

## 어린 영아의 중증 세균성 감염 진단에 젖산 측정의 효용성

김진혁<sup>1</sup> · 이동욱<sup>1</sup> · 문형준<sup>1</sup> · 김도의<sup>1</sup> · 이현정<sup>1</sup> · 정동길<sup>1</sup> · 조성필<sup>1</sup> · 김현준<sup>1</sup> · 이정원<sup>2</sup> · 최재형<sup>2</sup>

<sup>1</sup>순천향대학교 천안병원 응급의학과, <sup>2</sup>건국대학교 충주병원 응급의학과

### Utility of lactate measurement in the diagnosis of serious bacterial infection in young infants

Jin Hyeok Kim<sup>1</sup>, Dong Wook Lee<sup>1</sup>, Hyung Jun Moon<sup>1</sup>, Do Eui Kim<sup>1</sup>, Hyun Jung Lee<sup>1</sup>,  
Dong Kil Jeong<sup>1</sup>, Sung Pill Jo<sup>1</sup>, Hyun Joon Kim<sup>1</sup>, Jung Won Lee<sup>2</sup>, Jae Hyung Choi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Emergency Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan,

<sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Konkuk University Chungju Hospital, Chungju, Korea

**Objective:** Serious bacterial infection (SBI) is a common disease among infants, and it is associated with high morbidity and mortality. Making the diagnosis of SBI is challenging and measurement of various biomarkers is useful. This study examined the utility of lactate at an emergency department for diagnosing SBI patients.

**Methods:** This was a retrospective, observational study of febrile infants less than 90 days old presenting to the emergency department of a tertiary hospital between September 2014 and August 2017. The demographic and laboratory data was collected through a chart review.

**Results:** Laboratory tests such as the white blood cell count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, and lactate showed significant differences on the Student-T test and the Mann Whitney-U test. Multivariate logistic regression test was done using the variables with significant differences. CRP (P=0.037; odds ratio, 1.01), procalcitonin (P=0.011; odds ratio, 1.02) and lactate (P=0.001; odds ratio, 2.38) shows significant correlation.

**Conclusion:** For febrile infants at the emergency department, the measurement of lactate is expected to be a useful tool to diagnose serious bacterial infection.

**Keywords:** Infection; Lactic acid; Biomarker

## 서 론

생후 3개월 미만의 영아의 경우 면역력이 약해 중증 세균성 감염(serious bacterial infection, SBI)의 위험성이 높아지며, 이는 패혈증의 발생률을 높인다.<sup>1</sup> SBI는 패혈증, 균혈증, 요로감염, 세균성 뇌수막염, 급성골수염을 포함하며,<sup>2</sup> 패혈증은 전통적으로 혈액이나 뇌척수액과 같은 무균상태의 체액에서 병원체가 동정됐을 때로 정의되었지만 최

근에는 염증성 시토카인에 의한 전신성 염증성 반응 증후군에 의한 임상적 특성을 더해 정의된다.<sup>3</sup> 해당 지역의 사회경제적 수준에 따라 사망률이 달라지지만 여전히 열이나 생후 90일 미만 영아의 가장 큰 사망원인으로, 조기 출산을 한 저체중아의 경우 더욱 높아지며 평균적으로 23.4%의 사망률을 나타낸다.<sup>4,5</sup> 빠른 진단과 치료가 이루어지지 않으면 그 위험성은 더욱 높아진다.<sup>3</sup>

혈액 배양검사는 패혈증을 포함한 영아의 SBI 진단에 표준이 된다.<sup>6</sup> 이외에도 소변검사와 뇌척수액 검사가 필요하

책임저자: 이 동 욱

충청남도 천안시 동남구 순천향 6길 31

순천향대학교 천안병원 응급의학과

Tel: 041-570-2119, Fax: 041-592-3806, E-mail: yisfm83@gmail.com

접수일: 2019년 7월 22일, 1차 교정일: 2019년 9월 14일, 게재승인일: 2019년 10월 15일

## Capsule Summary

### What is already known in the previous study

Biomarkers such as C-reactive protein and procalcitonin are effective in diagnosing serious bacterial infection. But there have been no reports about the utility of lactate measurement in the emergency department.

