

TESIS

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KADAR
VITAMIN D PADA SEPSIS DAN SYOK SEPSIS**

*FACTORS AFFECTING VITAMIN D LEVELS
IN SEPSIS AND SEPTIC SHOCK*

Disusun dan Diajukan oleh :

NUR FATMA

C015181014



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

TESIS
FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KADAR
VITAMIN D PADA SEPSIS DAN SYOK SEPSIS

FACTORS AFFECTING VITAMIN D LEVELS
IN SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1
(Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan Diajukan oleh :

NUR FATMA

C015181014

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

MAKASSAR

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KADAR VITAMIN D
PADA SEPSIS DAN SYOK SEPSIS**

FACTORS AFFECTING VITAMIN D LEVELS IN SEPSIS AND SEPTIC SHOCK


Disusun dan diajukan oleh :

NUR FATMA

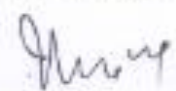
Nomor Pokok : C015181014

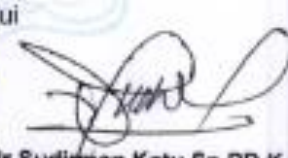
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 12 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui



dr. Satriawan Abdi, Sp.PD, K-IC
NIP. 197908252005021003

Ketua Program Studi Spesialis 1


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197508132008121001


dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI
NIP. 19700613 200112 1 002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda-tangan dibawah ini :

Nama : dr. Nur Fatma

NIM : C015181014

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : “Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D pada Sepsis dan Syok Sepsis” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Desember 2022

Yang menyatakan,

A 10,000 Indonesian Rupiah banknote is shown, partially obscured by a handwritten signature in black ink. The signature is written over the central part of the note, which features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA' and 'DAPATKAN KEASLIAN TESIS'.

dr. Nur Fatma

KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, memberikan nasehat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu melaksanakan pendidikan saya selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.

3. **Dr. Uleng Bahrn, SpPK(K), PhD.** Mantan Koordinator PPDS-I dan **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena

banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.

7. **dr. Satriawan Abadi Sp.PD, KIC** dan **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI**. Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.
8. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM**. Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Erwin Arif, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Para penguji:** Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, 2. Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM., dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.
11. DR.dr.Femi Syahrani, Sp.PD, K-R, dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D, dr. Siti Rabiul Zatalia, Sp.PD, K-GH selaku pembimbing tugas Referat saya yang senantiasa membantu, membimbing, dan memotivasi

mengoreksi, diskusi, dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan tugas referat saya selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.

12. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para Guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
13. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS Maba Halmahera Timur, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
14. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
15. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr.Ummy, dr.Fatanah dr.Henny, dr.Resti, dr.Rina, Sp.PD, dr.Eci, Sp.PD, dr.Restu, dr.Erza, dr. Ivo Sp.PD. dr.Jimmi, dr.Vandi, dr.Yusuf, dr.Adeh, Sp.PD, dr.Faizal, dr. Khalif dan dr.Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
16. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi : H. Jamaluddin dan HJ. Sitti Salma, serta Sugiono dan HJ. Marijati, dan kepada saudara yang saya sayangi Rosni, SE., MH, Faisal, S.Farm., Apt., MM, dan Nur Jana, S.KM, Elvina Nova Linata, SE, Hanuba, A.Md. MTrL, Nur Azizah, S.Ked.** terima kasih atas waktu, semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang kelak dapat menjadi berkat dan berguna bagi banyak orang. Terkhusus suami yang saya sayangi **Muhammad Awaluddin** dan anak-anakku yang saya cintai **Abdullah Faiz, M. Sa'ad Zubair, M. Ubaidah Syakib** terimakasih atas dukungan, kerjasama, doa dan cinta kasihnya serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya. Tak lupa pula saya ucapkan terimakasih kepada **Martina** dan **Miati** yang telah membantu saya menjaga anak-anak saya dengan baik sehingga saya dapat tenang mengikuti pendidikan saya.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Desember 2022

