
Mortalitas Asidosis Metabolik Laktat dan Non-laktat di Unit Perawatan Intensif Pediatrik RSUP Sanglah

Romy W, Suparyatha I B Gd, Sidiartha IGL, Budi Hartawan I N

SMF/Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Udayana RSUP Sanglah, Denpasar

Latar belakang. Hiperlaktasemia terjadi pada pasien sakit berat disebabkan karena peningkatan produksi laktat dan hambatan pengeluaran laktat. Konsentrasi laktat serum >5 mmol/L disertai pH darah $<7,35$ disebut asidosis laktat. Prognosis asidosis metabolik laktat lebih buruk dibandingkan asidosis metabolik non-laktat meskipun kadar asidosis lebih ringan.

Tujuan. Membandingkan angka mortalitas pasien asidosis metabolik laktat dan non-laktat yang dirawat di Unit Perawatan Intensif Pediatrik RSUP Sanglah, serta mengetahui peran beberapa parameter laboratotium.

Metode. Rancangan penelitian kohort prospektif dengan pembandingan internal. Pasien yang mengalami asidosis metabolik, dianalisis dan angka mortalitas dibandingkan antara asidosis metabolik laktat dan asidosis metabolik non-laktat. Risiko relatif dihitung untuk mencari hubungan antara asidosis metabolik laktat dengan mortalitas. Hubungan antara beberapa variabel independen terhadap variabel dependen dilakukan analisis multivariat regresi logistik.

Hasil. Di antara 80 pasien, terdapat perbedaan bermakna mortalitas kelompok asidosis metabolik laktat ($p = 0,025$; RR= 2,81; IK 95% 1,129-6,991). Kadar laktat ($p: 0.007$; IK 95% 0.037-0.121) dan pH darah ($p: 0.013$; IK 95% -2.264- -0.361) menunjukkan hubungan yang bermakna terhadap mortalitas. Kadar laktat >10 mmol/L dan pH darah $<7,1$ memperlihatkan mortalitas 100%

Kesimpulan. Asidosis metabolik laktat memiliki risiko relatif 2,81 terhadap mortalitas, kadar laktat dan pH darah memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas. Terdapat perbedaan proporsi mortalitas pada kadar laktat >10 mmol/L dan pH darah $<7,1$. **Sari Pediatri** 2012;13(5):351-6.

Kata kunci: mortalitas, asidosis metabolik laktat, unit perawatan intensif pediatrik

Alamat korespondensi:

Dr. Ida Bagus Gede Suparyatha, Sp.A. Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran UNUD RSUP Sanglah Denpasar. Jl. P Nias, Telp./ Fax. (0361) 244038, Denpasar.

Hiperlaktasemia apabila konsentrasi laktat serum 2–5 mmol/L,¹ terjadi pada pasien sakit berat oleh karena peningkatan produksi dan hambatan pengeluaran laktat. Hiperlaktasemia merupakan tanda kardinal sepsis dan syok septik. Mekanisme hiperlaktasemia sepsis apabila terjadi peningkatan kadar laktat darah karena peningkatan

glikolisis akibat hipermetabolisme. Sedangkan pada syok septik terjadi peningkatan glikolisis akibat hipoksia jaringan.² Apabila konsentrasi laktat serum >5 mmol/L disertai pH darah <7,35 disebut asidosis laktat. Asidosis laktat pertama kali dilaporkan secara klinis oleh Clausen pada tahun 1925 dan selanjutnya klasifikasi biokimia dibuat oleh Huckabee.¹

Prognosis pasien asidosis metabolik laktat lebih buruk dibandingkan asidosis metabolik non-laktat meskipun kadar asidosis lebih ringan. Penentuan kadar laktat penting pada pasien dengan syok, sepsis, asma, pasca operasi, cedera otak, gagal hati, cedera paru akut (*acute lung injury*), dan keracunan.¹ Kadar laktat tinggi pada pemeriksaan awal secara bermakna berhubungan dengan peningkatan angka mortalitas. Kadar laktat yang diukur pada 24 jam setelah masuk rumah sakit mempunyai sensitivitas 55,6% dan spesifisitas 97,2% untuk memperkirakan prognosis pasien sakit berat.³

Angka kematian (mortalitas) pasien asidosis metabolik laktat dewasa hampir dua kali lebih tinggi dibandingkan pasien sakit berat dengan asidosis metabolik non laktat. Mortalitas asidosis metabolik laktat pasien yang dirawat unit perawatan intensif, berkisar 22-80,8%, Husein melaporkan kadar laktat pasien dengan asidosis metabolik laktat setelah dirawat 24 jam di ruang perawatan intensif >2,2 mmol/L memiliki persentase mortalitas sampai dengan 58%.^{1,2,4-7} Data pada subjek anak sangat terbatas.

