



HUBUNGAN FILTRASI GLOMERULUS DENGAN KADAR BIKARBONAT PLASMA PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK STADIUM 5 DENGAN ASIDOSIS METABOLIK

CORRELATION BETWEEN GLOMERULUS FILTRATIONS AND PLASMA BICARBONATE CONDITIONS IN KIDNEY DISEASE CHRONIC STADIUM 5 WITH METABOLIC ACIDOSIS

Rendri Bayu hansah¹, Dessy Abdullah²

^{1,2}Baiturrahmah University

*(email : rendri.hansah@gmail.com)

Submitted :2020-10-24 , Reviewed :2020-10-24, Accepted :2021-06-01

ABSTRAK

Kadar bikarbonat plasma yang rendah berhubungan dengan tingginya mortalitas pada pasien PGK stadium lanjut, Beratnya derajat hipobikarbonatemia berkaitan dengan derajat laju filtrasi glomerulus (LFG) dimana semakin rendah LFG maka semakin rendah pula kadar bikarbonat plasma. maka berdasarkan adanya hubungan bahwa derajat hipobikarbonatemia berkaitan dengan derajat LFG, penelitian ini bertujuan ingin mengetahui lebih lanjut peran diagnostik nilai LFG dalam memperkirakan kadar bikarbonat plasma pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik. Metode, penelitian ; Populasi penelitian adalah semua pasien yang menderita PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik yang dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RS Dr. M. Djamil. Dari hasil penelitian diperoleh pria lebih banyak menderita PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik. Kesimpulan; Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) tidak dapat dijadikan alat diagnostik untuk memperkirakan kadar bikarbonat plasma kurang dari 12 mmol/l pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik. Kadar bikarbonat plasma pasien PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik memiliki kadar rerata 9,1 (SD 3,4) mmol/l dengan estimasi selang 8,2 - 10,0 mmol/l. Tidak terdapat hubungan bermakna antara nilai LFG dan kadar bikarbonat plasma. Terdapat korelasi positif antara kadar bikarbonat plasma dan nilai *base excess* pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik.

Kata kunci : laju filtrasi glomerulus; Kadar bikarbonat ;penyakit ginjal kronik stadium 5

ABSTRACT

Low plasma bicarbonate levels are associated with high mortality in patients with advanced CKD. The severity of the degree of hypobycarbonatemia is related to the degree of glomerular filtration rate (GFR) where the lower the GFR, the lower the plasma bicarbonate level. Therefore, based on the relationship that the degree of hypobycarbonatemia is related to the degree of GFR, this study aims to find out more about the diagnostic role of GFR in estimating plasma bicarbonate levels in stage 5 CKD with metabolic acidosis. Method, study; The study population was all patients suffering from CKD stage 5 with metabolic acidosis who were treated at the Internal Medicine Department, Dr. M. Djamil. The results showed that men suffered more from CKD stage 5 with metabolic acidosis. Kesimpulan; Glomerular Filtration Rate (GFR) cannot be used as a diagnostic tool to estimate plasma bicarbonate levels of less than 12 mmol / l in stage 5 CKD with metabolic acidosis. Plasma bicarbonate levels in CKD stage 5 patients with metabolic acidosis had a mean level of 9.1 (SD 3, 4) mmol / l with an estimated range of 8.2 - 10.0 mmol / l. There was no significant relationship between LFG values and plasma bicarbonate levels. There was a positive correlation between plasma bicarbonate levels and

base excess values in stage 5 CKD with metabolic acidosis.

