saja, dan

bedside agar dapat menjadi pertimbangan dalam menentukan terapi, merujuk, serta etik konseling tentang keadaan klinis penderita. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan kadar laktat darah sebagai faktor risiko mortalitas pada sepsis neonatorum.

Metode

Penelitian dilaksanakan pada periode September–30 November 2010 secara kohort prospektif di Departemen Ilmu Kesehatan Anak RS Dr. Hasan Sadikin Bandung. Subjek adalah neonatus (≤ 28 hari) yang didiagnosis sebagai sepsis neonatorum tanpa kelainan fisis bawaan dan tidak mendapatkan cairan intravena sebelumnya. Untuk mendapat sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan jumlah sampel berdasarkan ukuran sampel untuk uji dua proporsi. Pemeriksaan awal subjek meliputi pemeriksaan fisis dan juga laboratorium standar untuk sepsis neonatorum dan kadar laktat darah. Pemeriksaan laktat darah menggunakan alat *accutrend® lactate Plus* yang dilakukan pada awal diagnosis, 12 jam, 24 jam, dan 48 jam pertama perawatan; kemudian dilakukan *follow-up* sampai penderita meninggal, pulang, atau hidup sampai usia 28 hari pascadiagnosis sepsis neonatorum. Apabila subjek pulang paksa sebelum usia 28 hari akan dihubungi kembali saat berusia 28 hari melalui telepon atau kunjungan rumah. Data karakteristik subjek, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan laboratorium dilakukan analisis univariat. Hasil analisis $p < 0,25$ dilakukan analisis regresi logistik. Nilai yang bermakna akan dianalisis bersamaan dengan kadar laktat 12 jam menggunakan *cox proportional hazard model*. Data dianalisis menggunakan *statistical product and service solutions* (SPSS) versi 16.0.

Hasil

Selama waktu penelitian terdapat 69 bayi sepsis neonatorum yang memenuhi kriteria inklusi, 22 bayi hidup sampai dengan usia 28 hari (32%), 18 (26%) meninggal ≤ 28 hari, dan 29 (42%) bayi pulang paksa. Penelusuran dilakukan pada penderita pulang paksa, 10 bayi meninggal usia ≤ 28 hari, 5 bayi bertahan hidup > 28 hari, dan 14 bayi tidak dapat diikuti (*lost to follow-up*). Dengan demikian, jumlah subjek yang meninggal sebanyak 28 orang dan yang bertahan hidup 27 orang. Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian, sedangkan gejala klinis awal dan hasil laboratorium dapat dilihat pada Tabel 2 dan Tabel 3.

Berat badan lahir < 2.500 gram (berat badan

Tabel 1 Karakteristik dan Subjek Penelitian berdasarkan Neonatus yang Meninggal dan Hidup

Karakteristik Subjek	Meninggal (n=28)	Hidup (n=27)	Kemaknaan
Jenis kelamin			
Laki-laki	20	18	0,702*
Perempuan	8	9	
Usia datang (hari)			
≤ 7	27	22	0,088**
> 7	1	5	
Kesesuaian masa kehamilan			
KMK	5	2	0,515*
SMK	22	24	
BMK	1	0	
APGAR 5 menit			
< 7	11	9	0,948*
≥ 7	7	6	
Berat badan lahir (gram)			
< 2.500	24	13	0,008*
≥ 2.500	4	12	
Usia kehamilan (minggu)			
< 37	22	11	0,006**
≥ 37	6	15	
Cara persalinan			
Per vaginam	19	22	0,246*
Operasi	9	5	
Penyakit ibu			
Tidak ada	20	23	0,217*
Ada	8	4	
Penyulit persalinan			
Ada	15	11	0,341*
Tidak ada	13	16	
Tempat persalinan			
Luar RSHS	11	13	0,508*
RSHS	17	14	

Keterangan: KMK (kecil masa kehamilan), SMK (sesuai masa kehamilan), BMK (besar masa kehamilan). Analisis menggunakan: uji chi-kuadrat (*), Uji Fisher-eksak (**)

lahir rendah) dan usia kehamilan <37 minggu (prematuritas) merupakan karakteristik subjek yang mempunyai hubungan bermakna dengan mortalitas pada sepsis neonatorum berturut-turut $p=0,008$ dan $p=0,006$ (Tabel 1). Gejala klinis yang berhubungan dengan mortalitas pada sepsis neonatorum tampak pada Tabel 2. Munculnya retraksi ($p=0,010$) dan waktu pengisian kapiler

≥ 3 detik ($p=0,042$) merupakan gejala klinis awal yang memiliki hubungan bermakna dengan mortalitas pada sepsis neonatorum.

Hasil pemeriksaan laboratorium awal pada penelitian ini tidak memiliki hubungan bermakna dengan mortalitas pada sepsis neonatorum (Tabel 3).