Penelitian bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan angka mortalitas pasien asidosis metabolik laktat dan non-laktat yang dirawat di unit perawatan intensif pediatrik RSUP Sanglah-Denpasar, serta mengetahui peran beberapa parameter laboratorium.

Metode

Penelitian kohort prospektif dengan pembandingan internal di Unit Perawatan Intensif Pediatri RSUP Sanglah-Denpasar, pada bulan Juli 2009 sampai dengan Juni 2010. Seluruh pasien diobservasi selama dalam perawatan. Pasien yang mengalami asidosis metabolik dan memenuhi kriteria penelitian dianalisis dan angka mortalitas dibandingkan dengan asidosis metabolik non-laktat. Kriteria inklusi adalah pasien dengan asidosis metabolik, usia 1 bulan sampai dengan 12 tahun, setuju ikut serta dalam penelitian setelah diberikan penjelasan dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi apabila pasien menggunakan preparat adrenalin, isoniazid, methampitamin, metformin, asam valproat, dan *antiretroviral nucleoside analog* (zidovudine, didanosine, lamivudine) sebelum atau selama dirawat di Unit Perawatan Intensif Pediatrik).

Keterangan kelayakan etik penelitian diberikan oleh Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.

Hasil

Selama periode penelitian dijumpai 92 pasien dengan asidosis metabolik 9 subjek di antaranya dieksklusi karena menggunakan preparat yang terdapat pada kriteria eksklusi, sedangkan 3 orang pasien tidak diikutsertakan dalam penelitian karena menolak berpartisipasi. Subjek yang dianalisis 40 orang kelompok dengan faktor risiko asidosis metabolik laktat dan 40 orang pasien dengan asidosis metabolik non laktat, terdiri dari laki-laki 44 dan perempuan 36 orang anak.

Jadi subjek laki-laki 55% dan perempuan 45%, umur subjek rerata 49,2 (median 58,75) bulan vs 52,8 (median 62,50) bulan masing-masing untuk kelompok asidosis metabolik non laktat dan kelompok asidosis metabolik laktat. Mortalitas kelompok dengan faktor risiko (asidosis metabolik laktat) 57,5% dan lama rawat 106,1 (0,3-269,7) jam sedangkan pada kelompok tanpa faktor risiko (asidosis metabolik non laktat) mortalitas 32,5% dan lama rawat 114,7 (1,6-241,7) jam (Tabel 1).

Diagnosis ditegakkan berdasarkan kelainan pada sistem organ, subjek penelitian terdistribusi hampir pada seluruh sistem organ dan didapatkan lima kelompok, yaitu infeksi dan gangguan respirasi masing-masing 18,75% dari 80 subjek penelitian, gangguan sistem saraf dan kardiovaskular masing-masing 17,5% dan 11,25% gangguan sistem gastrointestinal. Pada kelompok dengan faktor risiko (asidosis metabolik laktat) dari 40 subjek, distribusi lebih dominan pada pasien infeksi 22,5%, gangguan saraf pusat 22,5%, kardiovaskular 20% dan respirasi 17,5%, sedangkan pada kelompok tanpa faktor risiko (asidosis metabolik non laktat) dominan pada gangguan sistem respirasi 20%, infeksi, gastro intestinal dan kardiovaskular masing-masing 15%, ginjal, dan SSP masing-masing 12,5%.

Tabel 2. memperlihatkan perbedaan mortalitas di antara kedua kelompok ($p = 0,025$; RR= 2,81; IK 95% 1,129-6,991).

