

Hubungan Laktat dengan *Outcome* pada Pasien Sakit Kritis yang Mengalami Asidosis Metabolik

Donaliazarti¹, Valzon, M²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab

E-mail : donaliazarti@gmail.com

²Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Abdurrab

E-mail : may.valzon@univrab.ac.id

Abstrak

Pendahuluan: Salah satu gangguan asam basa paling sering di ruang rawat intensif adalah asidosis metabolik dan menjadi indikator *outcome* pada pasien yang sakit kritis. Penyebab asidosis metabolik bervariasi antara lain keton, urat, fosfat, dan sulfat; tetapi peningkatan laktat diperkirakan menjadi penyebab umum asidosis metabolik. **Tujuan:** untuk mengetahui hubungan antara kadar laktat dengan *outcome* pada pasien sakit kritis yang mengalami asidosis metabolik. **Metode:** Penelitian ini dilakukan pada bulan April sampai Oktober 2017 terhadap 74 pasien sakit kritis yang dirawat di ruang rawat intensif RSUP Dr. M. Djamil Padang. Kadar laktat diukur dengan metode amperometri sedangkan analisis gas darah diperiksa dengan metode potensiometri. **Hasil:** Uji Mann Whitney digunakan untuk mengetahui hubungan kadar laktat dengan *outcome* yang dinyatakan bermakna jika nilai $p < 0,05$. Rerata nilai pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3 , BE berturut-turut adalah 7,27 (0,09); 196,84 (91,14); 36,81 (7,71); 17,39 (4,36) dan -9,1 (5,11). Uji Mann Whitney terhadap kadar laktat dan *outcome* diperoleh nilai p sebesar 0,001 yang menunjukkan adanya perbedaan kadar laktat yang bermakna antara dua kelompok *outcome* (hidup dan meninggal). **Kesimpulan:** Peningkatan kadar laktat memengaruhi *outcome* pasien sakit kritis yang mengalami asidosis metabolik.

Kata kunci--- Asidosis metabolik, sakit kritis, laktat, *outcome*

Abstract

Introduction: One of the most frequent acid-base disorders in intensive care unit is metabolic acidosis and it become indicator of *outcome* in critically ill patients. Metabolic acidosis caused by various states such as ketones, uric acid, phosphate, and sulfate; but lactic acid is a common etiology of metabolic acidosis. **Aims:** The aim of this study was analyze the association between lactate level with *outcome* in critically ill patients with metabolic acidosis. **Method:** This study was conducted from April to October 2017 in 74 critically ill patients whom hospitalized in intensive care unit department M. Djamil Hospital Padang. Lactate concentration were performed by amperometric method and blood gas analysis by potentiometric. **Results:** Mann-Whitney test was used to assess association between lactate level with *outcome* and significant if p value less than 0.05. The mean value of pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3 , BE were 7.27 (0.09); 196.84 (91.14); 36.81 (7.71); 17.39 (4.36) and -9.1 (5.11) respectively. Mann-Whitney test showed that p value for lactate level and *outcome* was 0.001; it meaned there was a significant difference of lactate level between the group of *outcomes*. **Conclusion:** Lactate level have a significantly effect for *outcome* in critically ill patients with metabolic acidosis.

Keywords--- metabolic acidosis, critically ill, lactate, *outcome*

I. PENDAHULUAN

Pasien sakit kritis di ruang rawat intensif sering mengalami gangguan keseimbangan asam basa yang kompleks. Hasil penelitian menunjukkan asidosis metabolik dialami oleh sekitar 64% pasien yang sakit kritis.¹ Keadaan asidosis metabolik yang muncul pada pasien *sakit kritis* menunjukkan adanya prognosis buruk. Deteksi dini adanya kondisi ini diperlukan agar petugas kesehatan dapat memberikan intervensi yang tepat serta memperbaiki *outcome*.²