Keywords : Bicarbonate levels ;glomerular filtration rate; stage 5 chronic kidney disease

PENDAHULUAN

Salah satu kelainan yang selalu tampak pada stadium akhir PGK adalah asidosis metabolik.^{1,2} Sekitar 80% pasien PGK fase terminal yang akan menjalani dialisis, mengalami asidosis metabolik.^{3,4} Pada PGK, proses asidosis metabolik terjadi akibat sintesis bikarbonat plasma yang jauh menurun dibandingkan kondisi normal, selain juga karena kegagalan ginjal mengekskresikan asam.^{4, 5,6}

Kadar bikarbonat plasma yang rendah berhubungan dengan tingginya mortalitas pada pasien PGK stadium lanjut. Pada kondisi seperti ini pemberian suplemen bikarbonat diperlukan sebagai tindakan temporer dan kadang darurat yang bertujuan untuk menaikkan sementara pH darah ke level yang tidak berbahaya.⁷ Disini dibutuhkan pemeriksaan analisis gas darah (AGD) untuk mengetahui kondisi asidosis metabolik dan kadar bikarbonat plasma.⁸

Namun pemeriksaan AGD bukan tanpa kendala. Mulai dari tidak tersedianya fasilitas atau sampel darah yang tidak bisa didapatkan karena berbagai sebab.

Menyikapi kemungkinan tidak tersedianya pemeriksaan AGD untuk mengetahui kadar bikarbonat plasma pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik, diperlukan suatu cara alternatif untuk mengetahui atau memperkirakan kadar bikarbonat plasma tersebut. Cara tersebut

didasari oleh adanya hubungan antara besarnya derajat kerusakan ginjal dengan jumlah kadar bikarbonat plasma yang telah dilakukan pada beberapa penelitian.⁹

Beratnya derajat hipobikarbonatemia berkaitan dengan derajat laju filtrasi glomerulus (LFG) dimana semakin rendah LFG maka semakin rendah pula kadar bikarbonat plasma. Penurunan kadar bikarbonat plasma biasanya ringan sampai sedang (12-23 mEq/l) dan penurunan tersebut biasanya baru terlihat pada LFG kurang dari 20 ml/menit.^{3,10}

Masih belum adanya bukti penggunaan LFG sebagai metode diagnostik dalam mendeteksi kadar bikarbonat plasma pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik, terutama di Indonesia, maka berdasarkan adanya hubungan bahwa derajat hipobikarbonatemia berkaitan dengan derajat LFG, penelitian ini ingin mengetahui lebih lanjut peran diagnostik nilai LFG dalam memperkirakan kadar bikarbonat plasma pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik.

BAHAN DAN METODE

Populasi penelitian adalah semua pasien yang menderita PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik yang dirawat di Bagian Ilmu Penyakit Dalam, RS Dr. M. Djamil.

Besar sampel penelitian ditentukan dengan rumus:

$$\begin{aligned}n &= \frac{\{(Z_{\alpha}\sqrt{2V_1}) + (Z_{\beta}\sqrt{V_1+V_2})\}^2}{(AUC_1-AUC_2)^2} \\&= \frac{\{(1,645\sqrt{2 \times 0,14}) + \frac{(0,842\sqrt{0,14+0,16})}{(0,7-0,5)}\}^2}{(0,7-0,5)^2} \\&= 44,2\end{aligned}$$

n = jumlah sampel

Z_{α} = kesalahan tipe I, ditetapkan sebesar 5% maka $Z_{\alpha} =$

1,645 Z_{β} = kesalahan tipe II, ditetapkan sebesar 20% maka

$Z_{\beta} = 0,842$

AUC_2 = nilai AUC yang sudah diketahui dari alat diagnostik sebelumnya. Oleh karena belum ada alat diagnostik sebelumnya maka AUC_2 sebesar 0,5

AUC_1 = perbedaan ($AUC_1 - AUC_2$) minimal yang dianggap bermakna ditetapkan sebesar 0,2 maka dengan demikian AUC_1 sebesar 0,7

$$V_1 = [AUC_1 : (2 - AUC_1)] + [2 \times AUC_1^2 : (1 + AUC_1)] - [2 \times AUC_1^2] = 0,14$$

$$V_2 = [AUC_2 : (2 - AUC_2)] + [2 \times AUC_2^2 : (1 + AUC_2)] - [2 \times AUC_2^2] = 0,16$$

Sampel yang diambil menjadi 50 orang.