Tabel 1. Karakteristik subjek

Parameter	Asidosis metabolik laktat (n= 40)	Asidosis metabolik non laktat (n= 40)
Jenis kelamin		
Laki-laki, n (%)	22 (55)	22 (55)
Perempuan, n (%)	18 (45)	18 (45)
Umur, bulan, rerata (median)	49,2 (58,75)	52,8 (62,50)
Mortalitas, n (%)	23 (57,5)	13 (32,5)
Lama rawat, jam, rerata (min-maks)	106,1 (0,3-269,7)	114,7 (1,6-241,7)
Diagnosis, n (%)		
Infeksi	9 (22,5)	6 (15)
Gangguan kardiovaskular	8 (20)	6 (15)
Gangguan nutrisi-metabolik	-	2 (3)
Gangguan gastrointestinal	3 (7,5)	6 (15)
Kelainan SSP	9 (22,5)	5 (12,5)
Gangguan ginjal	1 (2,5)	5 (12,5)
Gangguan respirasi	7 (17,5)	8 (20)
Kelainan darah & keganasan	-	1 (2,5)
Kelainan endokrin	1 (2,5)	1 (2,5)
Kelainan alergi-sistem imun	1 (2,5)	-
Lain-lain	1 (2,5)	-
Laboratorium, rerata (SB)		
Albumin, (mg %)	3,2 (0,63)	3,2 (0,62)
pH	7,19 (0,121)	7,18 (0,105)
PaO ₂ , (mm Hg)	120,2 (8,41)	119,1 (6,33)
Base exces	-13,37 (7,05)	-12,8 (7,15)
Natrium, (mg %)	134,8 (10,59)	131,4 (10,47)
Klorida, (mg %)	101,6 (9,03)	102,7 (10,24)
Kalium, (mg %)	4,9 (1,37)	4,5 (1,31)
Kalsium, (mg %)	8,1 (0,91)	8,3 (0,99)

n: jumlah subjek; SSP: sistem saraf pusat; SD: standar deviasi; min: minimal; maks: maksimal

Tabel 2. Perbandingan mortalitas kelompok asidosis metabolik non laktat dan asidosis metabolik laktat

Asidosis metabolik	Mortalitas	<i>p</i>	Risiko relatif (IK 95%)
Laktat, n (%)	23/40 (57,5%)	0,025	2,81 (1,129-6,991)
Non-laktat, n (%)	13/40 (32,5%)		

IK: interval kepercayaan;

Tidak semua variabel yang diteliti dijadikan variabel independen, empat variabel yaitu kadar albumin, kalium, kalsium dan klorida direduksi karena memiliki korelasi dan dipengaruhi oleh variabel pH (kolinearitas). Tabel 3 menunjukkan analisis multivariat (regresi logistik) antara beberapa variabel independen yaitu laktat, albumin, pH, PaO₂, base exces, natrium dengan mortalitas. Laktat ($p=0,007$) dan pH darah ($p=0,013$) menunjukkan hubungan yang bermakna dengan mortalitas.

Tabel 3. Hubungan antar beberapa variabel independen dengan mortalitas pada kelompok asidosis metabolik laktat

Variabel laboratorium	Rerata (SB)	<i>p</i>
Laktat (mmol/L)	6,1 (2,97)	0,007
pH	7,19 (0,12)	0,013
PaO ₂ (mm Hg)	120,2 (49,4)	0,585
Base exces	-13,3 (7,05)	0,221
Natrium (mg %)	134,8 (10,59)	0,417

p: probabilitas; SD: standar deviasi

Tabel 4. Hubungan kadar laktat dan pH darah terhadap mortalitas pada kelompok asidosis metabolik laktat

Kadar variabel	n (%)	Hidup (n, %)	Meninggal (n, %)	Nilai <i>p</i>
Laktat (mmol/L)				0,0001
• <5	18 (45)	14 (78)	4 (22)	
• 5-10	17 (42,5)	3 (17,7)	14 (82,3)	
• >10	5 (12,5)	0 (0)	5 (100)	
pH darah				0,022
• <7,1	6 (15)	0 (0)	6 (100)	
• ≥7,1	34 (85)	17 (50)	17 (50)	

Uji *chi-square* memperlihatkan hubungan bermakna secara statistik antara variabel laktat dan pH darah terhadap mortalitas pasien asidosis metabolik laktat. Kadar laktat >10 mmol/L dan pH darah <7,1 menunjukkan mortalitas 100% (Tabel 4).