Tabel 4 menunjukkan kadar laktat darah yang

Tabel 2 Gejala Klinis Awal yang Berhubungan dengan Sepsis Neonatorum

Gejala Klinis	Meninggal (n=28)	Hidup (n=27)	Kemaknaan
Kesadaran			
Tidak sadar	28	27	0,702*
Sadar	0	0	
<i>Feeding intolerance</i>			
Ya	28	27	0,088**
Tidak	0	0	
Suhu awal (⁰ C) (rata-rata±SB)	36,171±1,4882	36,911±1,5328	0,051*
Frekuensi napas/menit			
≥ 60x	22	19	0,485**
< 60x	6	8	
Retraksi			
Ya	28	21	0,010**
Tidak	0	6	
Frekuensi jantung/menit			
≥ 160x	2	0	0,255***
< 160x	26	27	
Kejang			
Ya	1	1	0,745***
Tidak	27	26	
Waktu pengisian kapiler (detik)			
≥ 3	8	2	0,042**
< 3	20	25	

Keterangan: SB (simpang baku). Analisis menggunakan Uji Mann-Whitney (*), chi-kuadrat (**), Fisher-eksak (***)

dibagi menjadi hiperlaktatemia dan normal, serta dikelompokkan atas hidup dan meninggal.

Hasil bermakna diperoleh pada penghitungan regresi logistik berdasarkan $p < 0,25$ pada analisis univariat karakteristik subjek, gejala klinis awal, dan laboratorium awal adalah usia kehamilan ($p=0,033$), waktu pengisian kapiler ($0,041$), dan jenis persalinan ($p=0,050$). Faktor-faktor yang bermakna tersebut kemudian dianalisis dengan kadar laktat darah 12 jam mempergunakan *cox proportional hazard model* dan hasilnya tampak pada Tabel 5.

Pembahasan

Pada penelitian ini setelah dilakukan analisis *cox proportional hazard model* terhadap faktor-faktor risiko mortalitas lain yang bermakna dengan regresi logistik dan diperoleh hiperlaktatemia 12 jam sebagai faktor risiko mortalitas pada sepsis

neonatorum sebesar 3 kali dibandingkan dengan kadar laktat darah normal.

Penelitian yang dilakukan oleh Jansen dkk.¹⁴ memperlihatkan bahwa kadar laktat darah yang menurun dalam 24 jam selama perawatan di ICU akan memperbaiki *outcome* pada penderita sepsis, tetapi tidak pada penyakit dengan perdarahan atau kondisi yang berhubungan dengan keadaan transpor oksigen rendah. Keadaan ini mungkin disebabkan karena sesudah 24 jam telah banyak tindakan yang dilakukan sehingga memperbaiki *outcome*.

Kadar laktat dalam darah yang tinggi (hiperlaktatemia) pada sepsis terjadi melalui mekanisme yang berbeda bila dibandingkan dengan syok septik. Pada sepsis, hiperlaktatemia disebabkan terutama oleh karena hipermetabolisme, sedangkan pada syok septik selain disebabkan hipermetabolisme juga karena hipoksia jaringan.^{14,15} Hiperlaktatemia pada sepsis terjadi karena beberapa hal, seperti peningkatan produksi sel leukosit dan fagosit,

Tabel 3 Penilaian Laboratorium Awal yang Berhubungan dengan Sepsis Neonatorum

Laboratorium Awal	Meninggal (n=28)	Hidup (n=27)	Kemaknaan
Leukosit (/mm ³)			
< 5.000	0	3	0,053*
5.000–34.000	27	23	
>34.000	0	1	
Trombosit (/mm ³)			
< 100.000	21	25	0,125**
≥ 100.000	6	2	
Neutrofil (%)			
≤ 10	27	27	
> 10	0	0	
Rasio IT			
≤ 0,2	27	27	
> 0,2	0	0	
GDS (mg/dL) (Rata-rata±SB)	86,22±66,047	110,12±115,524	0,362***
CRP (mg/L) (Rata-rata±SB)	25,343±33,2974	56,810±70,0335	0,858****
Kultur darah			
Positif	9	9	0,813*
Negatif	13	15	

Keterangan: analisis menggunakan chi-kuadrat (*), Fisher-eksak (**), t tidak berpasangan (***), Mann-Whitney (****)

peningkatan produksi laktat di paru, peningkatan produksi laktat di daerah splanknik oleh karena disoksia, juga terjadi gangguan aktivitas piruvat dehidrogenase, penurunan klirens radikal oksigen bebas hepar, trauma hepar, gangguan multiorgan yang memproduksi laktat, peningkatan aktivitas fosfofruktokinase, dan penghambatan respirasi mitokondria. Berbeda dengan yang terjadi pada hiperlaktatemia yang disebabkan oleh karena syok septik, yaitu perfusi jaringan yang jelek, klirens laktat yang dilaksanakan hepar terhambat karena hipoksia splanknik dan juga asidosis, peningkatan sekresi katekolamin, juga penggunaan vasopresor seperti epinefrin dan norepinefrin.¹⁵

