

Suplementasi Vitamin B1 untuk Pasien Sepsis

Marcia Kumala

Resident Medical Officer RSU Siloam Kupang, Nusa Tenggara Timur, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis disertai dengan perubahan metabolisme makronutrien ataupun mikronutrien yang cepat. Banyak pasien sepsis mengalami malnutrisi serta kekurangan vitamin dan mineral akibat peningkatan kebutuhan nutrisi dan pemberian nutrisi yang tidak adekuat, salah satunya defisiensi vitamin B1 atau tiamin. Suplementasi vitamin B1 dapat dipertimbangkan pada pasien sepsis mengingat manfaat vitamin B1 pada metabolisme tubuh.

Kata kunci: Sepsis, tiamin, vitamin B1

ABSTRACT

Sepsis is characterized by rapid changes in both macronutrients and micronutrients metabolism. Numerous septic patients suffer from malnutrition and vitamin or mineral deficiencies due to high nutritional requirement and inadequate nutrition, among others is vitamin B1 or thiamine deficiency. Vitamin B1 supplementation can be considered for septic patients, as there are many benefits of vitamin B1 to body's metabolism pathways. **Marcia Kumala. Vitamin B1 Supplementation in Sepsis**

Keywords: Sepsis, thiamine, vitamin B1

PENDAHULUAN

Sepsis dan syok sepsis merupakan masalah kesehatan utama yang sering dijumpai pada praktik sehari-hari. Kedua kondisi ini dapat menyerang jutaan orang dan menyebabkan kematian setiap tahunnya.¹ Beban global sepsis diperkirakan mencapai 32 juta kasus per tahun dan 5,3 juta kematian per tahunnya, mayoritas di negara-negara berkembang.² Penanganan sepsis ataupun syok sepsis membutuhkan intervensi yang cepat dan tepat, baik pada identifikasi awal maupun terapi antimikrobal yang benar; resusitasi cairan dan penggunaan vasopressor untuk menjaga kestabilan hemodinamik juga tidak kalah penting.³ Pemberian nutrisi melalui jalur enteral ataupun parenteral, baik itu makronutrien maupun mikronutrien, turut membantu penyembuhan sepsis. Pemberian nutrisi tidak adekuat dapat menyebabkan defisit energi dalam waktu cepat, hilangnya massa otot dan dapat memperburuk kondisi penyakit.⁴

Berdasarkan *Surviving Sepsis Campaign*, suplementasi omega-3, mikronutrien seperti selenium, dan asam amino seperti glutamin, terbukti bermanfaat dan sudah

direkomendasikan untuk pasien sepsis.¹ Salah satu zat mikronutrien yang banyak diteliti manfaatnya pada pasien sepsis adalah vitamin B1 atau tiamin. Sebanyak 35% pasien sepsis mengalami defisiensi tiamin, dan pemberian tiamin pada pasien-pasien tersebut secara signifikan dapat menurunkan angka mortalitas dan penurunan kadar laktat tubuh.⁴

SEPSIS

Sepsis merupakan salah satu komplikasi penyakit infeksi, yang bisa berakhir pada kematian. Berdasarkan definisi *Sepsis-3*, sepsis adalah keadaan disfungsi organ tubuh yang disebabkan ketidakseimbangan regulasi antara respons pejamu (*host*) terhadap suatu infeksi.^{1,5} Sedangkan syok sepsis adalah keadaan sepsis disertai masalah sirkulasi dan disfungsi seluler/metabolik, yang makin meningkatkan mortalitas.^{1,5}

Sepsis juga ditandai oleh terjadinya proses katabolik tubuh yang cepat. Pemecahan sumber cadangan energi, seperti otot, glikogen, dan lemak menjadi glukosa dibutuhkan untuk memenuhi kebutuhan organ-organ tubuh.⁴ Hal ini menyebabkan hilangnya massa otot tubuh. Kondisi seperti

anoreksia dan malnutrisi tidak jarang dijumpai pada pasien sepsis.^{4,6} Oleh karena itu, dibutuhkan nutrisi yang adekuat, baik makronutrien maupun mikronutrien.⁴

