



# Analisis Gas Darah dan Laktat Darah Tali Pusat sebagai Parameter Metabolik pada Asfiksia Perinatal

**Fitri Parinda Sitanggang, Bugis Mardina Lubis, Yazid Dimiyati, Guslihan Dasa Tjipta, Beby Syofiani, Pertin Sianturi, Syamsidah Lubis, Fera Wahyuni**

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

## ABSTRAK

Asfiksia masih merupakan salah satu penyebab utama kematian neonatus setiap tahunnya. Penilaian skor Apgar dapat memberikan informasi vitalitas neonatus, namun memiliki beberapa keterbatasan. Asfiksia perinatal dapat muncul dari berbagai risiko intrapartum dan postpartum yang mengakibatkan terhentinya pertukaran gas pada fetus. Metabolisme anaerob akan menyebabkan akumulasi laktat dan penurunan pH. Analisis asam-basa dan laktat darah tali pusat dapat memberikan penilaian objektif terhadap status metabolik neonatus.

**Kata kunci:** Asfiksia perinatal, laktat.

## ABSTRACT

Asphyxia still remains the major cause of neonatal death every year. Apgar score provides information on neonatal vitality but has several limitations. Perinatal asphyxia can arise from variety of intrapartum and postpartum risks which result in cessation of gas exchange. Anaerobic metabolism will cause lactate accumulation and pH decrease. Analysis of acid-base and lactate in cord blood can provide an objective assessment of neonate's metabolic status. **Fitri Parinda Sitanggang, Bugis Mardina Lubis, Yazid Dimiyati, Guslihan Dasa Tjipta, Beby Syofiani, Pertin Sianturi, Syamsidah Lubis, Fera Wahyuni.** Blood Gas and Lactate Cord Blood Analysis as a Metabolic Parameter in Perinatal Asphyxia

**Keywords:** Lactate, perinatal asphyxia.

## PENDAHULUAN

Asfiksia perinatal dapat muncul dari berbagai masalah intrapartum dan postpartum di antaranya anemia maternal berat, hipertensi, trauma lahir, atau gangguan sirkulasi tali pusat saat persalinan yang mengakibatkan terhentinya pertukaran gas pada fetus.<sup>1</sup> Asfiksia masih merupakan masalah dunia yang menjadi penyebab hampir 1,2 juta kematian neonatus per tahunnya.<sup>2</sup> Asfiksia terjadi pada 20 per 1000 bayi cukup bulan lahir hidup dan 2-3 di antaranya akan mengalami ensefalopati ikutan.<sup>2</sup> Bayi yang bertahan akan mengalami berbagai masalah kesehatan seperti kerusakan otak dengan manifestasi *cerebral palsy*, kerusakan saluran pernapasan, gangguan kardiovaskuler, gangguan fungsi ginjal dan lainnya.<sup>1,2</sup>

Dugaan asfiksia fetus dapat dikonfirmasi dengan pengukuran metabolik saat lahir seperti pH yang rendah dan *base excess* (BE) yang jauh berkurang pada darah arteri tali pusat.<sup>3</sup> Dalam situasi anaerob, metabolisme

glukosa menghasilkan laktat dan ion hidrogen sebagai produk akhir.<sup>4</sup> Analisis asam-basa dan laktat pada darah tali pusat dapat memberikan penilaian objektif terhadap status metabolik neonatus.<sup>4</sup>

### Sirkulasi Fetus<sup>5</sup>

Dimulai dari plasenta, darah teroksigenasi dari cabang-cabang arteri uterina maternal mengalir bebas ke dalam plasenta. Oksigen ditransfer melalui gradien konsentrasi dari plasenta ke dalam pembuluh darah di antara villi multipel yang berada pada plasenta sisi fetus. Villi ini mengandung kapiler yang menyatu dan membentuk vena umbilikal. Darah vena umbilikal memiliki saturasi oksigen 70%-80%, yang merupakan saturasi oksigen tertinggi pada sirkulasi fetus.

