



# Asidosis Laktat pada Ketoasidosis Diabetik Berat di Instalasi Perawatan Intensif

Rina Lizza Roostati,\* Joseph Rusli\* \*

\* Instalasi Perawatan Intensif RS Immanuel, Bandung

\*\* Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Universitas Kristen Maranatha/ RS Immanuel, Bandung, Indonesia

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Asidosis laktat merupakan komplikasi yang jarang terjadi pada pasien kritis yang mengalami ketoasidosis diabetik (KAD). **Kasus:** Seorang pria 76 tahun masuk ke ICU dengan gagal napas dan henti jantung. Pasien didiagnosis dengan penyakit bronkopneumonia bilateral dan diabetes melitus tidak terkontrol. Setelah resusitasi jantung paru, sirkulasi spontan pasien dapat kembali. Pemeriksaan klinis dan laboratorium pasien menunjukkan kondisi berat, yaitu asidosis laktat pada KAD, syok tahap keempat disertai gangguan elektrolit berat. Setelah EGDT (*Early Goal-directed Treatment*) klinis stabil pada hari ketiga dan kadar laktat turun bermakna (2,7 mmol/L). **Ringkasan:** Asidosis laktat dapat terjadi pada pasien kritis KAD akibat hipoperfusi jaringan dan gangguan metabolisme glukosa. Pada umumnya pasien dengan hiperlaktatemia berat, asidosis, syok tahap keempat, sepsis, dan riwayat henti jantung jarang bertahan hidup. Namun, dengan penatalaksanaan terarah pasien berhasil bertahan dan kadar laktat turun bermakna. Kadar laktat dalam darah dapat digunakan sebagai parameter keberhasilan terapi pasien sakit kritis.

**Kata kunci:** Asidosis laktat, ketoasidosis diabetik, pasien kritis, resusitasi

## ABSTRACT

**Background:** Lactic acidosis is a rare but life-threatening complication in critical diabetic ketoacidosis (DKA) patients.<sup>1</sup> **Case:** A 76-yo man was admitted to ICU because of respiratory distress and cardiac arrest. The diagnoses were bilateral bronchopneumonia and uncontrolled diabetes mellitus. After resuscitation, patient reached ROSC state. Clinical and laboratory findings showed lactic acidosis in DKA, fourth stage of shock, and severe electrolyte imbalance. After EGDT (*Early Goal-directed Treatment*) to stabilize his hemodynamic state, patient survived; lactate level showed significant reduction (2.7 mmol/L) on the third day. **Conclusion:** Lactic acidosis can occur in critically diabetic ketoacidosis patients because of tissue hypoperfusion and glucose metabolism disorder. In general, patients with severe hyperlactatemia, acidosis, shock fourth stage, sepsis, and history of cardiac arrest rarely survive. However, with the appropriate management patients can survive and lactate levels dropped significantly. Lactate level can be used as treatment parameter in critically ill patients. **Rina Lizza Roostati, Joseph Rusli. Lactic Acidosis in Severe Diabetic Ketoacidosis in Critically Ill Patients**

**Keywords:** Critically ill patients, diabetic ketoacidosis, lactic acidosis, resuscitation

## PENDAHULUAN

Ketoasidosis diabetik (KAD) merupakan salah satu komplikasi akut diabetes melitus, baik tipe 1 maupun tipe 2. Sekitar 80% KAD dicetuskan oleh kondisi infeksi, infark miokard akut, pankreatitis akut, penggunaan obat steroid, menghentikan atau mengurangi dosis insulin; sedangkan pada sekitar 20% KAD tidak ditemukan faktor pencetus.<sup>6</sup>

Asidosis laktat merupakan kondisi asidosis metabolik yang ditandai oleh *anion gap* tinggi (lebih dari 16 mmol/L), pH rendah (di bawah 7,35), ion bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) rendah (di bawah 10 mmol/L), dan kadar asam laktat tinggi dalam darah (lebih dari 5 mmol/L).<sup>2,3</sup>