Penelitian ini dilakukan dengan metode potong lintang (*cross-sectional study*) yang akan melihat nilai diagnostik LFG dibandingkan dengan pemeriksaan analisis gas darah.

Kriteria inklusi:

1. Pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 dengan etiologi apapun.
2. Mengalami asidosis metabolik.
3. Terdapat peningkatan *anion gap*.
4. Belum pernah menjalani dialisis (predialisis).
5. Belum pernah mendapat suplemen natrium bikarbonat dalam 24 jam terakhir.
6. Usia lebih dari 14 tahun.

Kriteria Eksklusi:

1. Pasien dengan gangguan

keseimbangan asam-basa campuran.

2. Pasien dengan edema paru kardiogenik atau non kardiogenik.
3. Pasien dengan infeksi paru-paru.
4. Pasien dengan gula darah random > 250 mg/dl.
5. Pasien dengan diare.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik pasien PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik seperti terlihat pada Tabel 1. Jumlah total sampel 50 orang dengan rerata umur 52,7 (SD 19,9) tahun. Sampel terbanyak merupakan pria yaitu sebanyak 27 (54%) orang dan sisanya wanita.

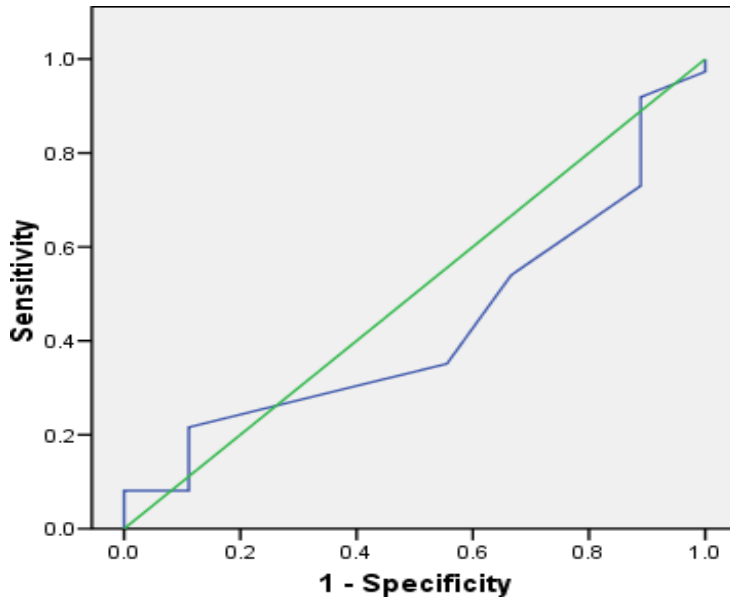
Tabel 1. Karakteristik pasien PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik

Karakteristik	N = 50
Umur (tahun)	
Rerata	52,7 (SD 13,9)
Kisaran	15 – 80
Jenis Kelamin	
Pria	27 (54%)
Wanita	23 (46%)

LFG (ml/menit)	
Rerata	6,0 (SD 2,4)
Kisaran	2,1 – 13,9
Proporsi kisaran	
1,0 – 4,9	18 (36%)
5,0 – 9,9	28 (56%)
10,0 – 14,9	4 (8%)
Ph	
Rerata	7,24 (SD 0,07)
Kisaran	7,07 – 7,34
HCO ₃ (mmol/l)	
Rerata	9,1 (SD 3,4)
Kisaran	3,2 – 14,9
PCO ₂ (mmHg)	
Rerata	20,3 (SD 5,6)
Kisaran	9 – 32
<i>Base Excess</i> (BE)	
Rerata	-16,4 (SD 4,1)
Kisaran	(-24,5) – (-9,7)
Karakteristik	N = 50
Ureum (mg/dl)	
Rerata	257,1 (SD 114,4)
Kisaran	68 – 681
Rerata	11,5 (SD 4,6)
Kisaran	4,2 – 20,7