Plasenta memberi oksigen dan nutrisi untuk fetus melalui vena umbilikal. Walaupun kebanyakan darah dari duktus venosus diarahkan melalui foramen ovale ke atrium kiri (LA), vena cava superior dan inferior, namun

darah lebih banyak memasuki atrium kanan. Aliran darah dari ventrikel kanan diarahkan melalui duktus arteriosus ke aorta desending dan darah dari ventrikel mensuplai darah ke otak, arteri koroner, dan tubuh bagian atas. Aliran darah pulmoner intrauterin terbatas karena resistensi vaskuler paru yang tinggi dan adanya pirau dari kanan ke kiri melalui foramen ovale dan duktus arteriosus.<sup>5</sup>

Darah vena umbilikal memiliki saturasi oksigen tertinggi (70%-80%,  $PO_2 = 32-35$  torr) dibandingkan sirkulasi fetal lainnya. Aliran darah yang lebih banyak dari pirau duktus venosus ke dalam atrium kiri, dan miskinnya oksigenasi darah vena cava inferior dan superior (40-45%, estimasi  $PO_2 = 12-14$  torr) yang lebih banyak masuk ke dalam atrium kanan, menyebabkan jantung bagian kiri akan memiliki saturasi oksigen sedikit lebih tinggi dibandingkan jantung bagian kanan, akibatnya *output* ventrikel kiri ke otak, arteri koroner dan bagian atas tubuh memiliki saturasi oksigen lebih tinggi dibandingkan ke



bagian bawah tubuh.<sup>5</sup>

**ASFIKSI PERINATAL**

**Definisi**

Asfiksia perinatal didefinisikan sebagai tidak terpenuhinya oksigenasi selama masa perinatal, akibat gangguan pada masa perinatal yang berhubungan dengan ketersediaan darah teroksigenasi terhadap fetus.<sup>6</sup> Gangguan pertukaran gas dapat terjadi sebelum, selama, dan setelah persalinan. Asfiksia juga dapat terjadi pada

awal masa neonatus jika bayi tidak dapat mempertahankan pertukaran darahnya sendiri tanpa plasenta.<sup>7</sup>

**Prevalensi**

Insidens asfiksia perinatal adalah 1-6 per 1000 kelahiran hidup cukup bulan dan menjadi penyebab kematian neonatus ketiga tertinggi (23%) setelah kelahiran prematur (28%), dan infeksi berat (26%).<sup>8</sup> Penelitian di Brazil menunjukkan bahwa untuk setiap 1000 kelahiran hidup bayi berat lahir rendah, 30-40