Pembahasan

Salah satu gangguan keseimbangan asam basa adalah asidosis laktat, merupakan salah satu bentuk asidosis metabolik. Asidosis laktat terjadi sebagai akibat akumulasi laktat yang disebabkan oleh hipoksia atau iskemia jaringan. Kadar laktat darah telah banyak dipelajari dan digunakan sebagai petanda biokimia hipoksia jaringan pada keadaan sakit gawat.⁷⁻¹³ Penilaian kadar laktat darah pasien sakit gawat dapat digunakan sebagai salah satu indikator untuk mendeteksi secara dini keparahan dan atau derajat berat penyakit.^{12,14-19}

Pada kelompok asidosis metabolik laktat, terdapat gangguan sistem organ yaitu, 1). Infeksi 22,5% terbanyak pasien dirawat dengan Sindrom dengue syok dan syok septik, 2). Sistem saraf pusat 22,5%, lebih dari setengah di antaranya dirawat dengan diagnosis status epileptikus, 3). Sistem kardiovaskular 20%, terbanyak pasien gagal jantung, dan 4). Sistem respirasi 17,5%, pneumonia berat dan bronkiolitis merupakan diagnosis terbanyak. Dari keempat sistem organ tersebut, akumulasi laktat dalam darah disebabkan karena dua keadaan, yaitu penyediaan oksigen darah yang kurang dan atau penggunaan oksigen jaringan yang meningkat. Hipoperfusi/hipoksia jaringan menjadi dasar patogenesis dari berbagai kasus asidosis laktat.^{11,17} Stacpoole¹⁷ menyatakan laktat pada umumnya berhubungan dengan oksigenasi jaringan yang tidak adekuat. Kadar laktat darah seringkali digunakan untuk mendeteksi hipoperfusi dan hipoksia

atau sebagai parameter untuk monitor keberhasilan terapi serta prognostik pada berbagai keadaan sakit gawat.^{11,12,16,17,19,20}

Beberapa data laboratorium diprediksi berpengaruh pada prognosis dan mortalitas selain kadar laktat darah, antara lain pH darah, paO_2 , *base excès*, elektrolit darah dan albumin. Asidosis sangat dipengaruhi oleh konsentrasi ion hidrogen (pH), peningkatan risiko mortalitas terjadi jika pH darah <7,1 (asidosis berat) dan pH <6,8 bersifat letal.³ Oksigen sangat vital untuk mempertahankan kehidupan, pada keadaan paO_2 <60 mmHg terjadi peningkatan risiko mortalitas dan harus segera mendapat terapi oksigen. Penelitian prospektif Ventre,²¹ pada pasien di PICU dengan *acute lung injury* dan *acute respiratory distress syndrome* dengan paO_2 subnormal memiliki risiko mortalitas 20%-30%. Pada beberapa penelitian retrospektif *base excès* digunakan sebagai prognostik risiko mortalitas pada pasien syok.²² Hipoalbumin sering didapatkan pada pasien dengan *critically ill* yang dirawat di PICU, Reinhart²³ melaporkan mortalitas sampai dengan 25% pada kadar albumin <34g/L dan meningkat sampai dengan 62% pada hipoalbumin berat <20g/L. Kadar elektrolit darah terutama natrium, memiliki peran vital bagi kehidupan, kejadian hiponatremi atau hipernatremi akut pada pasien dengan sakit gawat sangat membahayakan kondisi sistem saraf pusat dengan hasil akhir kerusakan otak yang dapat mengancam jiwa.²⁴

Kami mendapatkan risiko relatif asidosis laktat pada mortalitas 2,8 ($p=0,025$; IK: 1,129-6,991) dibandingkan dengan subjek asidosis metabolik non laktat. Claridge²⁵ melaporkan pada pasien sepsis dewasa dengan asidosis metabolik, peningkatan kadar laktat memiliki OR: 3,35 ($p:0,05$; IK 3,07-9,28) terhadap mortalitas. Sedangkan Ahmed Kessaf,²⁶ melaporkan kadar laktat saat masuk rumah sakit pada pasien trauma berat dengan asidosis metabolik sebagai prediktor

prognosis pasien bertahan hidup, dengan OR:10,58 (p :0,0073; IK 1,88-59,24). Perbedaan risiko mortalitas yang cukup tinggi pada penelitian pasien trauma berat tersebut, dimungkinkan karena sebagian besar pasien menderita asidosis laktat akibat hipovolemia atau hipoperfusi berat. Perbaikan asidosis laktat berkorelasi positif dengan survival berdasarkan hubungan waktu. Keadaan asidosis laktat yang persisten, meskipun telah terjadi perbaikan tanda vital, berhubungan dengan risiko infeksi dan mortalitas yang tinggi.