Menggunakan data bikarbonat plasma dari 50 sampel yang diperiksa dengan AGD, dipakai kadar bikarbonat kurang dari 12 mmol/l sebagai batas untuk melihat besaran *area under the curve*

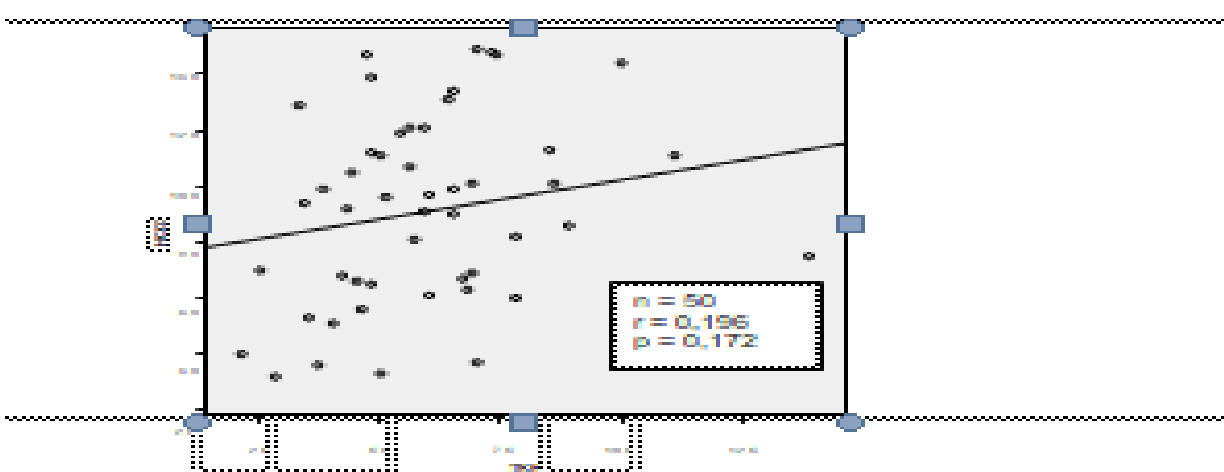
(AUC) nilai diagnostik LFG pada kurva ROC (Gambar 1).



Gambar 1. Kurva ROC pada kadar bikarbonat < 12 mmol/l

Oleh karena hasil analisis pada AUC didapatkan nilai kurva ROC yang tidak bermakna ($p > 0,05$) dan area dibawah kurva sebesar 43,1% maka analisis lebih lanjut dari kurva ROC untuk menilai sensitivitas dan spesifisitas LFG sebagai alat diagnostik tidak dapat dilanjutkan.

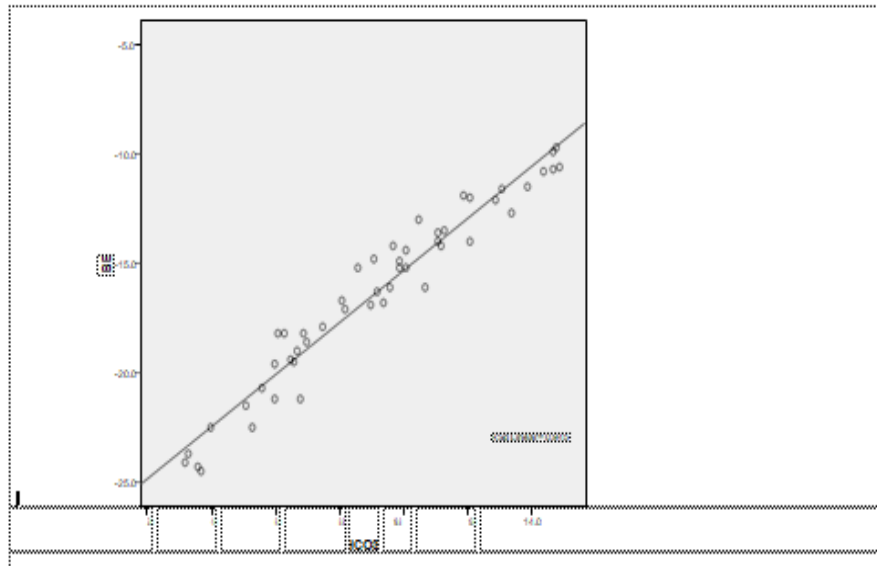
Hasil penelitian menunjukkan bahwa semakin rendah LFG maka semakin pula rendah kadar bikarbonat plasma namun hubungan ini tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Tampak hubungan antara nilai LFG dan kadar bikarbonat pada Gambar 2.