bayi meninggal akibat asfiksia pada minggu pertama kelahiran.<sup>9</sup>

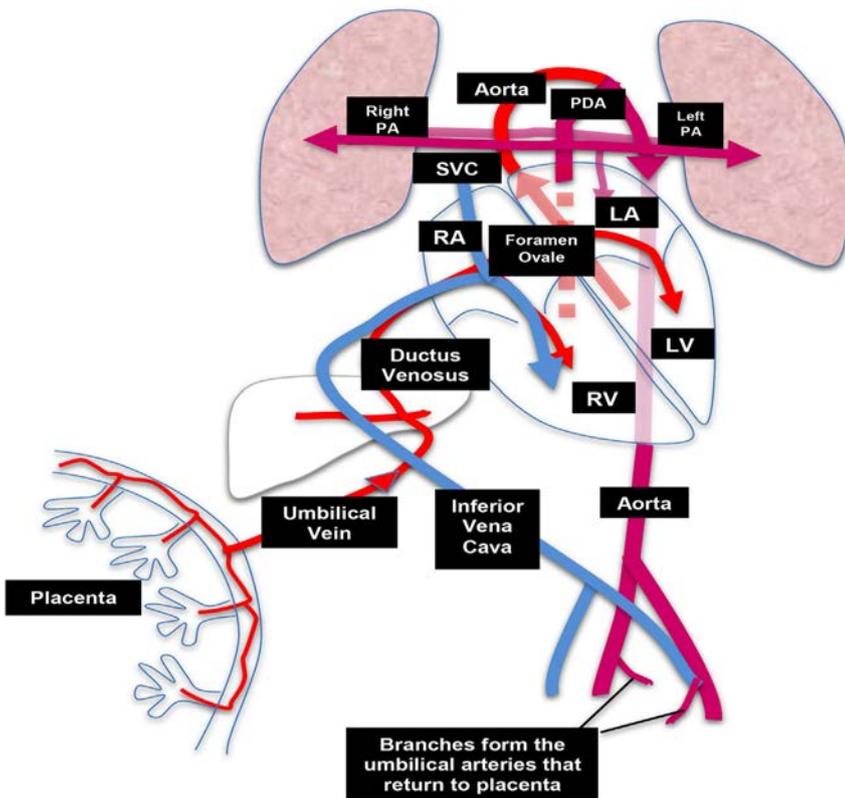
**Etiologi**

Selama masa fetus dan masa persalinan, gangguan aliran darah plasenta merupakan penyebab asfiksia yang paling sering. Penyakit ibu seperti diabetes, hipertensi, atau pre-eklampsia dapat mengubah vaskularisasi plasenta dan menurunkan aliran darah. Faktor plasenta seperti *abruptio*, perdarahan fetomaternal, atau inflamasi juga dapat mengganggu aliran darah. Faktor-faktor lain yang berhubungan dengan neonatus juga dapat menyebabkan asfiksia seperti kelainan kongenital jalan napas yang dapat menghalangi pertukaran gas yang adekuat pada paru.<sup>7</sup>

Pre-eklampsia dan diabetes merupakan dua kondisi yang paling sering menyebabkan hipoksia fetus.<sup>10</sup> Pre-eklampsia menyebabkan aliran darah dari uterus ke plasenta rendah dan intermiten karena perubahan lumen arteri spiral. Perfusi yang fluktuatif menyebabkan iskemi dan mencetuskan stres oksidatif. Mekanisme hipoksia pada kehamilan dengan diabetes belum jelas. Namun, data epidemiologi melaporkan bahwa kejadian lahir mati dan kematian neonatus dini banyak pada kehamilan dengan diabetes.<sup>10</sup>

**Patofisiologi<sup>11</sup>**

Perubahan sirkulasi paling penting setelah bayi lahir terjadi karena putusannya hubungan plasenta dari sirkulasi sistemik, dan paru yang mulai berkembang. Penurunan tahanan paru terjadi akibat ekspansi mekanik paru, peningkatan saturasi oksigen arteri pulmonalis dan tekanan oksigen alveolar. Dengan penurunan tahanan arteri pulmonalis, aliran darah pulmonal meningkat. Lapisan medial arteri pulmonalis perifer berangsur-angsur menipis, dan pada usia bayi 10-14 hari tahanan arteri pulmonalis sudah seperti kondisi orang dewasa. Pada keadaan hipoksemia, penurunan tekanan arteri pulmonalis terjadi lebih lambat. Pengaruh hipoksia fisiologis yang terjadi dalam menit-menit pertama pasca-lahir terhadap tekanan darah sistemik agaknya tidak bermakna, namun asfiksia berat yang berlangsung lama dapat mengakibatkan perubahan tekanan sistemik, termasuk renjatan kardiogenik yang sulit diatasi. Oleh karena itu, pada bayi asfiksia resusitasi yang adekuat harus dilakukan dengan cepat.<sup>11</sup>



Gambar 1. Sirkulasi fetus<sup>5</sup>

Tabel 1. Penyebab asfiksia perinatal<sup>7</sup>

Maternal	Plasenta/Tali Pusat	Neonatal
Diabetes melitus	Abruptio plasenta	Kelainan saluran napas
Hipertensi	Perdarahan fetomaternal	Gangguan neurologis
Pre-eklampsia	Penekanan tali pusat	Penyakit kardiopulmoner berat
Hipotensi/syok	Infeksi/inflamasi	Gangguan sirkulasi berat (hilangnya darah)
Ruptur uterin	Insersi tali pusat velamentosa	Infeksi
Anemia berat		Efek obat – obatan
Infeksi		

Tabel 2. Nilai asam-basa pada fetus sehat cukup bulan, neonatus setelah lahir dan pada orang dewasa<sup>12</sup>