Kondisi sepsis mengakibatkan disregulasi metabolisme makronutrien karbohidrat, protein, dan lemak. Selain itu, terjadi pula perubahan metabolisme mikronutrien, meliputi mineral dan vitamin.⁶ Mikronutrien memegang peranan kunci berlangsungnya metabolisme dan homeostasis sel; beberapa bukti menunjukkan defisiensi mikronutrien tertentu dapat meningkatkan risiko kematian dan kegagalan fungsi organ.⁶ Di Turki, defisiensi mikronutrien yang biasa dijumpai pada pasien di bangsal penyakit infeksi, secara berurutan, yaitu zink, selenium, vitamin B1 (tiamin), vitamin B6 (piridoksin), dan vitamin B12 (kobalamin).⁷ Zink dan selenium merupakan mikronutrien yang paling banyak diteliti, masing-masing diyakini untuk peningkatan imun tubuh dan anti-inflamasi.⁶ Manfaat vitamin B1 untuk pasien sepsis masih diteliti lebih lanjut.

TIAMIN (VITAMIN B1)

Tiamin merupakan vitamin B yang pertama

Alamat Korespondensi email: gpmarciakumala@hotmail.com



diidentifikasi, sehingga disebut juga vitamin B1.⁸ Tiamin merupakan vitamin larut dalam air yang berperan penting dalam metabolisme sel.⁹ Tiamin hanya disimpan di tubuh dalam waktu singkat, kemudian diekskresi melalui urin.^{8,10} Oleh karena itu, asupan teratur dibutuhkan untuk mempertahankan kadar tiamin di dalam darah. Kadar tiamin tinggi bisa ditemukan di beberapa jenis makanan, seperti gandum utuh, beras cokelat, daging babi, daging unggas, kedelai, kacang-kacangan, biji-bijian, dan produk gandum yang difortifikasi, misalnya sereal.¹⁰ Angka kecukupan gizi tiamin pada pria dewasa adalah 1,2 mg/hari dan 1,1 mg/hari untuk wanita dewasa. Untuk anak-anak, kebutuhan tiamin per hari adalah 0,2 mg/hari, naik bertahap seiring pertambahan usia.¹⁰

Tiamin diserap di jejunum, kemudian diubah ke dalam bentuk tiamin bebas dan beberapa bentuk tiamin terfosforilasi, antara lain: tiamin monofosfat, tiamin difosfat, dan tiamin trifosfat. Tiamin difosfat, biasa disebut juga tiamin pirofosfat (TPP), merupakan bentuk tiamin paling aktif yang berperan sangat penting.⁸ Tiamin akan dibawa oleh vena porta menuju hati, dan ditransfer ke sel darah merah untuk disebarkan ke seluruh tubuh. Tiamin banyak disimpan di otot rangka, dan sisanya tersebar di organ jantung, hati, ginjal, dan jaringan saraf termasuk otak.⁸ Sebagian besar tiamin disimpan dalam bentuk tiamin difosfat (TPP).⁸