### What is new in the current study

Lactate measurement is useful in diagnosing serious bacterial infection in the emergency department.

며 특히 일부 병원체는 뇌척수액에서만 발견되는 경우가 38%에 이른다는 보고가 있어, 증상이 있는 영아의 경우 요추천자가 시행되어야 한다.<sup>6,7</sup> 하지만 혈액배양이나 요추천자를 통한 뇌척수액 검사는 검체 채취의 어려움, 또는 균혈증의 정도가 낮을 경우 민감도가 낮아져 진단이 늦어질 위험성이 있다.<sup>8,9</sup> 이외의 일반적인 검사로 백혈구수가 측정되지만 나이에 따라 기준치가 달라지며 낮은 양성예측치를 가지는 단점이 있다.<sup>10,11</sup>

이런 단점들을 보완하고자 여러 생물학적 표지자들에 대한 연구가 이루어졌으며 SBI의 진단에 도움이 된다고 알려졌다.<sup>12,13</sup> C 반응성 단백, 프로칼시토닌, 혈청 아밀로이드 A, 리포다당질 결합 단백질, 락토페린, 합토글로불린, 피브로넥틴등에 대한 연구가 활발하게 이루어졌고 높은 민감도와 특이도를 가진다.<sup>14</sup> 하지만 일부 검사들은 접근성이 낮

은 단점이 있어 임상적으로 쉽게 적용하기 어렵다.

젯산은 1964년 Border와 Weil에 의해 쇼크환자의 사망률을 예측하는 데에 도움이 된다고 보고가 된 이후 많은 연구들이 이루어져 왔다.<sup>15</sup> 패혈증, 화상, 심근경색, 심정지후 증후군, 중증외상에서 병의 중등도와 연관이 있음이 밝혀졌으며, 신생아 중환자실 환자와 소아 외상에서 중등도의 판정에 도움이 됨이 밝혀졌다.<sup>16-20</sup> 신생아 패혈증과 관련하여 중환자실에 입원한 환자를 대상으로 젯산이 중등도와 관련이 있음을 밝힌 연구가 있었으나 SBI의 진단에 도움을 주는지 연구한 바는 없다.<sup>21</sup> 이에 저자들은 젯산의 측정이 SBI의 진단에 도움을 주는지 알아보고 기존의 생물학적 표지자들과 비교해 보았다.

## 방 법

본 연구는 2014년 9월부터 2017년 8월까지 연간 30,000명이 내원하는 소아응급의료센터에서 후향적으로 의무기록 확인을 통해 이루어졌다. 생후 90일 미만의 발열을 주소로 내원한 환자 중 응급의료센터 내에서 젯산을 측정된 자를 대상으로 하였다. 24시간 안에 사망한 환자나 젯산을 측정하지 않은 환자는 제외하였다. 조산아나 저체중아는 패혈증을 포함한 SBI의 위험성을 높인다고 밝혀져 있어 선택적 편견을 줄이고자 대상에서 제외되었다. 진단적 검사와 함께 대증적인 치료와 경험적 항생제 치료가 이루어졌다.