Keadaan asidosis metabolik menimbulkan berbagai efek pada pasien sakit kritis yang akhirnya berperan menyebabkan kematian. Asidosis metabolik mampu menghambat kanal kalsium pada membran sel serta pengeluaran norepinefrin dari serabut saraf simpatik sehingga terjadi vasodilatasi dan maldistribusi aliran darah. Asidosis metabolik juga menyebabkan gangguan sistem imun, aritmia, depresi kontraktilitas miokardium, mengurangi curah jantung, dan menurunkan perfusi jaringan.^{3,4} Analisis gas darah pada asidosis metabolik menunjukkan pH <7,35 dan ion HCO_3^- <18 mmol/L.⁵

Penyebab tersering asidosis metabolik pada pasien sakit kritis di ruang rawat intensif adalah peningkatan kadar asam laktat. Asam laktat adalah salah satu anion kuat dari asam organik.^{1,2} Penelitian Rishu AH *et al.*, 2013 di ruang rawat intensif Rumah Sakit King Abdul Aziz Saudi Arabia; menemukan 52,5% pasien sakit kritis mengalami hiperlaktatemia.⁶ Perubahan kadar asam laktat darah dapat mempengaruhi *outcome* pada pasien sakit kritis dan menjadi indikator beratnya penyakit.² Hal ini disebabkan asidosis laktat menimbulkan disfungsi berbagai sel dan organ, tidak hanya oleh peningkatan $[\text{H}^+]$, tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya aktivasi jalur apoptosis yang diinduksi oleh asidosis laktat intraseluler.⁷ Namun anion tidak terukur pada pasien sakit kritis bersifat heterogen, tidak hanya asam laktat, karena dapat

ditimbulkan oleh berbagai penyebab antara lain keton, urat, fosfat, dan sulfat.⁸

Asidosis laktat terjadi ketika kadar asam laktat >5 mmol/L dan termasuk dalam asidosis metabolik dengan *anion gap* (AG) yang tinggi. Asidosis laktat terdiri dari dua jenis yaitu A dan B. Asidosis laktat tipe A disebabkan produksi asam laktat berlebihan ketika terjadi hipoksia jaringan. Asam laktat terutama dihasilkan dari otot dan traktus gastrointestinal pada keadaan syok sedangkan paru merupakan organ penghasil laktat utama pada *acute lung injury*. Asidosis laktat tipe B tidak berhubungan dengan hipoksia tetapi dapat disebabkan pemecahan asam laktat yang berkurang misalnya penurunan konversi asam laktat menjadi glukosa pada penyakit hepar. Sejumlah mekanisme inflamasi pada sepsis juga meningkatkan produksi asam laktat dan menurunkan klirensnya.^{9,10}

Penyebab asidosis metabolik bersifat heterogen dan asam laktat merupakan anion kuat yang paling sering menyebabkan asidosis metabolik tersebut. Berdasarkan uraian diatas penulis tertarik untuk mengetahui hubungan antara kadar asam laktat dengan *outcome* pada pasien *sakit kritis* yang mengalami asidosis metabolik di ruang rawat intensif RSUP Dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam memberikan terapi yang tepat sehingga dapat meningkatkan pelayanan dan mengurangi tingkat mortalitas.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar asam laktat dengan *outcome* pada pasien *sakit kritis* yang mengalami asidosis metabolik.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini memiliki desain analitik dengan rancangan potong lintang. Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada tahun 2016

menyatakan bahwa penelitian ini telah lolos kaji etik. Penelitian berlangsung dari bulan April sampai Oktober 2017 pada pasien sakit kritis di ruang rawat intensif yang melakukan pemeriksaan analisis gas darah dan asam laktat ke Laboratorium IGD RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam 24 jam pertama rawatan. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian. Kriteria inklusi meliputi usia > 18 tahun, pH darah < 7,35, dan kesediaan mengikuti penelitian (*informed consent*). Kriteria eksklusi meliputi pasien yang mengalami asidosis respiratorik. Teknik *consecutive sampling* diterapkan dalam pemilihan sampel. Variabel yang dievaluasi adalah *outcome* (variabel dependen) dan asam laktat (variabel independen).

Darah arteri dalam *sputum* yang dibilas dengan antikoagulan sodium heparin 1000 unit/mL merupakan bahan uji (spesimen) dalam penelitian ini. Spesimen dilakukan pemeriksaan analisis gas darah dan asam laktat menggunakan alat *blood gas analyser*. Metode pemeriksaan asam laktat adalah dengan amperometri.