Nur Fatma

DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
ABSTRAK	x
BAB I PENDAHULUAN :	1
I.1 Latar Belakang :	1
I.2 Rumusan Masalah :	3
I.3 Tujuan Penelitian :	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA :	4
II.1 Sepsis :	4
II.2 Patofisiologi Sepsis	6
II.3 Vitamin D	10
II.4 Efek Imunomodulator dari Vitamin D	15
II.5 Vitamin D dan Sepsis	20
BAB III KERANGKA TEORI.....	23
III.1 Kerangka Teori	23

III.2 Kerangka Konsep	24
III.3 Variabel Penelitian	24
III.4 Hipotesis Penelitian	24
BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	25
IV.1 Desain Penelitian	25
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian	25
IV.3 Populasi penelitian	25
IV.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	24
IV.5 Jumlah Sampel Penelitian	26
IV.6 Metode Pengambilan Sampel	26
IV.7 Etik Penelitian	27
IV.8 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	27
IV.9 Analisis Data	30
IV.10 Alur Penelitian	31
BAB V. HASIL PENELITIAN	32
V.1 Karakteristik Subjek	32
V.2 Karakteristik Kadar Vitamin D menurut Kelompok	33
V.3 Karakteristik Kadar Vitamin D menurut Jenis Kelamin	34
V.4 Karakteristik Kadar Vitamin D menurut Umur	34
V.5 Karakteristik Kadar Vitamin D menurut Komorbid	35
V.6 Karakteristik Kadar Vitamin D menurut Komorbid dan Jenis Kelamin	35
V.7 Analisis Multivariat Faktor yang Berpengaruh terhadap Kadar Vitamin D	36

BAB VI. PEMBAHASAN	37
BAB VII PENUTUP	42
VII.1 Ringkasan	42
VII.2 Kesimpulan	42
VII.3 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Definisi sepsis dan syok sepsis berdasarkan Sepsis-3	5
Gambar 2.2 Kriteria klinis Pasien Sepsis dan Syok Sepsis	6
Gambar 2.3. Patofisiologis sepsis	10
Gambar 2.4. Metabolisme Vitamin D	14
Gambar 2.5. Peran Vitamin D pada Sistim Imun	16
Gambar 2.6. Morbiditas dan mortalitas Insufisiensi vitamin D dan sepsis	22

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. <i>Sequential (sepsis related) Organ Failure Assesment (SOFA)</i>	5
Tabel 2.2 Status vitamin D menurut rekomendasi Holick	14
Tabel 2.3 Pengaruh 1,25 (OH) 2 D3 pada sel imun	18
Tabel 4.1 Kategori LFG pada PGK	30
Tabel 5.1 Karakteristik subyek penelitian	33
Tabel 5.2 Sebaran subyek penelitian	33
Tabel 5.3 Sebaran Kategori Vitamin D menurut Kelompok	33
Tabel 5.4 Sebaran Kategori Vitamin D menurut Jenis Kelamin	34
Tabel 5.5 Sebaran Kategori Vitamin D menurut Umur	34
Tabel 5.6 Sebaran Kategori Vitamin D menurut Komorbid	35
Tabel 5.7 Sebaran Kategori Vit D menurut Komorbid & Jenis Kelamin	35
Tabel 5.8 Analisis Multivariat Faktor yang Berpengaruh terhadap Vitamin D	36

DAFTAR SINGKATAN

1 α -OHase	: Enzim 1 α -hidroksilase
25-OHase	: Enzim 25-hidroksilase
1,25(OH) ₂ D	: 1,25 dihidroksivitamin D
25(OH)D	: 25-hydroxyvitamin D
APC	: Antigen presenting cell
CCL22	: C-C motif chemokine 22
CD40	: Cluster of differentiation 40
CD80	: Cluster of differentiation 80
CD86	: Cluster of differentiation 86
CFR	: Crude fatality rate
CKD-EPI	: Chronic kidney disease epidemiology collaboration
CXCL10	: Chemokine ligand 10
CYP2R1	: Cytochrome P450 family 2R1
CYP24	: Cytochrome P450 family 24
CYP27	: Cytochrome P450 family 27
CYP24A1	: Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1
CYP27A1	: Cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1
CYP27B1	: Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1
DAMPs	: Damage-associated Molecular Patterns
DCs	: Dendritic cells
tDC	: Tolerogenik DC