Laktat dapat diproduksi oleh semua sel tubuh<sup>2</sup> sejumlah kurang lebih 1400 mmol per hari, dan dibersihkan oleh ginjal dan hati (10-20%).<sup>3</sup> Terdapat dua jenis asam laktat yang diproduksi tubuh, yaitu asam laktat tipe A dan asam laktat tipe B.<sup>4,5</sup> Asam laktat tipe A dihasilkan oleh tubuh saat terjadi hipoksia jaringan, misalnya saat syok sepsis atau asma bronkiale berat. Tubuh memproduksi asam laktat tipe B misalnya karena obat metformin, penyakit G6PD, atau pada ketoasidosis diabetik. Laktat merupakan sisa produk anaerobik sehingga diindikasikan sebagai petanda beratnya penyakit pasien kritis. Satu mol glukosa yang dimetabolisme secara anaerobik menghasilkan 2 mol laktat.<sup>4</sup> Laktat menyebabkan pH ekstraseluler menjadi asam

(asidosis). Tingkat pH asam tertentu, yaitu 6,6 hingga maksimal 6,0, akan menghambat kerja kanal NHE ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger) di membran sel,<sup>7</sup> yang fungsinya mengatur pH intraseluler dengan cara memasukkan ion  $\text{Na}^+$  dan mengeluarkan ion  $\text{H}^+$ . Apabila kerja NHE dihambat, tekanan osmosis intraseluler meningkat yang akan diikuti dengan masuknya air ke dalam sel, menyebabkan sel hipoperfusi dan hancur. Oleh karena itu, laktat menjadi indikator perfusi jaringan dan tingkat *survival* penderita kritis.

Selain laktat, asidosis juga berkaitan dengan kadar kalium dalam darah. pH asam menyebabkan kalium bermigrasi ke luar sel, sehingga kadar kalium ekstraseluler



meningkat. Kadar kalium 5,1-6,0 mEq/L disebut hiperkalemia ringan, kadar 6,1-7,0 mEq/L disebut hiperkalemia sedang, kadar di atas 7,0 mEq/L disebut hiperkalemia berat. Kadar kalium yang tinggi selanjutnya akan menekan fungsi pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  di membran sel miosit jantung, sehingga ion  $\text{Na}^+$  intraseluler menumpuk yang akan menarik air menyebabkan miosit membengkak dan lambat laun hancur. Pembengkakan sel miosit menyebabkan berkurangnya kontraksi miosit, dikenal dengan kardioplegia.<sup>8,9</sup>

Efek kardioplegia juga disebabkan oleh hipokalsemia. Sepsis pada pasien kritis menyebabkan respons inflamasi, termasuk berkurangnya produksi hormon paratiroid, asupan vitamin D yang berkurang, dan berkurangnya enzim hidrosilase ginjal, yang akhirnya akan menyebabkan kadar kalsium dalam darah berkurang. Kalsium berperan penting dalam kontraksi otot jantung dan berkurangnya kalsium ekstraseluler menyebabkan otot jantung tidak berkontraksi dengan baik.<sup>9</sup> Efek klinis kardioplegia adalah terjadinya syok kardiogenik yang dapat berakhir dengan henti jantung.

Syok terbagi atas empat tahapan, yaitu tahap awal (*initial*), tahap kompensasi (*compensatory*), tahap perburukan (*progressive*), dan tahap akhir atau refrakter (*refractory*). Pada tahap awal tubuh merespons syok dengan mengubah metabolisme aerobik

sel menjadi anaerobik, sehingga kadar laktat meningkat. Pada tahap kompensasi dan tahap perburukan muncul gejala klinis berupa hipotensi, takikardia, oligouria hingga anuria, dan penurunan kesadaran. Pada tahap akhir, terjadi kerusakan multiorgan yang ireversibel dan mulai terjadi kematian tingkat seluler. Bila terjadi henti jantung maka segera dilakukan resusitasi jantung paru hingga kembalinya fungsi sirkulasi spontan pasca-resusitasi (*Return of Spontaneous Circulation/ROSC*). ROSC tercapai bila didapatkan semua tanda sirkulasi spontan, yaitu napas spontan, refleks batuk, pergerakan, terabanya nadi, dan terukurnya tekanan darah. Selanjutnya diperlukan stabilisasi hemodinamik segera agar tidak terjadi henti jantung ulangan.