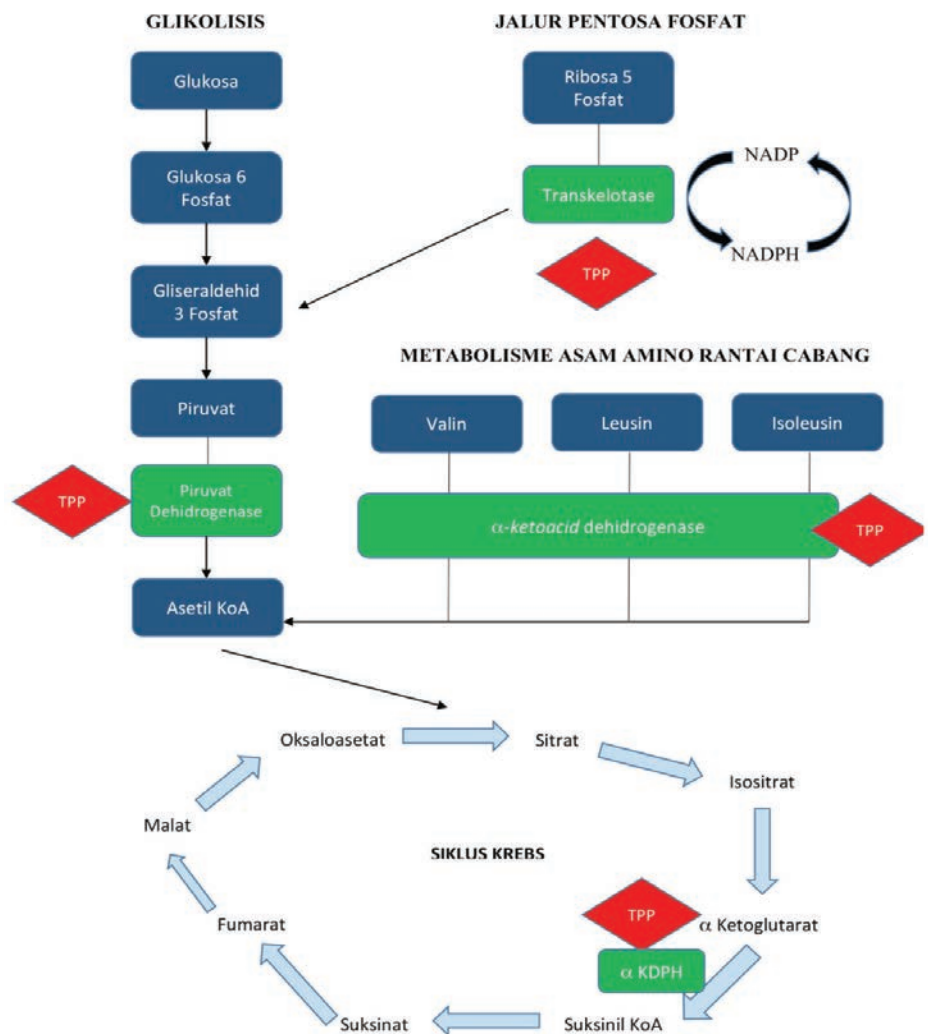
Tiamin dalam bentuk tiamin pirofosfat (TPP) berperan penting dalam proses metabolisme karbohidrat.⁷ Tiamin pirofosfat berperan sebagai kofaktor untuk berbagai jenis enzim. Salah satunya, enzim piruvat dehidrogenase, enzim yang berfungsi untuk mengubah piruvat menjadi asetil-koenzim A di dalam proses glikolisis, sebagai langkah awal untuk masuk ke dalam siklus Krebs, yang nantinya akan menghasilkan ATP.^{7,9} Di dalam siklus Krebs sendiri, TPP berperan juga sebagai kofaktor enzim α -ketoglutarat dehidrogenase, yang berfungsi mengubah α -ketoglutarat menjadi suksinil KoA. TPP juga berperan sebagai kofaktor enzim transketolase, salah satu enzim di dalam siklus pentosa fosfat. Siklus pentosa fosfat ini berfungsi untuk menghasilkan NADPH, yang digunakan untuk sintesis asam lemak dan steroid, serta ribosa fosfat untuk sintesis DNA.^{8,11} Selain untuk metabolisme karbohidrat, TPP juga digunakan

dalam metabolisme asam amino rantai cabang. TPP merupakan kofaktor dari enzim rantai-cabang- α -ketoasid dehidrogenase. Enzim ini berperan dalam pengubahan asam amino rantai cabang, yaitu valin, leusin, dan isoleusin menjadi suksinil KoA. Suksinil KoA selanjutnya akan masuk ke siklus Krebs.^{8,12} (Gambar). Tiamin dipakai oleh mitokondria ataupun sitosol sel, karena di mitokondria akan terjadi siklus Krebs dan metabolisme asam amino rantai cabang, sedangkan di sitosol sel terjadi glikolisis dan siklus pentosa fosfat.