	Vena Umbilikal sebelum Lahir	Arteri Tali Pusat setelah Lahir	Vena Umbilikal setelah Lahir	Arteri Dewasa
pH	> 7,38	7,27 (7,09-7,38)	7,35 (7,21-7,46)	7,36-7,44
pCO2 (mmHg)	< 42	53,3 (38,3-75,2)	37,4 (26,6-51,1)	33,8-42,4
BE	< 3	2,2 (-1,8-8,1)	3,5 (-0,4-8,7)	-3,0-3,0
pO2 (mmHg)	> 22	15,8 (5,3-30,8)	25,2 (12,4-35,2)	72-100,8



**Pertukaran Gas Maternal-Fetal**

Fisiologi pertukaran gas pada fetus ditandai dengan beberapa mekanisme adaptif yang memfasilitasi transfer gas antara sirkulasi maternal dan fetus, dan yang mendukung fungsi pertumbuhan pada lingkungan miskin oksigen. Difusi oksigen bergantung pada  $PO_2$ , konsentrasi hemoglobin (Hb), tipe Hb, saturasi oksigen, dan aliran darah. Hiperventilasi yang diinduksi progesteron selama masa kehamilan mengurangi  $PCO_2$  maternal, dan hal ini dapat mempertahankan gradien negatif pada membran plasenta, yang memfasilitasi transfer  $CO_2$  (karbondioksida) dari fetus ke ibu. Konsentrasi  $PO_2$  lebih tinggi pada sirkulasi maternal dibandingkan sirkulasi fetus, yang memfasilitasi transfer oksigen dari ibu ke fetus melalui difusi pada membran plasenta (Tabel 2).<sup>12</sup>

Berkurangnya pertukaran gas oksigen dan karbondioksida melalui plasenta merupakan masalah penting pada asfiksia perinatal. Saat permintaan oksigen fetus melebihi kemampuan aliran oksigen plasenta, sel akan berusaha memenuhi kebutuhan energi dengan metabolisme anaerob. Metabolisme anaerob akan menyebabkan akumulasi laktat dan penurunan pH.<sup>7,12</sup>

Karbondioksida yang dihasilkan fetus ditransportasi dalam darah dalam 3 bentuk:<sup>12</sup>

1. Di dalam sel darah merah sebagai bikarbonat
2. Di dalam hemoglobin sebagai karbamat
3. Sebagai gas terlarut.

Gas  $CO_2$  berdifusi lebih cepat, sekitar 20 kali lebih cepat daripada oksigen. Oleh karena itu, transfer  $CO_2$  lebih bergantung pada aliran darah. Gas  $CO_2$  berpindah dari konsentrasi yang lebih tinggi di fetus ke ibu dan dieliminasi di paru ibu.<sup>7</sup> Dua fenomena menarik, yaitu efek Bohr dan Haldane membantu pertukaran gas di plasenta. Efek Bohr mengacu pada peningkatan transfer oksigen yang dipengaruhi oleh pH dan  $PCO_2$ . Saat darah ibu menerima  $CO_2$  dan menjadi lebih asam, kurva disosiasi oksigen-hemoglobin akan bergeser ke kanan. Hal ini akan menurunkan afinitas oksigen. Di saat yang sama fetus kehilangan  $CO_2$  dan menjadi lebih alkalis, menggeser kurva ke kiri dan merangsang ambilan oksigen.<sup>12</sup> Efek Haldane mengacu pada proses transpor  $CO_2$  oleh Hb dipengaruhi oksigen. Ikatan oksigen ke dalam hemoglobin meningkatkan  $CO_2$  tidak

berikatan pada fetus, sehingga lebih banyak  $CO_2$  fetus berada di plasenta untuk ditranspor ke dalam sirkulasi maternal. Analoginya, jika hemoglobin mengalami deoksigenasi, maka lebih banyak jumlah  $CO_2$  yang dapat berikatan, yang dapat membantu sirkulasi ibu dalam pembuangan  $CO_2$ .<sup>12</sup>