Rivers (2012) membuktikan bahwa tatalaksana EGDT (*Early Goal-directed Treatment*) pada pasien syok dapat menurunkan angka mortalitas hingga 30,5%.<sup>10,11</sup> Tatalaksana EGDT mencakup penyesuaian beban jantung *preload*, *afterload*, dan kontraktilitas dengan *oxygen delivery* dan *demand*. Protokol mencakup pemberian antibiotik dalam 1-3 jam pertama pada pasien yang dicurigai infeksi dan sistolik <90 mmHg setelah 20-40 mL/kg atau laktat >4 mmol/L. Dilanjutkan dengan pemberian cairan kristaloid dan koloid bolus 500 mL tiap 30 menit untuk mencapai tekanan vena sentral (CVP) 8-12 mmHg. Jika tekanan arteri rata-rata (MAP) <65 mmHg diberi vasopresor dan jika >90 mmHg diberi

vasodilator. Jika saturasi oksigen vena sentral ( $\text{ScvO}_2$ ) <70% dilakukan koreksi hematokrit hingga >30%. Jika CVP, MAP, dan hematokrit telah optimal namun  $\text{ScvO}_2$  masih <70%, maka diperlukan inotropik. Jika  $\text{ScvO}_2$  >70% namun belum ada perbaikan, maka diperlukan bantuan mesin napas (**Gambar 2**).<sup>11</sup>

Tabel 1. Prinsip pengobatan KAD<sup>3,6</sup>

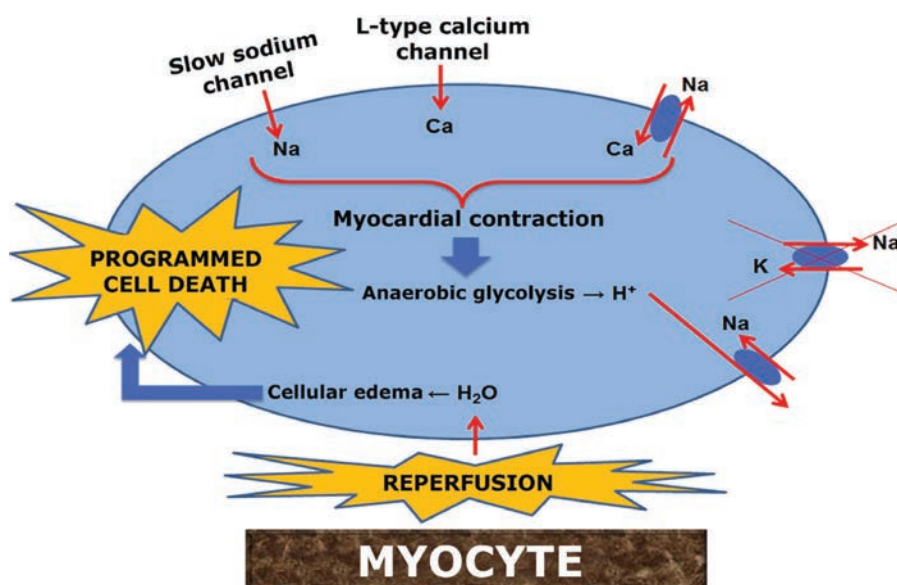
Prinsip Pengobatan KAD	
Cairan	Sesuai protokol tatalaksana EGDT ( <i>Early Goal-directed Treatment</i> )
Elektrolit	Koreksi hiperkalemia dengan insulin IV 10 unit dalam 15-30 menit (bila perlu dalam dekstrosa 40% 50 mL) dan natrium bikarbonat IV 1 mEq/kgBB dalam 10 menit untuk memfasilitasi masuknya kalium ke intraseluler; Koreksi hipokalsemia dengan kalsium glukonas IV 10% 10 mL dalam 10 menit dapat diulang bila tidak berespons; pemberian kalsium pada hiperkalemia juga dapat menstabilkan membran miosit jantung;
Insulin	Segera dimulai setelah rehidrasi cairan 15-20 mL/kgBB dalam 1 jam, diberi insulin bolus 0,15 unit/kgBB dilanjutkan 0,1 unit/kgBB/jam hingga target kadar glukosa tercapai (<200mg/dL)