Cheung dan Finer¹³ membandingkan hasil pemeriksaan serial laktat plasma pada 66 neonatus yang memerlukan Ecmo saat pertama kali datang dan berturut-turut setiap 12 jam. Kadar laktat plasma pada awal datang meningkat bermakna pada kelompok meninggal (17,1±4,1 mmol/L) dengan kadar puncak (20,6±4,8 mmol/L) dan 12 jam setelah memulai Ecmo (16,0±4,3 mmol/L). Selain itu, pada kelompok yang meninggal kadar laktat plasma 12 jam pasca-Ecmo tetap meningkat, sedangkan pada kelompok yang hidup mengalami penurunan kadar laktat plasma yang bermakna. Hasil serupa diperoleh pada penelitian

Charpie dkk.¹² yang melakukan pemeriksaan serial laktat darah pada 46 neonatus pascaoperasi kelainan jantung bawaan setiap 3 sampai 6 jam pada hari pertama dan berturut-turut tiap 6 sampai 12 jam pada 2 (dua) hari berikutnya. Terdapat perbedaan bermakna kadar laktat darah pada pengambilan pertama kali kelompok yang meninggal (9,4±3,8 mmol/L) bila dibandingkan dengan kelompok yang hidup (5,6±2,1 mmol/L). Penelitian yang dilakukan oleh Duke dkk.⁸ dengan menggunakan uji regresi logistik berupa pengambilan laktat darah pada 37 anak dengan diagnosis sepsis yang dilakukan pada 12 jam, 24 jam, dan 48 jam dari awal diagnosis. Hasilnya pada pengambilan 12 jam dan 24 jam memiliki hubungan bermakna dengan kejadian kematian, tetapi tidak pada pengambilan 48 jam. Deshpande dan Platt¹⁶ melakukan penelitian pada 75 neonatus yang dipasang ventilator dengan total 278 kali pemeriksaan secara serial laktat darah, baik yang menggunakan darah arteri dan kapiler keduanya memperlihatkan hubungan peningkatan kadar laktat darah dengan kematian. Pada kelompok dengan kadar laktat tertinggi >2,5 mmol/L antara subjek yang hidup dan yang meninggal masing-masing memiliki hubungan yang bermakna. Penelitian yang telah dilakukan Hartherill dkk.¹⁷

Tabel 4 Perbedaan Kadar Laktat Darah berdasarkan Kelompok Hiperlaktatemia dengan Kelompok Kadar Laktat Normal

Kadar Laktat Darah (mmol/L) (%)	Meninggal (n=28)	Hidup (n=27)	Kemaknaan
Laktat awal (n=55)			
≤ 3	6	6	0,943
> 3	22	21	
Laktat 12 jam (n=50)			
≤ 3	10	5	0,055
> 3	13	22	
Laktat 24 jam (n=45)			
≤ 3	7	11	0,712
> 3	12	15	
Laktat 48 jam (n=42)			
≤ 3	7	13	0,491
> 3	10	12	
Kultur darah			
Positif	9	9	0,813*
Negatif	13	15	

Keterangan: analisis berdasarkan uji chi-kuadrat, p bermakna bila <0,05

menemukan kadar laktat darah ketika penderita masuk rumah sakit >4,5 mmol/L, berhubungan dengan mortalitas yang meningkat.

Semakin kecil usia kehamilan maka kematian akan semakin tinggi, terutama pada kelompok usia kehamilan <37 minggu (Tabel 1). Keadaan ini serupa dengan hasil penelitian oleh beberapa peneliti lain yang dilakukan di beberapa negara, baik negara maju ataupun berkembang bahwa terdapat hubungan signifikan antara kematian dan prematuritas.^{9,18} Dinyatakan bahwa prematuritas merupakan faktor yang berhubungan dengan infeksi dan insidensi dapat meningkat 3–10 kali dibandingkan dengan neonatus usia kehamilan normal. Beberapa hal yang mungkin menjadi penyebabnya yaitu:¹⁸ (1) infeksi saluran genital ibu sebagai penyebab utama persalinan prematur,

(2) frekuensi infeksi intraamnion berbanding terbalik dengan usia kehamilan, (3) neonatus prematur mempunyai respons imun yang belum matang, dan juga (4) neonatus prematur sering memerlukan pemasangan akses vena yang lebih lama, intubasi endotrakea, atau prosedur invasif lainnya yang menjadi tempat masuknya kuman atau gangguan mekanisme pertahanan tubuhnya, baik mekanis maupun imunologis.