Karbondioksida cepat berdifusi melalui plasenta dan diekskresi oleh paru ibu. Perubahan pH fetus akibat akumulasi karbondioksida dapat terjadi dan berubah cepat. Asam non karbonat berdifusi lambat melalui plasenta ke dalam sirkulasi maternal. Asam nonkarbonik utama, yaitu asam laktat, berakumulasi akibat hilangnya oksigen dan glikolisis anaerobik.<sup>7,12</sup>

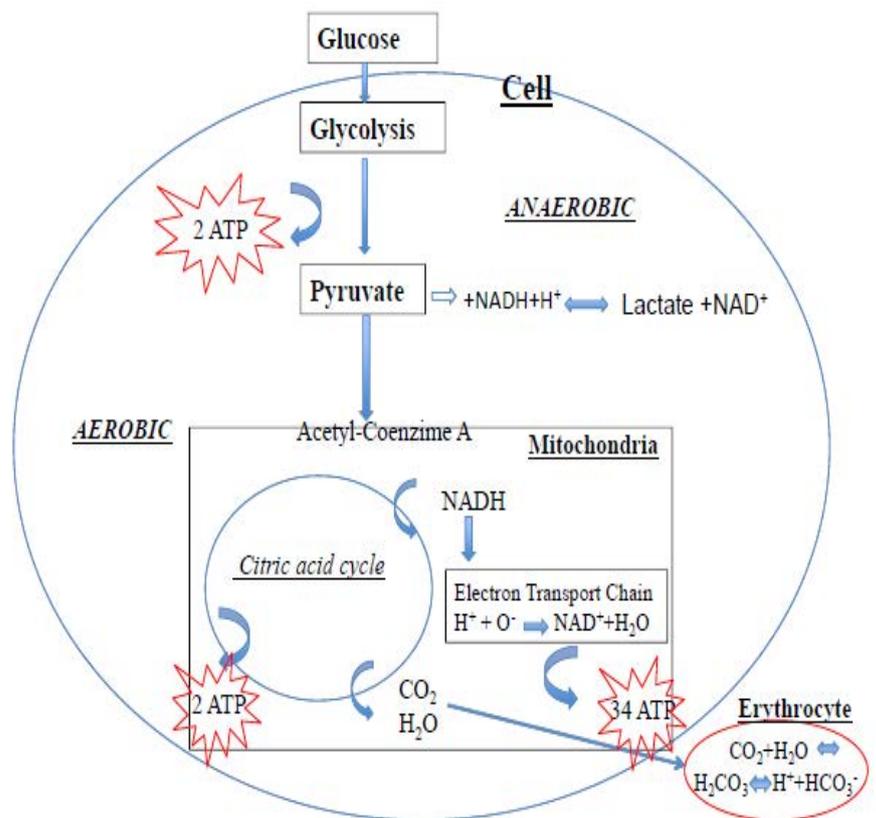
**Perubahan Metabolik Darah Tali Pusat pada Asfiksia Perinatal**

Asfiksia dapat menyebabkan hipoksia progresif, hiperkarbia, dan asidosis.<sup>7</sup> Sebelum lahir, pH arteri fetus mendekati 7,35, dan  $PaO_2$  normal fetus adalah 20-30 mmHg. Selama persalinan pH fisiologis menurun, dan kedua jenis asidosis dapat terjadi.<sup>13</sup> Asidosis respiratori ditandai dengan penurunan pH dan

peningkatan  $PCO_2$  darah; dapat didiagnosis dengan adanya peningkatan  $PCO_2$  darah arteri umbilikal, yaitu  $\geq 75$  mmHg.<sup>13</sup>

Penurunan lebih jauh kadar oksigen darah fetus yang berulang dan lama dapat menyebabkan hipoksia yang dapat meningkatkan produksi laktat di dalam darah akibat glikolisis anaerob yang dapat didiagnosis dari peningkatan BE (berat jika  $>12$  mmol/L) dan laktat (berat jika  $>10$  mmol/L) darah arteri umbilikal.<sup>13</sup> Akumulasi asam laktat dapat mempengaruhi sistem *buffer*, yang dapat menyebabkan kegagalan pompa Na-K yang bergantung ATP dan mengganggu pertukaran ion pada membran sel, yang dapat mencetuskan kaskade yang berakibat kerusakan dan kematian sel.<sup>12,14</sup>