Penatalaksanaan yang tepat dan segera berdasarkan patofisiologi dapat menekan angka morbiditas dan mortalitas pasien kritis KAD. Hasil yang diharapkan berupa turunnya kadar laktat, teratasinya sepsis, turunnya kadar kalium, hemodinamik yang stabil, sehingga perfusi jaringan dan kontraksi otot jantung dapat membaik. Turunnya kadar laktat dapat menjadi salah satu indikator tingkat *survival* penderita. Penatalaksanaan dan pemantauan hemodinamik pasien sebaiknya dilakukan di ruang intensif agar stabilisasi segera tercapai.

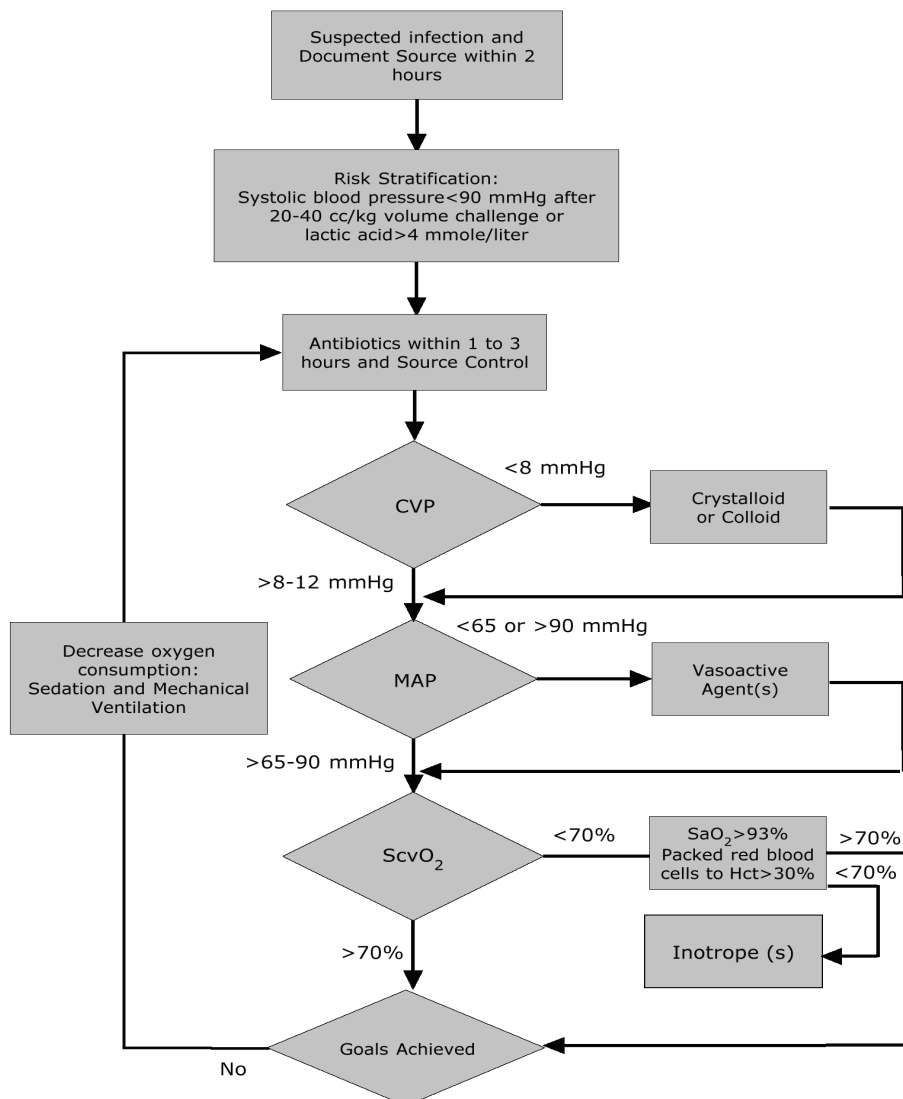
## KASUS

Seorang pria berusia 76 tahun dibawa ke ruang ICU dengan penurunan kesadaran, gagal napas, dan henti jantung. Pasien dalam perawatan hari ke-4 di ruang rawat biasa dengan diagnosis awal bronkopneumonia bilateral dan diabetes melitus tipe 2 tidak terkontrol. Pada pasien dilakukan tindakan resusitasi jantung paru namun kondisi sulit membaik, pasien berkali-kali henti jantung, hingga akhirnya sirkulasi spontan pasien kembali adekuat (*Return of Spontaneous Circulation/ROSC*).

Pasca-resusitasi kesadaran *soporo-comatous*, tekanan darah 80/51 (MAP 60) mmHg, nadi takikardia 130 kali per menit reguler,



Gambar 1. Kardioplegia: Efek hiperkalemia terhadap miosit<sup>8</sup>



Gambar 2. Early Goal-Directed Treatment<sup>11</sup>

pernapasan didukung mesin bantu napas, mode ventilator CMV (*Continuous Mandatory Ventilator*) FiO<sub>2</sub> 60% dititrasi turun dan PEEP 7-8, saturasi oksigen perifer tercapai 96-98%. Pada pemeriksaan fisik didapatkan tidak anemis, turgor kulit kembali lambat, bunyi paru tambahan ronki kering di kedua lapang paru, tidak ada mengi, tidak ada kelainan pada abdomen, ekstremitas dingin, dan tidak ada edema.