dsRNA	: Double-stranded ribonucleic acid
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FGF-23	: Fibroblast growth factor-23
FoxP3 +	: Forkhead box P3
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen-DR
IFN- γ	: Interferon gamma
IL-6	: Interleukin-6
IL-8	: Interleukin-8
IL-10	: Interleukin-10
IL-12	: Interleukin-12
IL-15	: Interleukin-15
ISNBA	: Infeksi saluran napas bawah akut
LL-37	: Katelisinidin
LPS	: Lipopolisakarida
LPSab	: Lipopolisakarida Antibodi
PRRs	: <i>pattern recognitions receptors</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular pattern</i>
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1
MHC II	: Major histocompatibility complex class II
miR-155	: MicroRNA-155
(NF)- κ B	: Nuclear factor κ B
NOD	: Nucleotide-binding Oligomerization Domain
PAMPs	: Pathogen-associated Molecular Patterns

PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PRR	: Pattern Recognition Receptor
PTH	: Paratiroid hormon
P38 MAPK	: p38 mitogen-activated protein kinase
qSOFA	: Quick Sequential Organ Failure Assessment
Riskesmas	: Riset Kesehatan Dasar
RXR	: Retinoid X receptor
SOCS1	: Suppressor of cytokine signaling 1
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
Th1	: T-helper 1
Th2	: T-helper 2
Th17	: T-helper 17
TLR	: Toll like reseptor
TLR1	: Toll like reseptor family 1
TLR2	: Toll like reseptor family 2
TLR3	: Toll like reseptor family 3
TNF- α	: Tumor necrosis factor alpha
T-Reg	: T Regulator
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: Vitamin D Reseptor
VDREs	: Vitamin D response elements
WHO	: World Health Organization

ABSTRAK

Nur Fatma: Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D Pada Sepsis Dan Syok Sepsis (Dibimbing oleh Satriawan Abadi dan Sudirman Katu)

Latar belakang: Sepsis merupakan masalah kesehatan utama dan insidennya terus meningkat. Infeksi akan memicu respon host yang lebih kompleks, bervariasi dan berkepanjangan, dimana mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi berkontribusi pada pembersihan infeksi dan pemulihan jaringan di satu sisi namun menyebabkan disfungsi organ dan infeksi sekunder di sisi lain. Berbagai studi terkini menunjukkan hubungan antara vitamin D dan sepsis. Vitamin D berperan sebagai stimulator produksi peptida antimikroba dan mencegah inflamasi yang berlebihan. Insufisiensi dan defisiensi vitamin D berhubungan dengan risiko terjadinya sepsis.

Tujuan: Mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D pada sepsis dan syok sepsis

Subjek dan Metode: Penelitian potong lintang yang melibatkan 29 subjek sepsis, 23 subyek syok sepsis. Kadar vitamin D serum diukur dengan metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) dengan hasil dalam satuan ukuran ng/mL. Analisis statistik menggunakan *kolmogrov-smirnov test*, *Mann-Whitney test*, dan *Chi Square Test*. Hasil uji signifikan jika nilai $p < 0,05$.

Hasil: Ditemukan kadar vitamin D pada sepsis lebih rendah dibandingkan syok sepsis ($p=0,119$) namun tidak signifikan secara statistik. Kadar Vitamin D lebih rendah pada usia lanjut > 60 tahun dibandingkan dengan < 60 tahun namun tidak signifikan secara statistik ($p=0,837$). Kadar Vitamin D signifikan lebih rendah pada pasien perempuan dibandingkan pasien laki-laki ($p=0,01$). Kadar Vitamin D signifikan lebih rendah pada pasien dengan komorbid baik pada laki-laki dan perempuan dibandingkan pada pasien tanpa komorbid.

Kesimpulan : Kadar vitamin D tidak berhubungan dengan beratnya sepsis namun dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin dan faktor komorbid.