Gambar 2. Hubungan antara nilai LFG dan kadar bikarbonat plasma

Sementara hasil lain dari penelitian ini menunjukkan korelasi yang kuat secara statistik ($p < 0,01$) antara kadar bikarbonat dan nilai *base excess* dimana semakin rendah kadar bikarbonat

maka semakin rendah pula nilai *base excess*. Gambar 3 menunjukkan korelasi positif antara kadar bikarbonat dan nilai *base excess*.



Gambar 3. Hubungan antara kadar bikarbonat plasma dan nilai *base excess*

PEMBAHASAN

1. Sensitivitas dan Spesifisitas LFG

Penelitian ini tidak berhasil mendapatkan batas nilai LFG untuk memperkirakan kadar bikarbonat plasma tertentu pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik. Nilai AUC yang diperoleh dari metode kurva ROC sebesar 43,1% dengan nilai kurva yang tidak bermakna membuat analisis untuk mencari sensitivitas dan spesifisitas LFG sebagai alat diagnostik tidak bisa dilanjutkan. Hal ini karena AUC merupakan parameter diskriminasi suatu alat diagnostik yang nilainya berada di antara 50% - 100%.¹¹

Penetapan nilai batas deteksi kadar bikarbonat plasma yang memungkinkan untuk dicoba menggunakan metode kurva ROC pada penelitian ini hanya bisa coba dilakukan pada kadar bikarbonat 12 mmol/l. Percobaan analisis menggunakan batas nilai lain yang tetap merujuk pada nilai menurut kepustakaan, seperti 15 mmol/l atau 20 mmol/l, juga tidak bisa dilakukan karena data bikarbonat yang tidak homogen. Data dikatakan tidak homogen karena kadar bikarbonat seluruh sampel selalu kurang dari 15 mmol/l.

Peneliti tidak menemukan penelitian lain yang menggunakan metode kurva ROC pada kelompok pasien PGK stadium 5 terutama dengan asidosis metabolik. Penelitian lain yang menggunakan metode kurva ROC untuk mendeteksi mulai munculnya asidosis berdasarkan LFG pada PGK adalah yang dilakukan Moranne dkk, tahun 2009, di Perancis dimana penelitian tersebut mendefinisikan asidosis apabila kadar bikarbonat plasma kurang dari 22 mmol/l. Salah satu hasil penelitian Moranne dkk mendapatkan bahwa asidosis mulai muncul pada nilai LFG 40 ml/mnt dengan nilai spesivitas sebesar 36% namun penelitian tersebut tidak memaparkan nilai sensitivitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi LFG sebagai alat diagnostik.^{1 12}