Hasil pemeriksaan laboratorium pasca-resusitasi antara lain: glukosa darah 833 mg%, kadar laktat darah 15,7 mmol/L, leukositosis 25.890/mL, ureum 107 mg/dL, kreatinin 4,0 mg/dL, hiponatremia (125 mEq/L), hiperkalemia (7,3 mEq/L), hipokalsemia (7,1 mEq/L), albumin 3,4g/dL, klorida 95 mEq/L,

analisis gas darah: pH 7,009, pCO<sub>2</sub> 18,4 mmHg, pO<sub>2</sub> 187 mmHg, HCO<sub>3</sub> 4,6 mEq/L, SatO<sub>2</sub> 98,6%, BE -26,40 mmol/L.

Pasien diresusitasi cairan garam fisiologis 1 L dalam 1 jam pertama dilanjutkan cairan rumatan 1 L dalam 24 jam, natrium bikarbonat 100 mEq dalam 1-2 jam, bolus insulin 10 unit lalu drip dimulai 3-5 unit/jam titrasi sesuai kadar glukosa darah, dobutamin drip dimulai 3 mcg/kg/menit dan noradrenalin drip dimulai 0,05 mcg/kg/menit. Untuk mencapai MAP >65 mmHg, diperlukan vasopresor dosis tinggi yaitu dobutamin 10 mcg/kg/menit dan noradrenalin 0,7 mcg/kg/menit. Kalsium glukonas 1 g IV dilanjutkan rumatan 3x1 g IV, koreksi NaCl 3% 500 mL untuk 24 jam. Kesadaran, hemodinamik, dan jumlah urin

dipantau ketat, elektrolit, glukosa darah, dan analisis gas darah dicek berkala.

Pada hari kedua, kesadaran compos mentis, masih dalam bantuan mesin napas, tekanan darah 112/67 (MAP 82) mmHg, nadi 108 kali per menit, napas spontan (+) total respirasi 19-20 kali per menit, saturasi oksigen perifer 96-98%. Kadar glukosa darah 220-250 mg/dL dengan insulin drip 5-7 U/jam. Hemodinamik pasien masih dalam dukungan vasopresor dosis tinggi yaitu dobutamin 10 mcg/kg/menit dan noradrenalin 0,7 mcg/kg/menit.