Kata kunci : Vitamin D; syok sepsis; sepsis

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1 Latar Belakang

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat ketidakseimbangan respon tubuh terhadap infeksi. Sepsis dan syok sepsis merupakan penyebab utama kematian di seluruh dunia dan menjadi penyebab umum kematian pada pasien yang sakit kritis di *Intensive Care Unit* (ICU) setelah penyakit jantung koroner. Beratnya sepsis dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya usia yang lebih tua (>65 tahun), individu dengan penyakit paru obstruksi kronis, keganasan, penyakit ginjal kronik, penyakit hati kronik, diabetes mellitus, malnutrisi, dan penggunaan obat immunosupresan. Menurut *World Health Organization* (WHO), diperkirakan 49 juta kasus sepsis dan 11 juta kematian terkait sepsis terjadi di seluruh dunia pada tahun 2017, terhitung sekitar 20% dari semua penyebab kematian secara global.¹

Data penelitian menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dapat berkontribusi pada perkembangan sepsis dan *outcome* sepsis. Insidennya berkisar antara 38%-93% pada pasien sakit kritis yang berkorelasi dengan tinggal lebih lama di unit perawatan intensif, risiko lebih tinggi untuk kematian dan sepsis.^{2,3}

Vitamin D berperan penting dalam banyak fungsi fisiologis yang berbeda. Banyak penelitian telah difokuskan pada peran baru vitamin D dalam metabolisme glukosa, fungsi endotel, dan modulasi sistem imun *innate* dengan menginduksi peptide antimikroba (*cathelicidin* dan *defensin-β*) dalam sel epitel, neutrofil, dan makrofag serta memodulasi respon imun adaptif. *Cathelicidin* dan *defensin-β* memiliki aktivitas antimikroba yang luas terhadap bakteri gram positif dan gram negatif, serta virus dan jamur tertentu. Untuk imunitas adaptif, vitamin D memengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel T dan B serta memodulasi produksi imunoglobulin.^{2,4}

Beberapa penelitian mengenai kadar vitamin D pada pasien sepsis dan syok sepsis. Tongtrakul dkk⁵ menyatakan prevalensi defisiensi vitamin D sangat tinggi pada pasien dengan sepsis berat. Pada penelitian yang dilaporkan oleh Fethi dkk⁶, pasien dengan SIRS, sepsis dan syok septik memiliki kadar vitamin D serum 25-OH yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini juga menyatakan pasien dengan syok sepsis memiliki kadar serum vitamin D yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien sepsis tanpa disfungsi organ. Studi lain dilaporkan oleh Olejarova dkk⁷ menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D cenderung berkembang menjadi sepsis, secara negatif berkorelasi dengan CRP, presepsin, sTREM-1 dan skor SOFA. Selain itu Olejarova menemukan bahwa pasien dengan syok septik mengalami penurunan kadar vitamin D secara signifikan dibandingkan pasien dengan sepsis.

Penelitian ini sepanjang pengetahuan peneliti masih jarang dilaporkan di Indonesia dan berdasarkan latar belakang di atas sehingga peneliti tertarik untuk

melakukan penelitian mengenai kadar vitamin D pada pasien sepsis dan syok sepsis.

I. 2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

1. Bagaimana kadar vitamin D pada kondisi sepsis ?
2. Bagaimana kadar vitamin D pada kondisi syok sepsis ?
3. Faktor apa saja yang mempengaruhi kadar vitamin D pada sepsis dan syok sepsis ?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D pada kondisi sepsis dan syok sepsis

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai kadar vitamin D pada kondisi sepsis
2. Menilai kadar vitamin D pada kondisi syok sepsis
3. Menilai pengaruh umur terhadap kadar vitamin D pada sepsis dan syok sepsis
4. Menilai pengaruh jenis kelamin terhadap kadar vitamin D pada sepsis dan syok sepsis
5. Menilai pengaruh komorbid terhadap kadar vitamin D pada sepsis dan syok sepsis