환자의 나이, 성별, 발열의 원인을 포함한 인구학적 정보와 응급실 내원 시의 활력징후, 실험실 검사 결과를 수집하

**Table 1.** Patient characteristics and laboratory tests results

	SBI (n=28)	Non-SBI (n=863)	P-value
Age (day) <sup>a)</sup>	55.28 (44.25-66.00)	63.48 (51.00-78.00)	0.008
Male sex	15 (53.6)	519 (60.1)	0.485
Fever (°C) <sup>a)</sup>	38.88 (38.40-39.17)	38.66 (38.30-39.00)	0.011
Fever duration (hr)			
<24	25 (89.3)	710 (82.3)	0.539
>24	2 (7.1)	101 (11.7)	0.458
>48	1 (3.6)	52 (6.0)	0.589
Pulse rate (/min)	138.25 ± 35.37	141.83 ± 35.60	0.408
Respiratory rate (/min)	44.78 ± 7.99	46.33 ± 8.81	0.358
White blood cell count (/mm <sup>3</sup> ) <sup>a)</sup>	12,315.12 (8,170.00-15,660)	9,592.14 (6,252.50-12,810.00)	0.013
C-reactive protein (mg/L)	25.96 ± 43.89	15.70 ± 20.69	0.014
Procalcitonin (ng/mL)	6.36 ± 16.69	0.68 ± 3.20	<0.001
Aspartate aminotransferase (IU/L) <sup>a)</sup>	34.60 (26.25-42.75)	45.22 (27.00-45.00)	0.125
Alanine aminotransferase (IU/L) <sup>a)</sup>	24.96 (16.00-30.25)	36.80 (19.00-36.00)	0.055
Lactate (mmol/L) <sup>a)</sup>	3.91 (3.20-4.47)	2.51 (1.8-3.1)	<0.001

Values are presented as mean ± standard deviation or quartiles.

SBI, serious bacterial infection.

<sup>a)</sup> Analyzed with Mann-Whitney U test.

였다. 소아청소년과 전문의 1인, 응급의학과 전문의 1인에 의해 자료가 수집되었다. 혈액이나 뇌척수액, 소변 또는 관절액 배양검사서 병원체가 동정된 경우 SBI라고 정의하였으며 바이러스성 뇌수막염은 SBI에서 제외하였다.<sup>2</sup>

SBI군과 non-SBI군으로 나누어 각 변수에 대한 통계학적 분석을 시행했다. 연속 변수는 정규성 검정 후 Student's t-test와 Mann-Whitney test를 시행하고 명목 변수는 카이제곱검정과 Fisher exact test를 통해 분석했다. 유의했던 변수로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행했고 이 중 다시 유의했던 변수만으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행했다. P값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 결과로 보았고 SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 통계 분석을 시행했다.

## 결 과

연구대상 기간동안 소아응급의료센터로 내원한 90일 이하의 발열 환자는 922명이었으며, 이 중 20명은 조산아 또는 저체중아로, 11명은 젖산을 측정하지 않아 제외되었다. 891명의 대상 환자 중 SBI로 진단된 환자는 28명 (3.14%)였다. 나이는 SBI군과 non-SBI군이 각각 55.28일과 63.48일이었으며 P값은 0.008로 유의한 차이를 보였다. 성별이나 심박수, 호흡수, 발열 기간은 두 군 사이에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). SBI의 원인으로는 요로감염과 신우신염이 14명 (50.0%), 뇌수막염이 9

**Table 2.** Cause of serious bacterial infection

Cause of SBI	No. (%)
Urinary tract infection and acute pyelonephritis	14 (50.0)
Meningitis	9 (32.1)
Bacteremia	3 (10.8)
Osteomyelitis	2 (7.1)

SBI, serious bacterial infection.

명 (32.1%), 균혈증이 3명 (10.8%), 골수염이 2명 (7.1%)였다(Table 2).

나이와 체온이  $P=0.008$ ,  $P=0.011$ 로 유의한 차이를 보였고, 실험실 결과 중 백혈구수와 C 반응성 단백, 프로칼시토닌과 젖산이 각각  $P=0.008$ ,  $P=0.014$ ,  $P<0.001$ ,  $P<0.001$ 로 두 군 사이에서 유의한 차이를 보였다. 해당 변수를 대상으로 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행했고 모두 유의한 상관관계를 나타내는 것으로 나타나 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행했다. 다변량 로지스틱 회귀분석 결과 C 반응성 단백(odds ratio, 1.01;  $P=0.037$ ), 프로칼시토닌(odds ratio, 1.02;  $P=0.011$ )과 젖산이(odds ratio, 2.38;  $P=0.001$ ) SBI의 진단과 유의한 상관관계를 보였다(Table 3).