Walaupun kemaknaan secara statistik tidak berhasil didapatkan namun untuk kepentingan klinik penelitian ini memberikan data bahwa setiap pasien PGK stadium 5, atau dengan LFG kurang dari 15, yang mengalami

asidosis metabolik dapat diperkirakan memiliki kadar bikarbonat plasma selalu kurang dari 15 mmol/l. Selain itu dengan menghitung interval kepercayaan pada tingkat 95% maka dari 50 sampel penelitian dengan kadar bikarbonat rerata 9,1 (SD 3,4) mmol/l didapatkan estimasi selang (*interval estimation*) kadar bikarbonat rerata 8,2 – 10,0. Interpretasi dari hal tersebut adalah bahwa kita percaya 95% bahwa kadar bikarbonat rerata pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik adalah antara 8,2 mmol/l sampai 10,0 mmol/l. Interval kepercayaan lebih informatif bagi klinikus dibandingkan nilai p.^{13,14}

2. Hubungan Nilai LFG dengan Kadar Bikarbonat

Penelitian ini juga mendapatkan bahwa penurunan kadar bikarbonat berbanding lurus dengan menurunnya LFG namun korelasi ini juga tidak bermakna secara statistik. Sementara Shah dkk, tahun 2009, mendapatkan perbedaan bermakna kadar bikarbonat plasma pada berbagai stadium PGK dimana semakin rendah stadium PGK, dengan kata lain semakin rendah LFG, maka semakin rendah pula kadar bikarbonat plasma. Hanya saja pada penelitian Shah dkk perbedaan kadar bikarbonat plasma dilihat dari pengelompokan LFG pada pasien PGK stadium 1 sampai dengan stadium 4.²¹⁵ Sementara penelitian ini mengambil sampel pasien-pasien yang masuk kategori PGK stadium 5 saja dimana ditemukan variasi kadar serum bikarbonat pada pasien yang berbeda dengan level LFG yang sama. Penjelasan mengenai keadaan ini belum diketahui sepenuhnya namun ini menggambarkan perbedaan pada fungsi tubulus atau produksi asam dari diet.³¹⁶

Harus dipikirkan adanya gangguan yang dominan pada fungsi tubulus ginjal apabila kadar serum bikarbonat turun jauh lebih rendah dari prediksi berdasarkan level LFG. Karena gangguan fungsi *collecting duct* juga menyebabkan penurunan sekresi kalium maka adanya hiperkalemia diluar proporsi terhadap level LFG dapat menjadi tambahan bukti adanya disfungsi tubulus ginjal yang dominan.⁴ Banyak pasien yang secara klinis

menderita penyakit glomerulus juga ditemukan kelainan tubulointersisial pada pemeriksaan histopatologi.⁴

Salah satu karakteristik asidosis metabolik pada PGK adalah sekali bikarbonat plasma turun biasanya kadarnya cenderung stabil kecuali apabila fungsi ginjal semakin berat atau adanya asupan asam dari luar. Kesimpulan tersebut juga didasarkan pada penelitian yang dilakukan Goodman dkk (kutip 4) bahwa pada pada pasien PGK dan hipobikarbonatemia yang dietnya diatur untuk beberapa waktu, kadar bikarbonat plasmanya cenderung stabil. Peningkatan produksi asam endogen juga mengindikasikan penurunan produksi bikarbonat baru atau gangguan pada reabsorpsi bikarbonat.⁴ Asidosis metabolik berat dengan kadar bikarbonat plasma kurang dari 12 mmol/l merupakan hal yang jarang pada kondisi dimana tidak adanya peningkatan asupan zat asam atau karena adanya kelainan reabsorpsi dan generasi bikarbonat oleh tubulus ginjal yang terjadi bersamaan.³¹⁶

Kemungkinan lain yang menyebabkan variasi kadar bikarbonat plasma pada pasien yang berbeda dengan level LFG yang sama adalah adanya bikarbonaturia. Walaupun jarang terjadi, bikarbonaturia dapat terjadi pada pasien dengan PGK.^{4 17} Pada beberapa kasus, terdapat bikarbonaturia yang cukup untuk membuat terjadinya hipobikarbonatemia.⁵¹⁸ Penelitian Lameire dkk, tahun 1986, pada 17 pasien mendapatkan bahwa fraksi ekskresi bikarbonat pada urin berkisar antara 4,25% sampai 17,65%.⁴¹⁷ Selain itu, hiperkalemia kronik yang sudah ada pada pasien PGK juga dapat memperburuk asidosis dengan menekan proses amoniogenesis ginjal yang selanjutnya semakin menekan produksi bikarbonat di ginjal.⁶