Pasien sakit kritis yang memenuhi kriteria inklusi akan diperiksa kadar asam laktatnya kemudian data *outcome* pasien dilihat pada rekam medis. *Outcome* yang dimaksud adalah kondisi pasien sakit kritis saat keluar dari ICU dalam waktu 28 hari masa rawat (hidup atau meninggal).

Uji Kolmogorov-Smirnov dilakukan untuk mengetahui normalitas data. Analisis univariat dilakukan untuk memperoleh rerata serta standar deviasi jika kadar asam laktat memiliki distribusi normal dan kemudian analisis bivariat dilakukan dengan uji t bebas. Analisis univariat dilakukan untuk memperoleh median serta *interquartile range* (IQR) jika kadar asam laktat memiliki distribusi tidak normal dan kemudian analisis bivariat dilakukan dengan uji Mann Whitney. Jika diperoleh nilai $p < 0,05$, maka hubungan dinyatakan bermakna.

III. HASIL

Penelitian dilakukan terhadap 74 pasien sakit kritis di ruang rawat intensif RSUP Dr. M. Djamil Padang dari bulan April sampai Oktober 2017. Pemeriksaan analisis gas darah dan kadar asam laktat dilakukan pada spesimen yang diambil. Analisis gas darah menunjukkan nilai pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, dan *base excess* (BE).

A. KARAKTERISTIK DASAR SUBYEK PENELITIAN

Karakteristik dasar subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

TABEL 1. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN

Variabel	n (%)	Rentang	Rerata (SD)
Umur (tahun)		18 – 81	44,2 ± 18,2
Jenis Kelamin			
Pria	39 (53)		
Wanita	35 (47)		
Diagnosis			
Post operatif	66 (89)		
lain-lain	8 (11)		
<i>Outcome</i>			
Hidup	47 (64)		
Meninggal	27 (36)		

SD : Standar deviasi

Rerata usia subjek penelitian adalah 44 tahun dengan dominasi jenis kelamin terbanyak adalah pria (53%). Sebagian besar subjek penelitian dirawat setelah menjalani operasi (89%). Pasien yang memiliki *outcome* baik setelah selesai dirawat di ruang rawat intensif adalah sebanyak 64%.

B. HASIL PEMERIKSAAN ANALISIS GAS DARAH DAN ASAM LAKTAT

Hasil pemeriksaan analisis gas darah dan kadar asam laktat tampak pada Tabel 2.

TABEL 2. HASIL PEMERIKSAAN ANALISIS GAS DARAH DAN ASAM LAKTAT PADA SUBJEK PENELITIAN

Pemeriksaan	Rentang		Rerata (SD)	Median (IQR)
	Minimal	Maksimal		
Variabel yang diukur				
pH	6,8	7,34	7,27 (0,09)	
pO ₂	37	414	196,84 (91,14)	
pCO ₂ (mmHg)	7	45	36,81 (7,71)	
Laktat (mmol/L)	0,4	15,0		3,25(1,31)
Variabel yang dihitung				
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	3,0	24,8	17,39 (4,36)	
BE (mmol/L)	-26,1	-1,0	-9,10 (5,11)	

SD: Standar deviasi; IQR: *interquartile range*

Tabel 2 menunjukkan rerata nilai pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻, berturut-turut adalah 7,27; 196,84; 36,81; 17,39. Sebanyak 72% mengalami hiperlaktatemia (laktat >2,2 mmol/L) dan 99% memiliki nilai BE <-2 mmol/L.

C. HUBUNGAN KADAR ASAM LAKTAT DENGAN OUTCOME

Kadar asam laktat dianalisis dengan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui pola distribusi data dan diperoleh nilai p:0,019 (p<0,05). Hal tersebut menunjukkan data kadar asam laktat memiliki distribusi tidak normal. Hubungan kadar asam laktat dan *outcome* selanjutnya diuji dengan Mann-Whitney. Hasil pemeriksaan kadar asam laktat pada masing-masing kelompok *outcome* tampak pada Tabel 3.