## 고 찰

본 연구에서는 기존에 흔히 쓰이는 생물학적 표지자와 함께 젖산이 신생아 패혈증의 진단에 도움을 주는 것이 밝혀졌다. C 반응성 단백질과 프로칼시토닌은 다변량 회귀분석에서 젖산에 비해 상대적으로 낮은 우도비를 보였지만 본 연구에서 패혈증 환자의 수가 매우 적었으므로 본 연구의 결과만을 통해 젖산이 기존의 생물학적 표지자보다 우수하다고 판단하긴 힘들다.

90일 미만의 영아 발열 환자 중 SBI 환자를 감별해내기 위해 Philadelphia criteria를 비롯한 몇 가지 도구들이 사용되어 왔지만 침습적인 요추천자를 시행해야 하는 단점이 있다.<sup>22-24</sup> 이에 비하여 SBI의 감별을 위한 생물학적 표지자에 대한 연구가 광범위하게 이루어져 기존의 예측 도구들의 유용성은 떨어지고 있다.<sup>12</sup> 전통적으로 혈액, 뇌척수액, 관절액, 소변 등에서 병원체를 배양하기 위한 검사들이 시행되어 왔고 최근 matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight를 통해 혈액 내 병원체의 빠른 인지를 통한 표적 항생제 치료가 가능하게 됐다.<sup>25</sup> 또한 다중 중합연쇄반응을 통해 흔한 원인 균주를 수시간 내에 인지할 수 있게 돼 혈액 및 뇌척수액 배양검사서 쓰이고 있

**Table 3.** Univariable and multivariable analysis: association between parameters and serious bacterial infection

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age	0.97 (0.95-0.99)	0.010	0.98 (0.95-1.01)	0.140
Fever	2.30 (1.15-4.58)	0.017	2.05 (0.91-4.66)	0.085
White blood cell counts	1.00 (1.00-1.00)	0.009	1.00 (1.00-1.00)	0.203
C-reactive protein	1.01 (1.00-1.02)	0.018	1.01 (0.99-1.03)	0.037
Procalcitonin	1.08 (1.04-1.12)	0.001	1.02 (0.98-1.07)	0.011
actate	2.21 (1.69-2.88)	0.001	2.38 (1.75-3.24)	0.001

CI, confidence interval.

다.<sup>26,27</sup> 하지만 여전히 배양검사 이외의 생물학적 표지자가 SBI의 인지에 도움을 주고 있다.

C 반응성 단백질은 가장 흔하게 쓰이는 생물학적 표지자로 민감도 67.1%, 특이도 94.8%로 높게 나타났고 연속적인 측정이 항생제 치료의 종료시점을 정하는 데에 도움을 준다고 하였다.<sup>28,29</sup> 염증 반응 시 6-8시간 동안 빠르게 상승하며 24-48시간 후 최대치로 측정된다.<sup>30</sup> 프로칼시토닌은 칼시토닌의 전구체로써 전신염증반응증후군에 대한 혈관의 반응과 연관된다. 전신염증 반응 이후 2-3시간 이후 증가하기 시작하여 24시간에 최대치로 측정된다.<sup>31</sup> 민감도 94.1%, 특이도 88.4%로 우수한 선별검사이지만 신생아 흡인이나 저산소증, 뇌내출혈에서도 증가를 보여 주의가 필요하다.<sup>32,33</sup>

젖산농도가 상승된다면 거의 모든 중증 환자에서 나쁜 예후의 지표가 된다.<sup>34</sup> 젖산은 거의 모든 조직대사에서 발생하며 특히 근육에서 많이 생산된다.<sup>35,36</sup> 산소 공급의 저하가 일어난 경우 수 분 내에 젖산농도가 올라가 저산소증의 비특이적인 지표로 볼 수 있으나 호기성 환경에서도 카테콜아민에 의한 해당과정에서 젖산농도가 상승되며 대표적인 경우가 패혈증을 포함한 중증 감염이다.<sup>37,38</sup> 신생아 중환자실에 입원한 영아 패혈증 및 저체중아의 예후 예측에 젖산의 측정이 도움이 된다는 연구가 있었고,<sup>21,39</sup> 응급실에서 18세 이하의 소아환자를 대상으로 전신성 염증성 반응 증후군의 진단에 젖산의 측정이 도움이 됨을 밝힌 바 있다.<sup>40</sup> 하지만 응급실에서 영아만을 대상으로 젖산의 효용성을 연구한 바는 없었다.