Pada hari ketiga, kondisi pasien berangsur membaik. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan kadar laktat darah turun bermakna (2,7 mmol/L), kadar glukosa darah 180-220 mg/dL dengan insulin drip 2-3 U/jam, kadar natrium dalam batas normal (131 mEq/L), kalium 4,7 mEq/L, analisis gas darah: pH 7,381, pCO<sub>2</sub> 27,8 mmHg, pO<sub>2</sub> 139 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16,1 mEq/L, SatO<sub>2</sub> 98,8%, BE -9,0 mmol/L.

Pasien mengalami gagal ginjal akut akibat komplikasi syok sepsis dan syok kardiogenik pasca-henti jantung; jumlah urin pasien sejak hari pertama berkisar 550-700 mL/24 jam (<0,5 mL/kg/jam) dan tidak berespons terhadap terapi meskipun hemodinamik telah stabil, oleh karena itu direncanakan hemodialisis.

**PEMBAHASAN**

Asidosis laktat merupakan kondisi kadar laktat dalam darah (>5 mmol/L), disertai pH rendah (asidosis, <7,35), anion gap tinggi (>16 mmol/L), dan ion bikarbonat rendah (<10 mmol/L). Pada pasien ini, didapatkan kadar laktat darah tinggi (15,7 mmol/L), pH rendah (7,009), anion gap tinggi (25,4 mmol/L), dan ion bikarbonat rendah (4,6 mmol/L). Pada pasien ini kadar albumin dalam batas normal, sehingga anion gap tidak perlu dikoreksi. Anion gap diukur dengan rumus: Na<sup>+</sup> - (Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>).

Pasien didiagnosis ketoasidosis diabetik karena memenuhi kriteria diagnosis KAD,<sup>6</sup> yaitu: kadar glukosa 833 mg% (>250 mg%), pH 7,009 (<7,35), HCO<sub>3</sub> 4,6 mmol/L (rendah), anion gap 25,4 mmol/L (tinggi).

Diagnosis pasien ini adalah asidosis laktat pada ketoasidosis diabetik dengan sepsis akibat bronkopneumonia bilateral sebagai pencetus. Komplikasi asidosis laktat pada pasien ini



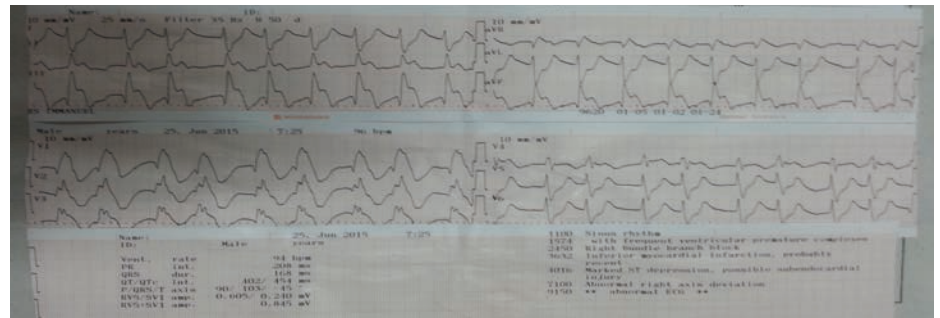


berupa gangguan elektrolit (hiponatremia, hiperkalemia berat, hipokalsemia - dengan nilai albumin dalam batas normal), gangguan asam basa (asidosis, hiperlaktatemia berat), gangguan hemodinamik (syok tahap keempat/ tahap refrakter dan henti jantung), serta penurunan kesadaran.