Selain berperan sebagai kofaktor enzim-enzim, tiamin juga mempunyai fungsi lain sebagai non-kofaktor. Beberapa penelitian menunjukkan peran tiamin di dalam sistem imun, regulasi gen, respons terhadap stres oksidatif, aktivitas kolinergik, pompa ion klorida, dan penghantaran impuls saraf.¹²

Tiamin berperan penting untuk proses enzimatik di otak dan berlangsungnya komunikasi antar saraf. Tiamin berguna untuk pembaharuan jaringan saraf, sintesis mielin, dan modulasi sinyal saraf. Tiamin juga turut serta dalam penyerapan zat neurotransmitter, yaitu serotonin pada otak. Untuk fungsi lain yaitu sebagai antiinflamasi, tiamin dapat menekan aktivasi salah satu zat yang dipicu oleh stres oksidatif, misalnya NF- κ B.²

Definisi defisiensi vitamin B1 bermacam-macam, tergantung ambang batas normal tiamin yang digunakan. Suatu penelitian mendefinisikan defisiensi tiamin sebagai kadar tiamin plasma kurang dari atau sama dengan 7 nmol/L.⁸ Penelitian lain mendefinisikan kadar tiamin plasma kurang dari atau sama dengan 9 nmol/L sudah termasuk defisiensi tiamin absolut.¹³



Gambar. Manfaat tiamin dalam bentuk TPP sebagai kofaktor dalam berbagai macam jalur metabolisme.^{8,12}



Defisiensi tiamin menyebabkan berkurangnya produksi energi oleh mitokondria, sehingga mengaktifasi metabolisme anaerob yang akan meningkatkan kadar laktat dalam tubuh. Permasalahan bisa terjadi pada organ-organ vital seperti pada jantung dan otak, dan dapat berkomplikasi menjadi asidosis laktat, hipotensi, bahkan kematian.¹⁴ Secara klinis, defisiensi vitamin B1 disebut beri-beri. Beri-beri dibagi menjadi 3, yaitu: beri-beri genetik, beri-beri basah, dan beri-beri kering. Beri-beri genetik merupakan kelainan tubuh untuk mengabsorpsi tiamin. Beri-beri basah menyerang sistem kardiovaskular, biasa ditandai dengan vasodilatasi perifer, gagal miokard, kelebihan cairan, takikardia, penurunan fraksi ejeksi dan fungsi ventrikel kiri, yang bisa berakhir pada gagal jantung dan gagal ginjal akut. Salah satu bentuk beri-beri basah yang bersifat mengancam nyawa walaupun jarang ialah beri-beri Shoshin, yang ditandai oleh kolapsnya kardiovaskular secara akut dan asidosis laktat berat.⁸ Sedangkan beri-beri kering, yang menyerang sistem saraf, biasa ditandai dengan adanya oftalmoplegi, ataksia, dan neuropati yang disebut ensefalopati Wernicke dan sindrom Korsakoff. Sindrom Wernicke-Korsakoff ini bisa terjadi pada pasien gangguan saraf dan psikiatri.^{9,12} Sindrom ini secara klasik terdiri dari trias gangguan kognitif global, ataksia, dan gangguan okulomotor, misalnya nistagmus.⁸

Faktor predisposisi defisiensi tiamin antara lain, malnutrisi (pada malnutrisi terjadi penurunan nafsu makan kronis atau terganggunya absorpsi nutrisi), asidosis laktat, gagal jantung kongestif, neuropati, sindrom *refeeding*, penggunaan obat diuretik, gagal ginjal dengan dialisis, dan pasien sakit kritis. Banyak penelitian menunjukkan kadar tiamin rendah pada pasien-pasien sakit kritis dengan stres oksidatif, sepsis dan syok sepsis, asidosis metabolik, gagal jantung, dan penyakit neurodegeneratif lainnya.^{2,7,8,12}

TIAMIN DAN SEPSIS

Menurunnya kadar mikronutrien pada pasien infeksi disebabkan beberapa faktor, antara lain: malnutrisi, penurunan nafsu makan, berkurangnya absorpsi karena diare, atau terjadinya peningkatan kebutuhan nutrisi yang digunakan untuk sistem imun atau memperbaiki jaringan tubuh, serta ketidakmampuan pasien untuk makan dengan baik, misalnya disebabkan penurunan

kesadaran atau penggunaan ventilator mekanik.^{6,7} Status nutrisi atau status kadar mikronutrien dapat berhubungan dengan kemungkinan progresi infeksi menjadi lebih parah, misalnya terjadinya sepsis.^{6,7} Salah satu zat mikronutrien yang banyak diteliti pada pasien sepsis adalah tiamin.