3. Hubungan Kadar Bikarbonat Plasma dengan Nilai *Base Excess*

Hasil lain dari penelitian ini menunjukkan kadar bikarbonat plasma yang berbanding lurus dengan nilai *base excess* dimana semakin rendah kadar bikarbonat maka semakin rendah pula nilai *base excess* dan korelasi ini bermakna secara statistik. Ion

bikarbonat merupakan komponen basa utama yang dominan memengaruhi nilai *base excess*. Karena itu kelainan kadar bikarbonat plasma biasanya tercermin pada kelainan nilai *base excess*.^{6 19} *Base excess* menggambarkan selisih jumlah basa penyangga pada pasien dibandingkan dengan nilai normal. *Base excess* bernilai negatif pada kondisi asidosis.^{20, 21} Seperti halnya bikarbonat, *base excess* sering juga digunakan untuk mengukur komponen metabolik pada gangguan keseimbangan asam-basa.²²

Adanya korelasi yang kuat ini membuat kita dapat menggunakan nilai bikarbonat plasma atau *base excess* dari data kertas AGD pasien PGK stadium 5 yang sama untuk memperkirakan dosis terapi bikarbonat yang dibutuhkan untuk mengoreksi gangguan metaboliknya. Yaitu apakah akan menggunakan rumus ($\text{HCO}_3^- \text{ target} - \text{HCO}_3^- \text{ terukur}$) x 0,5 x berat badan⁸²³ atau rumus (*base excess* x berat badan) : 4.²⁴

4. Keterbatasan Penelitian

Sumber-sumber referensi penelitian pembandingan yang berkaitan dengan pasien PGK stadium

5 predialisis, terutama dengan asidosis metabolik, sangat terbatas. Tidak ditemukan penelitian pembandingan setingkat *randomized-controlled trial*. Penelitian-penelitian pembandingan yang didapatkan lebih sering dengan metode *cross-sectional* atau retrospektif. Hal ini mungkin terjadi karena penelitian-penelitian pada PGK lebih fokus pada pencegahan progresivitas PGK stadium 2-4 menjadi stadium 5 atau fokus pada cara meningkatkan kualitas hidup pasien PGK stadium 5 yang telah menjalani dialisis secara reguler. Sementara pasien dengan PGK stadium 5 predialisis dengan asidosis metabolik merupakan kondisi darurat yang harus menjalani terapi pengganti ginjal segera

sehingga melakukan penelitian setingkat *randomized-controlled trial* atau *cohort* mungkin sulit untuk dilakukan mengingat hal tersebut dapat merugikan atau membahayakan kondisi pasien dan dapat menyalahi etika penelitian.

Selain itu, sumber-sumber referensi penelitian pembandingan tidak selalu melaporkan variabel-variabel data yang sama dengan penelitian ini sehingga dalam membandingkan variabel-variabel pada penelitian ini tidak selalu bisa dilakukan dengan penelitian pembandingan lain yang sama.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) tidak dapat dijadikan alat diagnostik untuk memperkirakan kadar bikarbonat plasma kurang dari 12 mmol/l pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik.
2. Kadar bikarbonat plasma pasien PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik memiliki kadar rerata 9,1 (SD 3,4) mmol/l dengan estimasi selang 8,2 - 10,0 mmol/l.
3. Tidak terdapat hubungan bermakna antara nilai LFG dan kadar bikarbonat plasma.
4. Terdapat korelasi positif antara kadar bikarbonat plasma dan nilai *base excess* pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik.