I.4 Manfaat Penelitian

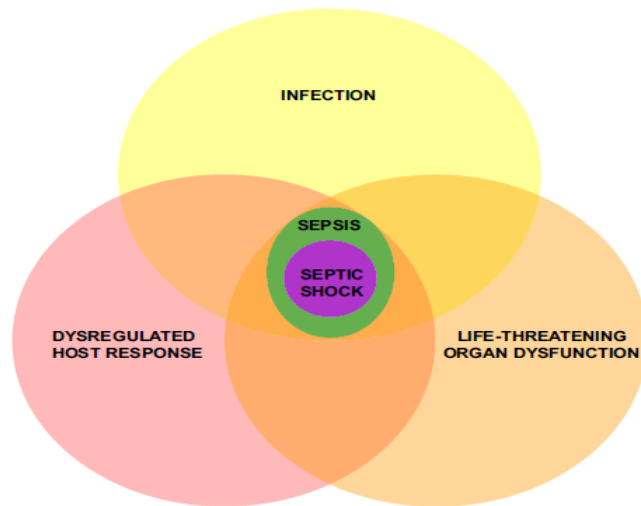
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar vitamin D pada pasien sepsis dan syok sepsis agar dapat dijadikan acuan untuk penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Sepsis

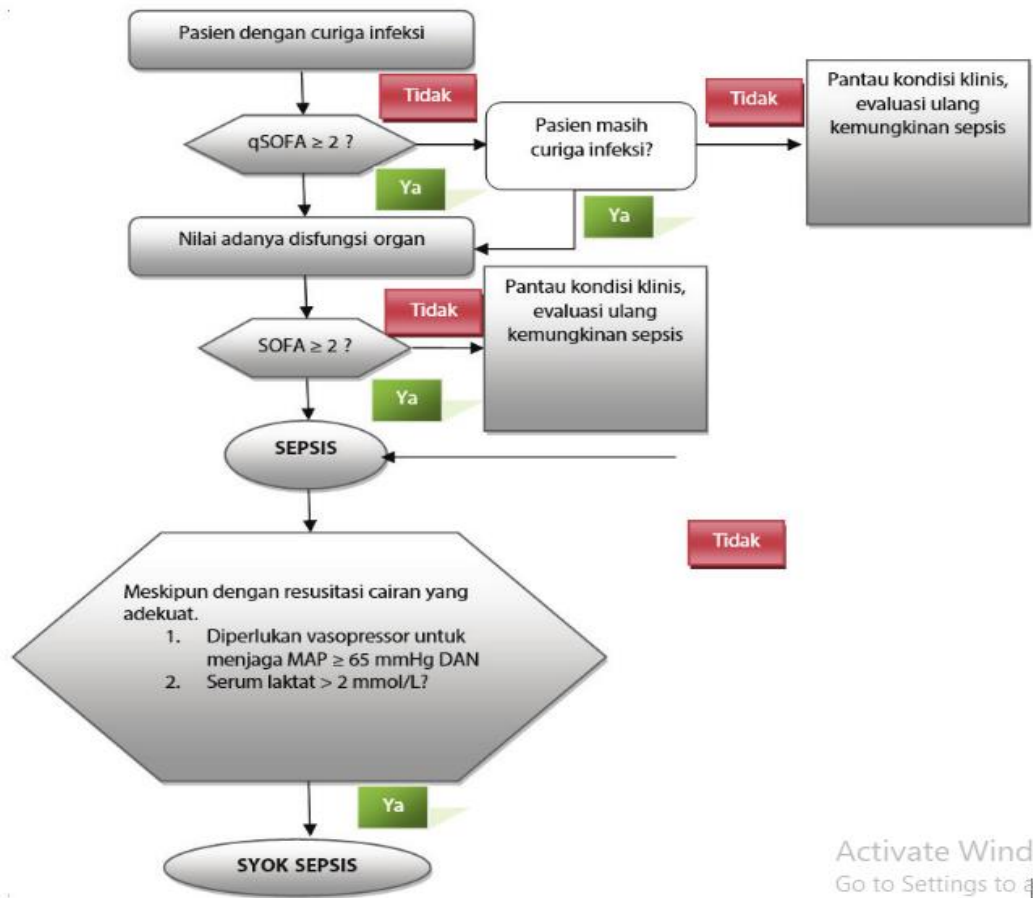
Sepsis merupakan masalah kesehatan utama dan insidennya terus meningkat. Berdasarkan *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* tahun 2016, sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam nyawa akibat respon pejamu terhadap infeksi yang tidak teregulasi (Gambar 2.1). Disfungsi organ didefinisikan sebagai peningkatan 2 poin atau lebih dalam skor *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (Tabel 2.1) yang dihubungkan dengan angka mortalitas di rumah sakit lebih dari 10%. Pasien rencana perawatan ICU di rumah sakit dapat segera diidentifikasi dengan qSOFA yang menghitung 2 atau lebih: hipotensi ($SBP \leq 100$ mmHg), perubahan status mental ($GCS < 15$), takipnea (frekuensi napas ≥ 22). Syok septik adalah bagian dari sepsis di mana kelainan sirkulasi dan seluler / metabolik yang meningkatkan mortalitas lebih dari 50 %. Kriteria klinik syok sepsis adalah sepsis (walaupun dengan resusitasi cairan adekuat) disertai dengan hipotensi persisten yang memerlukan vasopressor untuk mempertahankan *Mean Arterial Pressure (MAP)* ≥ 65 mmHg dan laktat ≥ 2 mmol/l (gambar 2.2).^{3,8}