TABEL 3. HASIL PEMERIKSAAN KADAR ASAM LAKTAT PADA MASING-MASING KELOMPOK OUTCOME

Outcome	Kadar laktat			Nilai p
	Rentang		Median (IQR)	
	Minimal	Maksimal		
Hidup	0,4	11,9	2,5 (0,85)	0,001
Meninggal	1,4	15,0	4,8 (1,5)	

Tabel 3 menunjukkan uji Mann Whitney memberikan nilai p:0,001 (p<0,05). Hal tersebut menggambarkan adanya perbedaan

kadar laktat yang bermakna antara dua kelompok *outcome* (hidup dan meninggal).

IV. PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan kadar asam laktat lebih tinggi secara bermakna pada kelompok dengan *outcome* buruk (meninggal) daripada kelompok dengan *outcome* baik (hidup). Hal tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kadar laktat berhubungan dengan *outcome* pasien sakit kritis. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Chebl BR *et al.*, 2017 di Beirut yang menemukan bahwa pasien dengan kadar laktat 2-4 mmol/L memiliki tingkat mortalitas sebesar 12% dan pasien dengan kadar laktat lebih tinggi (>4 mmol/L) juga memiliki tingkat mortalitas lebih besar (40,7%).¹¹ Penelitian lain yang dilakukan Gunnerson KJ *et al.*, 2005 di Oakland menemukan bahwa laktat dan *strong ion gap* (SIG) merupakan prediktor mortalitas pada pasien sakit kritis yang mengalami asidosis metabolik.²

Asidosis metabolik yang umum terjadi pada pasien sakit kritis adalah *asidosis laktat*.¹ Analisis gas darah pada asidosis metabolik menunjukkan pH <7,35 dan ion HCO₃⁻<18 mmol/L.¹² Asidosis metabolik menimbulkan berbagai efek pada pasien sakit kritis di antaranya mampu menghambat pengeluaran norepinefrin dari serabut saraf simpatik, gangguan sistem imun, aritmia, depresi kontraktilitas miokardium, mengurangi curah jantung, dan menurunkan perfusi jaringan yang akhirnya menimbulkan kematian.^{3,4}

Asidosis laktat menyebabkan disfungsi berbagai sel dan organ. Efek asidosis laktat secara umum disebabkan oleh peningkatan [H⁺], tetapi beberapa penelitian menunjukkan adanya aktivasi jalur apoptosis yang diinduksi oleh asidosis laktat intraseluler. Peningkatan asam laktat intraseluler meningkatkan ekspresi gen *BCL2/adenovirusinteracting protein 3* (BNIP3) yang merangsang mitokondria untuk menghasilkan sejumlah faktor pro-

apoptosis. Mekanisme lain adalah dengan meningkatkan kadar Ca^{2+} intraseluler yang menginduksi kaspase dan menyebabkan apoptosis.^{7,13}

Asam laktat merupakan senyawa akhir hasil metabolisme karbohidrat melalui glikolisis anaerob. Asam laktat akan berdisosiasi menjadi laktat dan ion H^+ dalam tubuh manusia.¹⁴ Peningkatan kadar laktat >5 mmol/L menyebabkan terjadinya asidosis laktat yang merupakan asidosis metabolik dengan AG tinggi.^{1,9} Hal ini sesuai dengan penelitian Donaliazarti dkk., 2018 bahwa parameter keseimbangan asam basa $\text{AG}_{\text{calculated}}$ dan SIG sangat berhubungan dengan asam laktat pada pasien asidosis metabolik.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan Donaliazarti dkk., 2020 juga menemukan bahwa $\text{AG}_{\text{calculated}}$ berkorelasi sangat kuat dengan SIG sehingga dapat diterapkan dalam kondisi asidosis metabolik termasuk asidosis laktat.¹⁶

Peningkatan asam laktat pada pasien sakit kritis dapat disebabkan oleh keadaan anaerob dan aerob.¹⁷⁻¹⁹ Glikolisis anaerob mengubah glukosa menjadi piruvat dan mengubah *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) menjadi NADH. Piruvat akan diubah menjadi laktat dan NADH diubah kembali menjadi NAD^+ . Proses ini dikatalisis oleh enzim laktat dehidrogenase (LDH) dan menghasilkan energi sebesar 2 ATP. Perubahan piruvat menjadi laktat ini akan memberikan NAD^+ yang cukup untuk siklus berikutnya, sehingga glikolisis dapat terus berlangsung walaupun dalam keadaan terbatasnya oksigen.^{20,21}