Defisiensi tiamin sering ditemui pada pasien sepsis. Pada penelitian Oguzhan, *et al*, pada pasien SIRS dan sepsis, kadar tiamin tubuh ditemukan menurun, masing-masing sebanyak 46,4% dan 55,6%.⁷ Hal ini bisa terjadi karena proses hipermetabolik dan nutrisi parenteral yang sering tidak disertai dengan pemberian mikronutrien.¹⁵ Defisiensi tiamin juga bisa ditemui pada syok sepsis. Defisiensi tiamin terjadi pada 20-70% pasien syok sepsis.¹⁵ Pasien syok sepsis berisiko mengalami defisiensi vitamin B1 karena terjadi peningkatan stres oksidatif pada mitokondria, peningkatan kebutuhan metabolik, penurunan asupan makanan, dan penyakit komorbid.¹⁴ Pasien sepsis yang mengalami defisiensi tiamin bisa mengalami berbagai disfungsi, mayoritas gejalanya melibatkan sistem saraf dan kardiovaskular, hampir sama dengan klinis beri-beri.¹¹

Beberapa manfaat suplementasi tiamin pada pasien sepsis ataupun syok sepsis sudah banyak diteliti, misalnya suplementasi tiamin berhasil untuk menurunkan kadar laktat dalam tubuh, sehingga secara tidak langsung dapat menurunkan angka mortalitas pada pasien sepsis. Penelitian acak oleh Donnino *et al* membuktikan fungsi tiamin pada pasien syok sepsis. Tiamin dengan dosis 2x200 mg per hari selama 7 hari dapat menurunkan kadar laktat tubuh sejak 24 jam setelah pemberian vitamin intravena. Perbedaan signifikan juga terlihat pada mortalitas sebanyak 13% pada kelompok intervensi dibandingkan 46% pada pasien yang tidak diberi suplementasi tiamin.^{11,15} Sedangkan Woolum, *et al*, memberikan tiamin dosis berapapun dalam 24 jam pertama sejak pasien masuk rumah sakit, terbukti secara signifikan untuk menurunkan kadar laktat dan angka mortalitas dalam 28 hari pertama, dibandingkan kelompok kontrol.¹⁴

Manfaat suplementasi tiamin juga dibahas dalam pencegahan sindrom *refeeding*. Sindrom *refeeding* umumnya sering terjadi pada pasien-pasien malnutrisi yang langsung mengonsumsi atau menerima makanan

dengan jumlah berlebih dalam waktu cepat. Sindrom *refeeding* bisa dijumpai pada pasien sakit kritis, termasuk sepsis, namun sindrom *refeeding* juga bisa memperparah kondisi sepsis.¹⁶ Pada sindrom *refeeding*, terjadi perubahan metabolisme, khususnya proses glikolisis secara cepat dan tiba-tiba, yang mengakibatkan *uptake* elektrolit dan vitamin yang berperan untuk berlangsungnya metabolisme tersebut meningkat. Sindrom *refeeding* secara klasik ditandai hipofosfatemia, hipokalemia, hipomagnesemia, dan defisiensi tiamin. Walaupun belum didukung pedoman tertentu, beberapa laporan kasus dan ulasan merekomendasikan suplementasi tiamin sebelum dan selama terjadinya sindrom *refeeding*.¹² Sindrom *refeeding* harus secepat mungkin dikenali dan diantisipasi terutama pada pasien sepsis. Hipofosfatemia secara tidak langsung menurunkan afinitas hemoglobin terhadap oksigen, sehingga terjadilah hipoperfusi jaringan. Hipofosfatemia juga mempengaruhi fungsi sel darah putih, baik secara kemotatik, fagositik, maupun bakterisida, yang dapat mengakibatkan sepsis, atau memperparah suatu keadaan sepsis.¹⁶