Asidosis bayi baru lahir merefleksikan lingkungan fetus sebelum lahir dan secara umum didefinisikan sebagai pH umbilikal rendah, atau BE umbilikal tinggi.<sup>15</sup> Analisis gas darah tali pusat bertujuan untuk menilai tingkat stres pada bayi selama persalinan, untuk mendeteksi asfiksia dan dapat menambah informasi objektif skor APGAR



Gambar 2. Ilustrasi sederhana terjadinya glikolisis dalam sel pada kondisi aerob dan anaerob.<sup>12</sup>



sehubungan dengan kondisi neonatus. Identifikasi dini gangguan intrauterin penting karena berhubungan dengan luaran perkembangan neonatus.<sup>16</sup>

Glukosa yang merupakan sumber energi utama sel terbentuk melalui induksi glikogenolisis hati melalui stimulasi sistem simpatis selama masa hipoksia. Hokegard, dkk. menemukan adanya kesetaraan antara jumlah glikogen yang tersedia dan fungsi kardiovaskuler fetal selama hipoksia.<sup>16</sup>

Penilaian asidosis saat lahir memerlukan metode yang efektif, namun tidak mahal yang dapat diimplementasikan. Pengukuran paling umum adalah pH dan BE tali pusat. Selain itu, dapat dilakukan pengukuran laktat.<sup>15</sup> Penelitian Sabina, dkk. pada 466 neonatus yang mengalami asidemia menunjukkan bahwa pH, BE, dan laktat memiliki kemampuan prediktif yang sama terhadap luaran neonatus yang mengalami asidemia. Laktat arteri umbilikal dapat menggantikan BE sebagai ukuran komponen metabolik pada neonatus yang mengalami asidemia.<sup>17</sup>

Pengukuran pH tali pusat saat lahir secara umum dapat dipertimbangkan sebagai referensi standar pengukuran asidosis perinatal.<sup>17</sup> Sebuah analisis menunjukkan bahwa pH arteri tali pusat rendah berhubungan dengan luaran neonatus.<sup>4</sup> Malin, dkk. dalam sebuah *systematic review* menyebutkan bahwa hampir setengah juta bayi baru lahir yang memiliki pH arteri tali pusat rendah berhubungan dengan kesakitan neonatus dalam jangka panjang atau pendek.<sup>15</sup>

### Efek Asfiksia pada Organ

Hipoksia perinatal dapat berakibat kerusakan multiorgan dengan komplikasi paling berat berupa kerusakan pada sistem saraf pusat, sistem kardiovaskuler, dan ginjal. Otak fetus yang sedang berkembang sangat bergantung pada aliran darah. Tingkat keparahan, intensitas, dan saat terjadinya asfiksia menentukan beratnya kerusakan organ yang dapat terjadi. Karenanya strategi pengobatan harus dikembangkan untuk mengurangi

kerusakan otak setelah asfiksia.<sup>18</sup>

Kelainan akibat hipoksia dapat timbul pada stadium akut dan dapat pula terlihat beberapa waktu setelah hipoksia berlangsung.<sup>19</sup> Pada keadaan hipoksia akut akan terjadi redistribusi aliran darah, sehingga organ vital seperti otak, jantung, dan kelenjar adrenal akan mendapatkan aliran yang lebih banyak dibandingkan organ lain seperti kulit, jaringan muskuloskeletal, serta organ-organ rongga abdomen dan rongga toraks lainnya seperti paru, hati, ginjal, dan traktus gastrointestinal.<sup>19</sup>