Sebagian besar pasien sakit kritis mengalami gangguan hemodinamik yang menyebabkan penurunan oksigen sistemik misalnya pada pasien syok. Otot, traktus gastrointestinal dan organ splanknik lainnya merupakan penghasil asam laktat utama pada keadaan syok.^{10,17,19} Hipoperfusi jaringan dapat tetap terjadi bahkan dalam keadaan tekanan darah dan *cardiac output* normal karena adanya

gangguan mikrosirkulasi. Hipoperfusi regional (organ) sering ditemukan dalam keadaan tidak adanya bukti hipoperfusi global. Perfusi jaringan yang tidak diperbaiki pada saat yang tepat maka disfungsi sel menjadi ireversibel dan meningkatkan asam laktat.²²

Mekanisme selain hipoksia jaringan yang dapat meningkatkan asam laktat pada pasien sakit kritis terjadi dengan beberapa cara. Proses glikolisis aerob yang meningkat akan menghasilkan piruvat dalam jumlah banyak melebihi kapasitas enzim piruvat dehidrogenase, sehingga tidak mampu mengubah piruvat menjadi asetil KoA. Hal tersebut berkaitan dengan hiperaktivasi jalur glikolisis pada keadaan stres oleh rangsangan sitokin dan katekolamin. Sitokin akan merangsang sel untuk meningkatkan ambilan glukosa sedangkan katekolamin akan merangsang aktivitas pompa Na-K ATPase.^{18,19,23}

Penyebab lain peningkatan kadar laktat pada pasien sakit kritis adalah adanya disfungsi enzim mitokondria yang mengganggu penggunaan piruvat dalam proses fosforilasi oksidatif sehingga meningkatkan jumlah piruvat untuk diubah menjadi laktat. Disfungsi enzim mitokondria disebabkan oleh peroksinitrit (ONOO^-) yang merupakan produk hasil reaksi antara NO dengan O_2 dan dihasilkan dalam jumlah yang besar saat sepsis.²⁴ Keadaan sepsis pada pasien sakit kritis juga mampu menghambat aktivitas enzim piruvat dehidrogenase akibat adanya endotoksin sehingga menurunkan masuknya piruvat ke dalam siklus Krebs di mitokondria dan meningkatkan produksi laktat. Peningkatan kadar laktat juga disebabkan gangguan pada klirensnya misalnya pada disfungsi hati dan ginjal serta keadaan post operasi. Berbagai faktor mempengaruhi klirens laktat oleh hepar terutama pada keadaan sepsis yaitu karena perubahan metabolisme hepar dan penurunan perfusinya. Klirens laktat oleh ginjal terjadi di korteks dan area ini akan terganggu saat