Secara klinis, gejala defisiensi tiamin hampir sama dengan gejala pada sepsis dan syok sepsis. Manifestasi beri-beri mirip sekali dengan manifestasi klinis syok sepsis, yaitu hipotensi, peningkatan kadar laktat dalam tubuh, dan pola asam basa yang menyebabkan asidosis.⁵ Diagnosis defisiensi tiamin berat selalu harus dipertimbangkan terutama pada pasien syok disertai asidosis laktat yang tidak jelas penyebabnya.¹⁷ Kekurangan tiamin yang berhubungan dengan asidosis laktat terbukti responsif secara cepat terhadap pemberian tiamin intravena.¹¹

Pada penelitian Donnino, *et al*, beberapa dampak klinis juga ikut diteliti dan dibandingkan antara pemberian tiamin dan plasebo. Beberapa dampak klinis tersebut antara lain: kejadian *shock reversal* (didefinisikan sebagai >24 jam tanpa penggunaan obat-obatan vasopresor), skor APACHE II, dan skor SOFA setelah 24 jam pemberian, lamanya perawatan di rumah sakit, serta mortalitas di dalam rumah sakit.¹¹ Sayangnya, tidak ditemukan perbedaan signifikan pada dampak klinis tersebut antara kedua grup ini, yang mungkin bisa disebabkan oleh sedikitnya jumlah sampel (n=28), walaupun memang terjadi penurunan skor APACHE II



(skor 26 pada grup tiamin dan 23 pada grup plasebo) dan SOFA (skor 8,9 pada grup tiamin dan 8,1 pada grup plasebo) setelah 24 jam intervensi.¹¹ Meskipun demikian, beberapa studi kasus pemberian tiamin terhadap kasus beri-beri Shoshin menunjukkan perbaikan syok dan disfungsi organ serta penurunan kadar laktat dalam 1-12 jam setelah pemberian tiamin, dan penghentian bantuan napas dan hemodinamik setelah 2-48 jam suplementasi tiamin.¹⁷ Hasil studi kasus tersebut juga dapat dijadikan bahan pertimbangan, mengingat gejala syok sepsis sangat mirip gejala beri-beri basah, termasuk beri-beri Shoshin. Pemberian tiamin pada pasien kritis dengan insufisiensi miokard dan pulmoner di ruang rawat intensif juga memberikan respons yang baik berupa peningkatan tekanan darah dan tekanan vena sentral, tanpa diikuti dengan peningkatan denyut jantung.^{17,18}

Berdasarkan penelitian Donino, *et al*, suplementasi tiamin 2x200 mg selama 7 hari perawatan secara signifikan dapat menurunkan kadar laktat dalam tubuh

dan angka mortalitas pada pasien sepsis yang mengalami defisiensi tiamin.¹¹ Namun, berdasarkan rekomendasi ESPEN terhadap pasien dengan perawatan intensif, suplementasi tiamin 100 mg – 300 mg per harinya dapat diberikan pada 3 hari pertama perawatan pasien di ruang perawatan intensif. Dosis bisa dinaikkan menjadi 500 mg untuk pasien syok sepsis. Penelitian lain merekomendasikan pemberian 500 mg tiamin intravena setiap 8 jam selama 3 hari pertama. Dosis tiamin yang lebih tinggi memberikan manfaat berupa peningkatan absorpsi tiamin ke sistem saraf pusat dan menstabilkan kadar tiamin di dalam tubuh, mengingat cepatnya eliminasi tiamin ke luar tubuh melalui urin.¹⁴ Secara umum, pasien beri-beri yang memiliki riwayat konsumsi alkohol boleh menerima tiamin dengan dosis lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa riwayat konsumsi alkohol (dosis tiamin 100-200 mg IV), karena alkohol dapat menghambat *uptake* tiamin dan fosforilasi TPP.¹⁸ Pedoman Inggris juga merekomendasikan pemberian tiamin selama 15–30 menit dalam cairan infus salin atau