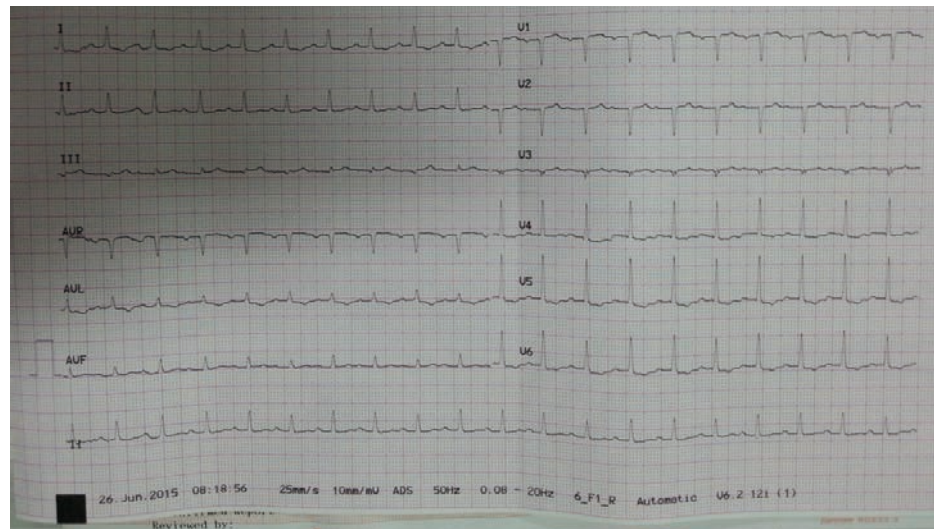
Henti jantung pasien ini disebabkan banyak faktor. Kadar laktat yang tinggi menyebabkan pembengkakan sel, sehingga perfusi jaringan memburuk dan sel hancur. Kondisi asidosis menyebabkan migrasi kalium ke ekstraseluler sehingga terjadi hiperkalemia. Sepsis menekan produksi hormon paratiroid dan respons inflamasi menyebabkan hipokalsemia. Hiperkalemia dan hipokalsemia selanjutnya menyebabkan kontraksi otot jantung berkurang atau kardioplegia. Secara klinis, terlihat dengan terjadinya syok kardiogenik (selain syok sepsis) dan berakhir dengan henti jantung. Kadar laktat dipakai sebagai indikator tingkat *survival* penderita karena menggambarkan tingkat perfusi jaringan.

Penatalaksanaan pasien ini diutamakan pada resusitasi jantung paru segera karena henti jantung, lalu stabilisasi hemodinamik dengan tatalaksana EGDT (*Early Goal-directed Treatment*) berupa pemberian antibiotik untuk sepsis akibat bronkopneumonia bilateral sebagai pencetus KAD. Antibiotik berupa golongan  $\beta$ -laktam dan fluorokuinolon respiratorik diberikan secara empiris hingga didapatkan hasil biakan kuman 4-5 hari kemudian, berupa meropenem 3 x 500 mg IV dan *moxifloxacin* 1 x 400 mg IV. Koreksi cairan dengan cairan kristaloid NaCl 0,9% 500 mL tiap 30 menit atau 1-2 liter dalam 1 jam pertama sampai didapatkan status cairan cukup. Pada pasien ini belum dipasang kateter vena sentral, oleh karena itu pemberian cairan didasarkan pada pemeriksaan klinis dan tanda vital. Selanjutnya karena tekanan arteri rata-rata (MAP) pasien <65 mmHg, diberikan dobutamin dan noradrenalin *drip* dengan dosis titrasi. Buruknya kontraksi jantung akibat kardioplegia menyebabkan dosis vasopresor harus cukup tinggi untuk mencapai MAP >65 mmHg. Hingga hari ketiga, MAP tercapai >65 mmHg dengan dosis dobutamin 10 mcg/kg/menit dan noradrenalin 0,7 mcg/kg/menit.

Hiperkalemia berat perlu segera dikoreksi karena menyebabkan henti jantung berulang. Koreksi berupa pemberian natrium bikarbonat



**Gambar 3.** Gambaran EKG pasien saat hiperkalemia berat (7,3 mEq/L), tampak kompleks QRS melebar dan gelombang T tinggi



**Gambar 4.** Gambaran EKG pasien keesokan harinya setelah kadar kalium dikoreksi (4,2 mEq/L), tampak kompleks QRS dan gelombang T dalam batas normal

dan insulin untuk memfasilitasi masuknya kalium ke dalam sel. Hiperkalemia berat pasien ini terlihat dari gambaran EKG yang khas, yaitu gelombang T tinggi dan kompleks QRS melebar (**Gambar 3**). **Gambar 4** menunjukkan EKG pasca-koreksi kalium keesokan harinya.