Laktat dan pH darah memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian mortalitas, seperti dilaporkan pada penelitian Siswanto,¹³ laktat akan meningkat pada keadaan anak dengan sepsis yang memburuk, syok, dan menjelang meninggal namun akan menurun pada keadaan yang membaik dan sembuh.

Kadar laktat juga dapat digunakan untuk memprediksi kemungkinan terjadi *multiple system organ failure* (MSOF) pada syok septik. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bakker dkk.²⁷ didapatkan bahwa pasien dengan nilai MSOF tinggi didapatkan kadar laktat yang lebih tinggi dan *mean arterial pressure* (MAP) yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan nilai MSOF rendah.

Kadar *base excess* (BE) tinggi dapat menjadi prognosis buruk bagi pasien, namun tergantung pada jenis penyakit penyebab atau trauma yang dijumpai pada pasien. Kadar BE memiliki nilai prognostik lebih pada pasien dengan cedera kepala. Kadar laktat lebih bermakna dalam menentukan prognosis pasien yang sakit berat dibandingkan dengan defisit *base excess*.^{26,28} Kadar laktat darah juga merupakan indikator yang lebih sensitif untuk daya tahan hidup dibandingkan dengan nilai curah jantung, hantaran oksigen, *tumor necrosis factor a* (TNF- α), dan *interleukin-6* (IL-6).^{12,29} Penelitian terhadap 56 pasien dewasa yang dirawat di Unit Terapi Intensif dengan kadar laktat dalam darah tinggi tanpa memandang derajat asidosis, berhubungan dengan prognosis pasien.^{12,18,19,30,31}

Peningkatan konsentrasi ion hidrogen/keasaman darah pada asidosis metabolik ditandai dengan pernafasan cepat dan dalam (pernafasan Kussmaul), yang bertujuan untuk menurunkan pCO₂ darah (hipokarbia) sebagai kompensasi penurunan bikarbonat darah. Kelelahan otot pernafasan dapat terjadi apabila pernafasan Kussmaul berlangsung terus-menerus. Hipokarbia menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah serebral sehingga aliran darah ke otak menurun. Bila asidosis metabolik makin berat terjadi depresi susunan saraf pusat yang menjurus

ke arah koma dan kejang. Penurunan resistensi pembuluh darah perifer dan kontraksi jantung disertai hipotensi, gagal jantung, edema paru dan kadar ambang rendah untuk terjadi fibrilasi ventrikel menyebabkan pasien meninggal.^{3,5,8} Afinitas hemoglobin terhadap O₂ akan menurun sehingga terjadi hipoksia jaringan. Demikian juga dijumpai penurunan kadar kalium cairan intraselular karena pergeseran kalium dari cairan intraselular ke cairan ekstraselular.^{11,12}

Terdapat perbedaan proporsi mortalitas terhadap derajat kadar laktat darah, pada pasien asidosis metabolik laktat memberikan prognostik yang buruk. Hal tersebut terbukti bahwa nilai pH <7,1 berhubungan dengan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pH darah \geq 7,1. Secara berturut turut kadar laktat <5, 5-10, dan >10 mmol/L memiliki mortalitas 22%, 82,3%, dan 100%. Sedangkan pH darah \geq 7,1 memiliki mortalitas 50%, dan pH <7,1 menyebabkan mortalitas 100%. Nilai kadar laktat 2,5 mmol/L. merupakan indikator prognostik untuk memperkirakan perjalanan penyakit pasien. Pada pemeriksaan laboratorium, kadar bikarbonat plasma dan pH darah yang rendah, merupakan indikasi terjadi asidosis metabolik berat. Tidak ada kriteria yang tegas berapa besar perubahan pH pada keadaan asidosis laktat, namun dengan semakin rendah pH darah memberikan prognosis semakin buruk.^{11,14,17,20,31}

Kesimpulan

Asidosis metabolik laktat memiliki risiko relatif 2,81 terhadap mortalitas dibandingkan dengan asidosis metabolik nonlaktat di Unit Perawatan Intensif Pediatrik RSUP Sanglah. Selain kadar laktat, pH darah juga memiliki hubungan dengan kejadian mortalitas pada asidosis metabolik laktat. Terdapat perbedaan proporsi mortalitas pada kadar laktat yang tinggi dan pH darah <7,1, proporsi mortalitas lebih tinggi pada pasien asidosis metabolik laktat. Selain itu asidosis metabolik laktat dengan kadar laktat >2,5 mmol/L perlu penanganan sesegera mungkin untuk mencegah mortalitas. Disarankan untuk mengetahui luaran asidosis metabolik laktat pada populasi, diperlukan penelitian dengan menggunakan subjek yang lebih banyak. Pemeriksaan kadar laktat darah pada pasien asidosis metabolik dengan anion gap yang meningkat (>14) juga perlu dilakukan untuk melihat kadar laktat dalam darah.