Kelompok yang meninggal memiliki gejala klinis waktu pengisian kapiler ≥3 detik sebanyak 8/28 orang (Tabel 2) yang memiliki hubungan bermakna. Hasil ini serupa dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Jumah dan Hassan.⁹ Pemanjangan waktu pengisian kapiler neonatus biasanya merupakan bagian dari syok septik berupa gejala penurunan perfusi jaringan sehingga

Tabel 5 Prediktor Mortalitas pada Sepsis Neonatorum

Faktor Risiko	HR	95% IK		Kemaknaan
		Lower	Upper	
Usia kehamilan	2,475	1,060	5,778	0,039
Waktu pengisian kapiler	0,323	0,121	0,864	0,024
Jenis persalinan	0,312	0,103	0,941	0,039
Laktat 12 jam	3,062	1,078	8,700	0,036

Keterangan: HR (*Hazard ratio*)

memerlukan terapi cairan dan inotropik.¹⁹

Persalinan per vaginam pada penelitian ini memiliki hubungan bermakna dengan kematian. Sebelumnya telah dinyatakan bahwa infeksi saluran genital ibu merupakan penyebab utama terjadi persalinan prematur¹⁸ dan pada beberapa penelitian lainnya yang dilakukan di beberapa negara baik negara maju maupun berkembang terdapat hubungan bermakna kematian dengan prematuritas.^{9,18} Pada penelitian ini lebih banyak neonatus prematur. Kelemahan penelitian ini yaitu tidak dilakukan pembagian sepsis berdasarkan derajat keparahannya dan tidak dilakukan analisis gas darah yang dapat menentukan hipoksemia jaringan.

Simpulan, hiperlaktatemia 12 jam merupakan faktor risiko mortalitas pada sepsis neonatorum dan terdapat hubungan mortalitas dengan berat badan lahir rendah (<2.500 gram), prematuritas (usia kehamilan <37 minggu), retraksi, dan waktu pengisian kapiler ≥ 3 detik.

Daftar Pustaka

1. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries a review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S3–9.
2. Meeting report. Explore simplified antimicrobial regimens for the treatment of neonatal sepsis. WHO, Geneva 30th September-1st October 2002.
3. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am.* 2004;51:939–59.
4. Departemen Kesehatan RI. Laporan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Nasional. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2008.
5. Thaver D, Zaidi AKM. Burden of neonatal infections in developing countries. A review of evidence from community-based studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:S3–9.
6. Koliski A, Cat I, Giraldo DJ, Cat ML. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr.* 2005;81(4):287–92.
7. Sanz CG, Lucas MR, Cid LH, Escibano DV, Cantarenro GG. Prognostic value of the pediatric index of mortality (PIM) score and lactate values in critically ill children. *An Esp Pediatr.* 2002;57(5):394–400.
8. Duke TD, Butt W, South M. Predictors of mortality and multi organ failure in children with sepsis. *Intensive Care Med.* 1997;23(6):684–92.
9. Jumah DS, Hassan MK. Predictors of mortality outcome in neonatal sepsis. *MJBU.* 2007;25(1):11–8.
10. Kadivar M, Sagheb S, Bavafa F, Moghadam L, Eshrati B. Neonatal mortality risk assessment in a neonatal intensive care unit (NICU). *Iran J Ped.* 2007;17(4):325–31.
11. Mia RA, Etika R, Harianto A, Indarso F, Sylviati MD. The use of score for neonatal acute physiology perinatal extension II (SNAPPE II) in predicting neonatal outcome in neonatal intensive care unit. *Pediatr Indones.* 2006;45:241–5.
12. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS, Mosca RS, Bove EL, Kulik TJ. Serial blood lactate measurements predict early outcome after neonatal repair or palliation for complex congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:73–80.
13. Cheung PY, Finer NN. Use of plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr.* 1994;125:763–8.
14. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Lima AP, van den Hoven B, Rommes JH, dkk. Prognostic value of blood lactate levels: does the clinical diagnosis at admission matter? *J Trauma.* 2009;66(2):377–85.
15. Agrawal S, Sachdev A, Gupta D, Chugh K. Role of lactate in critically ill children. *Indian J Crit Care Med.* 2004;8(3):173–81.
16. Deshpande SA, Platt MPW. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Arch Dis Child.* 1997;76:F15–20.
17. Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactatemia in critically ill children. *Intensive Care Med.* 2000;26:314–8.
18. Stoll BJ. Infections of the neonatal infants. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson textbook of pediatrics.* Edisi ke-17. Philadelphia: WB Saunders Co; 2007. hlm. 623–40.
19. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:S45–9.