### Otak

Luaran klinis utama pada neonatus asfiksia berat adalah kerusakan otak yang dikenal dengan *hypoxic ischemic encephalopathy* (HIE). Keparahannya bervariasi dan dapat dikategorikan dalam tiga tingkatan dengan metode Sarnat, dengan memperhatikan kontrol neuromuskuler, fungsi otonom, tingkat kesadaran, adanya kejang, dan rekaman elektrokardiografi.<sup>2</sup> Untuk bayi yang bertahan dari asfiksia perinatal dan HIE pada periode neonatal, kejadian kerusakan neurologis jangka panjang seperti disabilitas mental dan fisik, kejang, dan *cerebral palsy* (CP) tergolong tinggi.<sup>2</sup> Penelitian Jonsson, dkk. di Swedia menemukan bahwa 60% kasus ensefalopati berhubungan dengan asfiksia ringan hingga berat. Gambaran pola kardiokografi abnormal pada saat masuk berhubungan dengan luaran neonatal yang lebih buruk.<sup>20</sup> Penelitian di Inggris menunjukkan bahwa indeks metabolik tali pusat saat lahir dapat memprediksi luaran pada usia 3 tahun, namun tidak lebih baik dari pemeriksaan EEG dan metode Sarnat.<sup>21</sup>

### Jantung

Respons fisiologis terhadap asfiksia melibatkan redistribusi *cardiac output* untuk mempertahankan perfusi organ vital, termasuk otak, kelenjar adrenal, dan jantung. Walaupun aliran darah ke jantung adalah prioritas saat terjadi hipoksia, penelitian klinis ataupun subklinis telah melaporkan adanya defisit fungsi jantung setelah terjadinya asfiksia.<sup>2</sup> Penelitian pada 30 neonatus cukup bulan yang mengalami asfiksia menunjukkan

adanya peningkatan dispersi gelombang P yang berkorelasi dengan beratnya asfiksia, namun tidak berkorelasi dengan angka kematian jangka pendek, aritmia, dan nilai troponin I.<sup>22</sup>

### Ginjal

*Acute kidney injury* (AKI) adalah sindrom yang ditandai dengan hilangnya fungsi sekretori ginjal dalam waktu singkat yang dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan ginjal untuk menyaring darah, mempertahankan volume darah, elektrolit, dan keseimbangan asam basa. AKI biasanya disebabkan oleh faktor eksternal ginjal. Pada neonatus, dapat disebabkan oleh kelahiran prematur, sepsis, malformasi kongenital pada jantung, dan asfiksia.<sup>23,24</sup> Telah lama diketahui bahwa AKI merupakan akibat dari asfiksia perinatal, yang disebabkan oleh beralihnya darah untuk mempertahankan perfusi ke dalam organ penting seperti otak, jantung, dan kelenjar adrenal selama episode hipoksia, mengakibatkan turunnya aliran darah ke ginjal. Sel-sel parenkim ginjal juga memiliki kemampuan terbatas dalam respirasi anaerobik dan sangat rentan mengalami kerusakan akibat reperfusi. Diperkirakan 50-72% neonatus yang mengalami asfiksia dengan APGAR skor menit ke-5  $\leq 6$  akan menunjukkan tanda gangguan ginjal.<sup>2</sup> Penelitian prospektif Mammen, dkk. pada 126 pasien yang didiagnosis AKI pada masa neonatus menemukan bahwa 10,3% pasien mengalami CKD 1-3 tahun setelah AKI yang ditentukan dengan adanya albuminuria dan penurunan GFR/*glomerular filtration rate* ( $\leq 60$  mL/menit/1,73m<sup>3</sup>).<sup>25</sup>

### RINGKASAN

Asfiksia masih merupakan masalah dunia yang menjadi penyebab kesakitan dan kematian neonatus. Identifikasi dini neonatus yang mengalami asfiksia penting karena berhubungan dengan luaran perkembangan neonatus. Pengukuran pH, BE, dan laktat darah tali pusat dapat digunakan untuk menilai asidosis saat lahir dan efektif yang dapat diimplementasikan untuk menilai asfiksia perinatal.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Denihan NM, Boylan GB, Murray DM. Metabolomic profiling in perinatal asphyxia: A promising new field. *Biomed Res Int.* 2015;1-7
2. Larosa DA, Ellery SJ, Walker DW, Dickinson H. Understanding the full spectrum of organ injury following intrapartum asphyxia. *Front Pediatr.* 2017;5:16