Daftar pustaka

1. Agrawal S, Sachdev A, Gupta D, Chugh K. Role of lactate in critically ill children. *Indian J Crit Care Med* 2004;8:173-81.
2. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-7.
3. Benjamin E. Management of metabolic acidosis in critically ill patients: an etiological approach to the therapeutic strategy. *Réanim Urgences* 1999;8:514-24.
4. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Critical Care* 2006;10:R22.
5. Gunn VL, Nechyba C. *The harriet lane handbook*. Edisi ke-16. Missouri: Mosby; 2002. h. 553.
6. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: Its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-74.
7. Aduen J, Berstein WK, Khastgir T. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentration. *JAMA* 1994; 272:1678-84.
8. Adroge HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338:26-34.
9. Stacpoole PW, Lorenz AC, Thomas RG, Harman EM. Dicholoacetate in the treatment of lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1988;108:58-63.
10. O'Brien JM, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med* 2007;120:1012-22.
11. Vincent JL. Lactate and biochemical indexes of oxygenation. Dalam: Tobin MJ, penyunting. *Principles and practice of intensive care monitoring*. New York: McGraw-Hill Companies; 1998. h.369-75.
12. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991; 99:956-62.
13. Siswanto JE. Kadar asam laktat darah pada penderita sepsis. Tesis. Semarang: Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUNDIP, 1997.
14. Matthews JG, Lisbon A. Lactate metabolism in the critically ill patient. Dalam: Cerra FB, penyunting. *Pharmacology, metabolism and nutrition*. Current Opinion in Crit Care 1995; 1:267-71.
15. Arieff AL. Lactic acidosis: pathophysiology, classification and therapy of acid-base disturbances. Dalam: Arieff AI, DeFronzo RA, penyunting. *Fluid, electrolyte and acid-base disorders*. Edisi ke-2. New York: Churchill Livingstone; 1995. h.130-6
16. Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakos PJ, Fischer EP. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 1990; 18:275-77.
17. Stacpoole PW. Lactic acidosis. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1993; 22:221-45.
18. Mustafa I. Pintas jantung paru pada bedah jantung menyebabkan gangguan metabolisme laktat di hati. Disertasi. Jakarta: Universitas Indonesia, 2002.
19. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171:221-6.
20. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the appgar score. *Br Med J* 1988; 297:24-7.
21. Ventre KM. Oxygenation Index Predict Outcome of Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *JAAP Grand Rounds* 2006; 15:20-4.
22. Farah A. Husein. Serum Lactate and Base Deficit as Predictor of Mortality and Morbidity. *Am J Surg* 2003; 185:485-91.
23. Renhardt GF, Myscofski JW, Wilkens DB. Incidence and mortality of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 8432:357-9.
24. Prasad SVSS, Sunit Singhi, KS Chugh. Hyponatremia in sick children seeking pediatric emergency care. *J Indian Pediatric* 1994; 31:287-94.
25. Claridge JA, Crabtree TD, Pelletier SJ. Persistent occult hypoperfusion is associated with a significant increase in infection rate and mortality in major trauma patients. *J Trauma* 2000; 48:8-14.
26. Aslah AK, Kuzu MA, Elhan AH, Tanik A, Hengirmen S. Admission lactate level and the APACHE II score are the most useful predictors of prognosis following torso trauma. *Int. J. Care Injured* 2004;35:746-52.
27. Deshpande SA, Platt MP. Association between blood lactate and acid-base status and mortality in ventilated babies. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:F15-20.
28. Koliski A, Cat I, Giraldo DJ, Cat ML. Blood lactate concentration as prognostic marker in critically ill children. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:287-92.
29. Douzinas EE, Tsidemiadou PD, Pitaridis MT. The regional production of cytokines and lactate in sepsis-related multiple organ failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:53-9.
30. Luft FC. Lactic acidosis update for critical care clinicians. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:S15-9.
31. Myers J, Ashley. Dangerous curves: a perspective on Exercise, lactate, and the anaerobic threshold. *Chest* 1997; 111:787-95.