terjadi penurunan aliran darah yang bermakna.^{17,18,23,25}

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini diperoleh bahwa kadar laktat memengaruhi *outcome* pada pasien sakit kritis yang mengalami asidosis metabolik. Penelitian ini sudah menggunakan metode standar untuk pemeriksaan laktat yaitu dengan amperometri. Namun penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu tidak melakukan pemeriksaan kadar fosfat, asam urat, sulfat, dan keton sebagai penyebab lain asidosis metabolik, sehingga penelitian berikutnya dianjurkan untuk dilakukan pada tempat yang mampu melakukan pemeriksaan zat di atas.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Al-Jaghbeer M, Kellum JA. Acid-base disturbances in intensive care patients: Etiology, pathophysiology and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1104–11.
- [2] Gunnerson KJ. Clinical review: the meaning of acid-base abnormalities in the intensive care unit part I - epidemiology. *Crit Care* [Internet]. 2005;9(5):508–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1297622&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [3] Bhagwati AM. Metabolic Abnormalities in Critically Ill Patients. In: *Medicine Update* [Internet]. 2008. p. 501–7. Available from: www.apiindia.org/pdf/medicine...2008/chapter_66.pdf
- [4] Kraut JA, Madias NE. Lactic Acidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(24):2309–19. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1309483>
- [5] Charles Joseph C HRL. Metabolic acidosis. *Hosp Physician* [Internet]. 2005;37–42. Available from: www.turner-white.com
- [6] Rishu AH, Khan R, Al-Dorzi H, Tamim HM, Al-Qahtani S, Al-Ghamdi G, et al. Even Mild Hyperlactatemia is Associated with Increased Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(5):R197. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025259>
- [7] Kimmoun A, Novy E, Auchet T, Ducrocq N, Levy B. Erratum to: Hemodynamic consequences of severe lactic acidosis in shock states: From bench to bedside. *Crit Care*. 19, (2015), (175)] DOI: 10.1186/s13054-015-0896-7. *Crit Care*. 2017;21(1).
- [8] Novovic M, Jevdjic J. Prediction of mortality with unmeasured anions in critically ill patients on mechanical ventilation. *Vojnosanit Pregl* [Internet]. 2014;71(10):936–41. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0042-84501410936N>
- [9] Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2001;12 Suppl 1:S15-9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11251027
- [10] Dellinger RP. NIH Public Access. 2013;18(3):267–72.
- [11] Bou Chebl R, El Khuri C, Shami A, Rajha E, Faris N, Bachir R, et al. Serum lactate is an independent predictor of hospital mortality in critically ill patients in the emergency department: a retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2017;25(1):69. Available from: <http://sjtrem.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13049-017-0415-8>
- [12] Chapter C, Hydrogen T, Chapter I, Balance A, Balance A, Chapter RR, et al. ' Acid-base pHysiology ' by Kerry Brandis [Internet]. 2002. p. 1–187. Available from: <http://www.anaesthesiamcq.com>
- [13] Fall PJ, Szerlip HM. Lactic Acidosis: From Sour Milk to Septic Shock. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2005;20(5):255–71. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885066605278644>
- [14] Phipers B, Pierce JT. Lactate physiology in health and disease. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain* [Internet]. 2006;6(3):128–32. Available from: <https://academic.oup.com/bjaed/article-lookup/doi/10.1093/bjaceaccp/mkl018>
- [15] Donaliazarti D, Yaswir R, Maani H, Efrida E. Association of Acid-Base Parameters With Lactate Level in Critically Ill Patients With Metabolic Acidosis. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2018;24(2):141.
- [16] Liazarti D, Marwan D, Valzon M. Korelasi Anion Gap Calculated Dengan Strong Ion Gap Dalam Evaluasi Keadaan Asidosis Metabolik Pada Pasien Critically Ill. *J Kedokt dan Kesehat Publ Ilm Fak Kedokt Univ Sriwij*. 2020;7(2):1–6.
- [17] Jansen TC. Lactate revisited: Is lactate monitoring beneficial for ICU patients?

- Netherlands J Crit Care*. 2011;15(1):13–8.
- [18] Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2013;3(1):12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3654944&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- [19] Nandwani S, Saluja M, Vats M, Mehta Y. Lactic Acidosis In Critically Ill Patients Abstract: History : Definition : Formation of Lactic acid: *Crit Care*. 2010;3(1).
- [20] Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB. Lactate is always the end product of glycolysis. *Front Neurosci*. 2015;9(FEB):1–7.
- [21] Sola-Penna M. Metabolic regulation by lactate. *IUBMB Life*. 2008;60(9):605–8.
- [22] Jones AE, Puskarich MA. Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2011;23(1):115–25.
- [23] Cobianchi L, Peloso A, Filisetti C, Mojoli F, Sciutti F. Serum lactate level as a useful predictor of clinical outcome after surgery: An unfulfilled potential? *J Thorac Dis*. 2016;8(5):E295–7.
- [24] Blomkalns AL. Lactate - A Marker for Sepsis and Trauma. *EMCREG-International* [Internet]. 2007;43–9. Available from: www.emcreg.org
- [25] Thirumurugan A, Thewles A, Gilbert RD, Hulton SA, Milford D V., Lote CJ, et al. Urinary L-lactate excretion is increased in renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1767–73.