Hipokalsemia dikoreksi karena bersama hiperkalemia dapat menyebabkan kardioplegia, koreksi dengan menggunakan kalsium glukonas IV bolus dan rumatan. Pemberian kalsium pada pasien hiperkalemia juga berguna untuk stabilisasi membran otot jantung.

Kadar glukosa darah dikoreksi dengan insulin bolus dan *drip* hingga mencapai kadar <200 mg/dL, dan untuk mencegah hipoglikemia cairan diganti dekstrosa. Insulin pada terapi KAD bukan untuk menurunkan kadar glukosa darah saja, namun untuk mencegah ketonemia akibat ketogenesis, lipolisis, dan glukoneogenesis.<sup>4,6</sup>

Kondisi klinis pasien membaik di hari perawatan ICU ketiga, kadar laktat turun bermakna pada hari ketiga (2,7 mmol/L).

Pemantauan menyeluruh sebaiknya dilakukan di ruang intensif meskipun pada kasus yang tidak memerlukan alat bantu napas karena perlu pemantauan hemodinamik dan laboratorium berkala dan ketat.

### RINGKASAN

Asidosis laktat dapat terjadi pada ketoasidosis diabetik yang merupakan komplikasi akut diabetes melitus tipe 1 ataupun tipe 2. Asidosis laktat memerlukan penatalaksanaan segera dan tepat sesuai patofisiologinya karena dapat mengancam nyawa dengan menurunkan kontraktilitas otot jantung dan mempengaruhi perfusi jaringan. Penatalaksanaan meliputi stabilisasi hemodinamik (EGDT/ *Early Goal-directed Treatment*), koreksi elektrolit (natrium bikarbonat dan insulin bila hiperkalemia, koreksi kalsium dengan kalsium glukonas).



Insulin diperlukan bukan hanya untuk menurunkan kadar glukosa darah melainkan juga menekan ketogenesis, lipolisis, dan glukoneogenesis.

Penatalaksanaan juga harus meliputi terapi penyakit pencetus. Bila disebabkan infeksi, diberikan antibiotik empiris sebelum hasil biakan kuman didapatkan 4-5 hari kemudian. Meskipun umumnya sulit, pasien dapat

bertahan hidup dengan penatalaksanaan yang cepat dan sesuai, dan kadar laktat diharapkan kembali normal.

### DAFTAR PUSTAKA :

1. Anaesthesia Education [internet]. 2006 [cited 2015 June 30]. Available from: [www.anaesthesiamcq.com](http://www.anaesthesiamcq.com)
2. Krzymien J, Karnafel W. Lactic acidosis in patients with diabetes. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2013; 123(3): 91-6
3. Rachoin JS, Weisberg LS, McFadden CB. Treatment of lactic acidosis: Appropriate confusion. *Journal of Hospital Medicine* 2010; 5(4): 1-7
4. Oh YK. Acid-base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8 : 66-71
5. Soewondo P, Hendarto H. Asidosis laktat. In: Aru W.Sudarto, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p.1903-5.
6. Soewondo P. Ketoasidosis diabetik. In: Sudarto AW, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 1896-9.
7. Behmanesh S, Kempinski O. Mechanism of endothelial cell swelling from lactacidosis studied in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279: 1512-7.
8. Mizutani S<sup>1</sup>, Al-Dadah AS, Bloch JB, Prasad SM, Diodato MD, Schuessler RB, et al. Hyperkalemic cardioplegia-induced myocyte swelling and contractile dysfunction: Prevention by Diazoxide. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:154-9.
9. Oliveira MA, Brandi AC, Santos CA, Botelho PH, Cortez JL, Braile DM. Modes of induced cardiac arrest: Hyperkalemia and hypocalcemia - Literature review. *Rev Bras Cir Cardiocasc*. 2014; 29(3): 432-6.
10. Chen K, Pohan HT. Penatalaksanaan syok septik. In: Sudarto AW, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. 5<sup>th</sup> ed. Jakarta: Interna Publishing; 2009. p. 190-2.
11. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, Dagher GA, Cannon C, et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: A review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78: 712-24.