dekstrosa, untuk mengurangi kemungkinan efek samping, seperti anafilaktik, walaupun jarang.⁸ Pemberian tiamin bisa dikatakan aman, didukung penelitian Wrenn, *et al*, dari 989 pasien yang menerima injeksi bolus 100 mg tiamin, hanya ditemukan 12 efek samping, yaitu: 1 kasus pruritus dan 11 kasus iritasi lokal sementara.¹⁸

Pengukuran kadar tiamin tubuh tidak umum dan jarang tersedia di laboratorium, serta membutuhkan waktu lama. Meskipun demikian, pasien sepsis ataupun syok sepsis dapat tetap diberi suplementasi tiamin.⁸

SIMPULAN

Suplementasi tiamin sebagai terapi adjuvan pasien dengan sepsis ataupun syok sepsis dapat dipertimbangkan oleh para klinisi, mengingat banyaknya angka kejadian defisiensi tiamin pada pasien-pasien tersebut. Suplementasi tiamin secara tidak langsung dapat berpartisipasi dalam menurunkan angka mortalitas pasien dengan sepsis dan syok sepsis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486–552.
2. Marik P. Hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. *Focus on Ascorbic Acid. Nutrients*. 2018;10(11):1762.
3. Shin TG, Kim YJ, Ryoo SM, Hwang SY, Jo IJ, Chung SP, et al. Early vitamin C and thiamine administration to patients with septic shock in emergency departments: Propensity score-based analysis of a before-and-after cohort study. *J Clin Med*. 2019;8(1):102.
4. Wischmeyer PE. Nutrition therapy in sepsis. *Crit Care Clin [Internet]*. 2018;34(1):107–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.008>
5. Irvan I, Febyan F, Suparto S. Sepsis dan tata laksana berdasar guideline terbaru. *JAI Jurnal Anestesiologi Indonesia*. 2018;10(1):62.
6. Englert J, Rogers A. Metabolism, metabolomics, and nutritional support of patients with sepsis. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;37(2):321–31.
7. Dizdar OS, Baspınar O, Kocer D, Dursun ZB, Avcı D, Karakükü C, et al. Nutritional risk, micronutrient status and clinical outcomes: A prospective observational study in an infectious disease clinic. *Nutrients*. 2016;8(3):124.
8. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis*. 2016;8(6):1062–6.
9. Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, Berg KM, Grossestreuer AV, Marik PE, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: A review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care*. 2018;22(1):1–7.
10. Martel JL, Franklin DS. Vitamin B1 (thiamine) [Updated 2019 Jan 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482360/>
11. Donnino M, Andersen L, Chase M, Berg K, Tidswell M, Giberson T, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of thiamine as a metabolic resuscitator in septic shock. *Critical Care Medicine*. 2016;44(2):360–7.
12. Collie JTB, Greaves RF, Jones OAH, Lam Q, Eastwood GM, Bellomo R. Vitamin B1 in critically ill patients: Needs and challenges. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(11):1652–68.
13. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care* 2010;25(4):576–81.
14. Woolum JA, Abner EL, Kelly A, Bastin MLT, Morris PE, Flannery AH. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2018;46(11):1747–52.
15. Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: Focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D. *Intensive Care Med [Internet]*. 2018;44(11):1940–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5107-y>
16. Fernández López M, López Otero M, Álvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa J. Refeeding syndrome. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*. 2009;33(4):183–93.
17. Van Stigt RM, Van Der Wal G, Kamphuis S, Braber A. Beri-beri in the ICU: Remarkable shock reversal with thiamine. *Netherlands J Crit Care*. 2019;27(2):93–6.
18. Lei Y, Zheng MH, Huang W, Zhang J, Lu Y. Wet beri-beri with multiple organ failure remarkably reversed by thiamine administration. *Med (United States)*. 2018;97(9):5–9.