Saran:

1. Nilai LFG tidak dapat dijadikan alat diagnostik untuk memperkirakan kadar tertentu dari bikarbonat plasma pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik namun bagi klinikus kadar bikarbonat plasma pasien PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik dapat

diperkirakan selalu kurang dari 15 mmol/l.

2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar pada PGK stadium 5 dengan asidosis metabolik.

DAFTAR PUSTAKA

- Argyle B .(2020)' Blood gases'. Didapat dari: <http://www.bloodgastext.com>.
- Battle D. Metabolic acidosis. 1998'Dalam: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, penyunting. Primer on kidney diseases'. London: Academic Press;. h. 71-79.
- Caravaca, F. *et al.* (1999) 'Metabolic Acidosis in Advanced Renal Failure: Differences Between Diabetic and Nondiabetic Patients', 33(5), pp. 892–898.
- Cibulka, R., and Racek, J. Metabolic Disorders in Patients with Chronic Kidney Failure. *May. Physiol Res* 2007; 56: 697-705.
- Dahlan MS. 2009.'Besarnya sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan', edisi 2. Jakarta: Salemba Medika;
- Fischbach, F. T. and M. B. D. (2009) *A Manual of Laboratory and Diagnostic Test*. 8th edn. Lippincott Williams & Wilkins.
- Franch HA, Mitch WE. 1998 'Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis'. *J Am Soc Nephrol*; 9: S78-S81.
- Goldberger E. 1980. 'A primer of water, electrolyte and acid-base syndromes'. Philadelphia: Lea & Febiger;
- Gomella LG, Haist SA. 2002 'Clinician's pocket reference.' New York: McGraw-Hill;. h. 160-17.



- Grogono AW. Acid-base tutorial. Diunduh dari: <http://www.acid-base.com>.
- Kraut, J. A. and Madias, N. E. (2011) 'Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease', pp. 19–28. doi: 10.1007/s00467-010-1564-4.
- Kraut, J. A., and Kurtz, I. (2005) 'Metabolic Acidosis of CKD: Diagnosis, Clinical Characteristics, and Treatment'. *American Journal of Kidney Diseases*, 45(6), 978–993
- Kraut JA, Nagami GT. (2008) 'Metabolic acidosis of chronic kidney disease'. Dalam: Singh AK, Williams GH, penyunting. *Textbook of nephro-endocrinology*. New York: Mc-Graw Hill;. h. 457-81.
- Kravath RE. 1993 =Pathophysiology of hidrogen disturbance. Dalam: Finberg L, Kravath RE, Hellenstein S, penyunting. *Water and electrolyte in pediatrics--Physiology, pathology and treatment*. Edisi ke-2. Philadelphia: WB Saunders Company;. h. 88-106.
- Lameire, N. and Matthys, E. (1986) 'Influence of Progressive Salt Restriction on Urinary Bicarbonate Wasting in Uremic Acidosis', *American Journal of Kidney Diseases*, 8(3), pp. 151–158. doi: 10.1016/S0272-6386(86)80018-X.
- Levey, A. S. *et al.* (2003) 'Clinical Guidelines National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney', *Clinical Guidelines*.
- Lim, S. (2007) 'Metabolic Acidosis', *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 39, pp. 145–150.
- Price SA, Wilson LM. 2005 'Pathophysiology, clinical concepts of disease processes'. Sixth Edition. Dalam: Hartanto H, penyunting. *Patofisiologi, konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC;. h. 895-911.
- Ravel, R. (1995) *Clinical Laboratory Medicine: Clinical Applications of Laboratory Data*. 6th edn.
- Samir N. Shah, MD, Matthew Abramowitz, MD, Thomas H. Hostetter, MD, and M. L. (2015) 'Serum Bicarbonate Levels and the Progression of Kidney Disease: A Cohort Study', *Am J Kidney Dis*, 54(2), pp. 270–277. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.02.014.Serum.