이번 연구에서는 젖산농도가 C 반응성 단백질이나 프로칼시토닌에 비해 SBI와 높은 상관관계를 보인다고 나타났다. 이는 발열 24시간 이내의 환자가 891명 중 735명으로 82.5%의 높은 비율을 보이는 대상군의 특성 때문인 것으로 보인다. 젖산이 수분내에 상승하는 것에 비해 C 반응성 단백질과 프로칼시토닌은 24시간 이후 최대치를 보이며, 어린 영아 환자군의 특성상 증상 이후 빠르게 응급실로 내원하여 상대적으로 낮은 상관관계를 보이게 된 것으로 추정된다.<sup>30,31,37</sup> 발열 24시간 이내의 환자에서의 SBI 감별에 있어서 젖산의 유용성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

이번 연구에서는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째로, 단일 기관에서 조사한 연구로 대상군의 수가 적은 점을 들 수 있다. 특히 SBI로 진단된 수가 적어 본 연구의 결과 해석에 주의를 요한다. 하지만 이전에 신생아 패혈증에서 젖산에 대해 연구한 Jia 등<sup>21</sup>의 연구에 비해 많은 대상을 통해 이루어진 연구이며 앞으로 다기관 연구를 통해 보완할 수 있을 것이다. 둘째, 후향적 관찰 연구로 데이터를 수집하기 때문에 오류의 여지가 있다. 젖산의 측정이 이루어지지 않은 환자는 제외하였으나 상대적으로 경증의 환자에게서 측정을 하지 않았을 수 있으며 이는 선택 편견의 가능성을 높인다. 이는 추후 전향적 연구를 통해, 보다 세밀한 연구 계획을

수립하여 보완할 수 있을 것으로 보인다.

어린 영아 발열 환자에 있어서 SBI는 빠른 진단과 치료를 요하는 질환으로 기존의 예측 도구와 병행해 배양검사만으로는 진단이 늦어질 우려가 있다. 이에 본 연구에서는 젖산 측정이 SBI의 진단에 도움을 주는지 알아보았고 이전에 쓰이던 생물학적 표지자와 함께 SBI군과 non-SBI군 사이에서 유의한 차이가 있음을 밝혔다. 90일 미만의 영아 발열 환자에게 젖산의 측정은 SBI의 진단에 도움을 줄 것이라 기대되며 이에 대한 추가적인 연구를 요한다.

## ORCID

Jin Hyeok Kim (<https://orcid.org/0000-0003-0855-9047>)  
 Dong Wook Lee (<https://orcid.org/0000-0002-9243-920X>)  
 Hyung Jun Moon (<https://orcid.org/0000-0001-9985-8100>)  
 Do Eui Kim (<https://orcid.org/0000-0001-5499-6315>)  
 Hyun Jung Lee (<https://orcid.org/0000-0001-7768-7697>)  
 Dong Kil Jeong (<https://orcid.org/0000-0002-8062-1274>)  
 Sung Pill Jo (<https://orcid.org/0000-0002-8772-9325>)  
 Hyun Joon Kim (<https://orcid.org/0000-0001-8198-8740>)  
 Jae Hyung Choi (<https://orcid.org/0000-0002-4105-2574>)

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

- Huppler AR, Eickhoff JC, Wald ER. Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature. *Pediatrics* 2010;125:228-33.
- Ashkenazi-Hoffnung L, Livni G, Amir J, Bilavsky E. Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants aged 90 days or younger: the traditional combination of ampicillin and gentamicin is still appropriate. *Scand J Infect Dis* 2011; 43:489-94.
- Shane AL, Sanchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770-80.
- Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2013;10:e1001502.
- Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* 2014;5:170-8.

6. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:21-47.
7. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1181-6.
8. Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge. *Clin Chem* 2004;50:279-87.
9. Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens. *J Pediatr* 1996;129:275-8.
10. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:242-5.
11. Manroe BL, Weinberg AG, Rosenfeld CR, Browne R. The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells. *J Pediatr* 1979;95:89-98.
12. Hu L, Shi Q, Shi M, Liu R, Wang C. Diagnostic Value of PCT and CRP for detecting serious bacterial infections in patients with fever of unknown origin: a systematic review and meta-analysis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017;25:e61-9.
13. Pammi M, Flores A, Leeftang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011;128:e973-85.
14. Chauhan N, Tiwari S, Jain U. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: an overview. *Microb Pathog* 2017;107:234-42.
15. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964;143:1457-9.
16. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584-8.
17. Donnino MW, Miller J, Goyal N, et al. Effective lactate clearance is associated with improved outcome in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation* 2007;75:229-34.
18. Jeng JC, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns* 2002;28:161-6.
19. Lawton L, Crouch R, Voegeli D. Is lactate an effective clinical marker of outcome for children with major trauma?: A literature review. *Int Emerg Nurs* 2016;28:39-45.
20. Lee SW, Hong YS, Park DW, et al. Lactic acidosis not hyperlactatemia as a predictor of in hospital mortality in septic emergency patients. *Emerg Med J* 2008;25:659-65.
21. Jia Y, Wang Y, Yu X. Relationship between blood lactic acid, blood procalcitonin, C-reactive protein and neonatal sepsis and corresponding prognostic significance in sick children. *Exp Ther Med* 2017;14:2189-93.
22. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993;329:1437-41.
23. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120:22-7.
24. Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al. Febrile infants at low risk for serious bacterial infection: an appraisal of the Rochester criteria and implications for management. Febrile Infant Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1994;94:390-6.
25. Faron ML, Buchan BW, Ledebor NA. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for use with positive blood cultures: methodology, performance, and optimization. *J Clin Microbiol* 2017;55:3328-38.
26. Arora HS, Asmar BI, Salimnia H, Agarwal P, Chawla S, Abdel-Haq N. Enhanced identification of group B Streptococcus and Escherichia coli in young infants with meningitis using the biofire filmarray meningitis/encephalitis panel. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:685-7.
27. Salimnia H, Fairfax MR, Lephart PR, et al. Evaluation of the FilmArray blood culture identification panel: results of a multicenter controlled trial. *J Clin Microbiol* 2016;54:687-98.
28. Kawamura M, Nishida H. The usefulness of serial C-reactive protein measurement in managing neonatal infection. *Acta Paediatr* 1995;84:10-3.
29. Pourcyrus M, Bada HS, Korones SB, Baselski V, Wong SP. Significance of serial C-reactive protein responses in neonatal infection and other disorders. *Pediatrics* 1993;92:431-5.
30. Young B, Gleeson M, Cripps AW. C-reactive protein: a critical review. *Pathology* 1991;23:118-24.
31. Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34:263-73.
32. Chiesa C, Panero A, Rossi N, et al. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *Clin Infect Dis* 1998;26:664-72.
33. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, McLean AS. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
34. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis: current treatments and future directions. *Am J Kidney Dis* 2016;68:473-82.
35. Consoli A, Nurjhan N, Reilly JJ Jr, Bier DM, Gerich JE. Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E677-84.
36. van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol (Oxf)* 2010;199:499-508.
37. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, et al. Glucose metabo-

- lism and catecholamines. Crit Care Med 2007;35(9 Suppl): S508-18.
38. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: is it time for “individualized goal-directed hemodynamic therapy” and for specifically targeting the microcirculation? Shock 2015; 43:522-9.
39. Tuten A, Dincer E, Topcuoglu S, et al. Serum lactate levels and perfusion index: are these prognostic factors on mortality and morbidity in very low-birth weight infants? J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:1092-5.
40. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. Acad Emerg Med 2012;19:1276-80.