3. Butruille L, Jonckheere JD, Flocteil M, Garabedian C, Houfflin-Debarge V, Storme L, et al. Parasympathetic tone variations according to umbilical cord pH at birth: A computerized fetal heart rate variability analysis. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1197-202.
4. Allanson ER, Pattinson RC, Nathan EA, Dickinson JE. The introduction of umbilical cord lactate measurement and associated neonatal outcomes in a South African tertiary hospital labor ward. *J Matern-Fetal Neo M*. 2018;31(10):1272-8.
5. Morton SU, Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):395-407.
6. Reinke SN, Walsh BH, Boylan GB, Sykes BD, Kenny LC, Murray DM, et al. 1H NMR derived metabolomic profile of neonatal asphyxia in umbilical cord serum: Implications for hypoxic ischemic encephalopathy. *J Proteome Res*. 2013;12:4230-9
7. Rainaldi MA, Perlman JM. Pathophysiology of birth asphyxia. Article in Press. *Clin Perinatol*. 2016;4(3):409-22.
8. Antonucci R, Porcella A, Pilloni MD. Perinatal asphyxia in the term newborn. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2014;3(2):1-11
9. Almeida MFB, Moreira LMO, Santos RMV, Kawasaki MD, Anchieta LM, Guinsburg R. Early neonatal deaths with perinatal asphyxia in very low birth weight Brazilian infants. *J Perinatol*. 2015;35(11):954-7.
10. Cuevas IT, Llorca AP, Illana AS, Ramiro AN, Kuligowski J, Pericas CC, et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol*. 2017;(12):674-81
11. Roebiono PS, Rahajoe AU, Sastroasmoro S. Embriogenesis kardiovaskuler dan sirkulasi janin. In: Sastroasmoro S, Madiyono B, eds. *Buku ajar kardiologi anak*. Jakarta: BP IDAI; 2014 .p. 165-72
12. Yli BM, Kjellmer I. Pathophysiology of foetal oxygenation and cell damage during labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;30:9-21.
13. Garabedian C, Jonckheere JD, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Debarge VH. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(2):113-7
14. Tuuli MG, Stout MJ, Shanks A, Odibo AO, Macones G, Cahill AG. Umbilical cord arterial lactate compared with pH for predicting neonatal morbidity at term. *Obstet Gynaecol*. 2014;124(4):756-61
15. Allanson ER, White CRH, Tuncalp O, Dickinson JE. Umbilical lactate as a measure of acidosis and predictor of neonatal risk: A systematic review. *BJOG*. 2017;124(4):584-94.
16. Skiold B, Petersson G, Ahilberg M, Stephansson O, Johansson S. Population-based reference curve for umbilical cord arterial pH in infants born at 28 to 42 weeks. *J Perinatol*. 2016;(00):1-6.
17. Gamboa SM, Mancho JP, Rodríguez MR, Sada JR, Mateo SC. pH, base deficit or lactate. Which is better for predicting neonatal morbidity? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(19):2367-71.
18. Fiala M, Baumert M, Surmiak P, Walencka Z, Sadowska P. Umbilical markers of perinatal hypoxia. *Ginekol Pol*. 2016;(87):200-4.
19. Guyton AC, Hall JE. *Buku ajar fisiologi kedokteran edisi ke-11*. Jakarta: EGC; 2008 .p. 307-400.
20. Jonsson M, Agren J, Norde'n-Lindeberg S, Ohlin A, Hanson U. Neonatal encephalopathy and the association to asphyxia in labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(6):667.e1-8.
21. Ahearne CE, Denihan NM, Walsh BH, Reinke SN, Kenny LC, Boylan GB, et al. Early cord metabolite index and outcome in perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Neonatology*. 2016;110:296-302
22. Amoozgar H, Barekati M, Farhani N, Pishva N. Effect of birth asphyxia on P wave dispersion. *Indian J Pediatr*. 2014;81(3):238-42.
23. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66
24. Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;41(3):487-502.
25. Mammen C, Al Abbas A, Skippen P, Nadel H, Levine D, Collet JP. Long-term risk of ckd in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:523-30