Gambar 2.1. Definisi sepsis dan syok sepsis berdasarkan Sepsis-3.⁸

Tabel 2.1. *Sequential (sepsis related) Organ Failure Assesment (SOFA)*.¹

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200



Gambar 2.2. Kriteria Klinis Pasien Sepsis dan Syok Sepsis. ^{3,8}

II. 2 Patofisiologi Sepsis

Sepsis adalah proses inflamasi sistemik yang berat sebagai respons terhadap invasi patogen. Infeksi akan memicu respon host yang lebih kompleks, bervariasi dan berkepanjangan, dimana mekanisme proinflamasi dan antiinflamasi berkontribusi pada pembersihan infeksi dan pemulihan jaringan di satu sisi namun menyebabkan disfungsi organ dan infeksi sekunder di sisi lain. Respons imun berlebihan yang dimediasi oleh pelepasan berbagai mediator inflamasi dapat menyebabkan syok, kerusakan organ multiple, dan bahkan kematian. Endotoksin / lipopolisakarida (LPS), berasal dari bakteri gram negatif, telah dikenal luas

sebagai penyebab utama pada sepsis. Lipopolisakarida dapat langsung mengaktifkan sistem imun selular dan humoral, yang dapat menimbulkan perkembangan gejala septikemia. Lipopolisakarida sendiri tidak mempunyai sifat toksik, tetapi merangsang pengeluaran mediator inflamasi yang bertanggung jawab terhadap sepsis. Aktivasi berkepanjangan jalur LPS / TLR4 (*Toll Like Receptors*) mengarah ke patofisiologi yang tidak terkontrol pada sepsis. Penyebab sepsis lainnya dapat berasal dari bakteri gram positif yang menghasilkan eksotoksin.^{1,3}

Langkah pertama dalam inisiasi respon *host* terhadap patogen adalah aktivasi sel imun *innate* yang terutama terbentuk oleh makrofag, monosit, neutrofil, dan *natural killer cell* setelah berikatan dengan *pattern recognitions receptors* (PRRs). Interaksi antara PRR dan *Pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) menyebabkan aktivasi *nuclear factor kappa B* (NF- κ B), suatu faktor transkripsi yang memicu sintesis dan pelepasan berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-1, IL-6, IL-12 dan IL-8. Pengaktifan TLR4 oleh LPS juga mengarah ke produksi dari interferon tipe 1, yang dapat menghasilkan produksi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) pada sel imun dan vaskular, yang mengarah ke produksi *nitrite oxide* (NO).^{9,10}

Endotoksin dapat secara langsung dengan LPS dan bersama-sama dengan antibodi serum darah penderita membentuk LPSab (*Lipo Poli Sakarida Antibodi*). LPSab yang berada dalam darah penderita akan bereaksi dengan makrofag melalui TLRs4 sebagai reseptor transmembran dengan perantaraan reseptor CD 14+ dan makrofag mengekspresikan imunomodulator, hal ini hanya

dapat terjadi pada bakteri gram negatif yang mempunyai LPS dalam dindingnya. Pada bakteri gram positif eksotoksin dapat merangsang langsung makrofag melalui TLRs2.¹¹

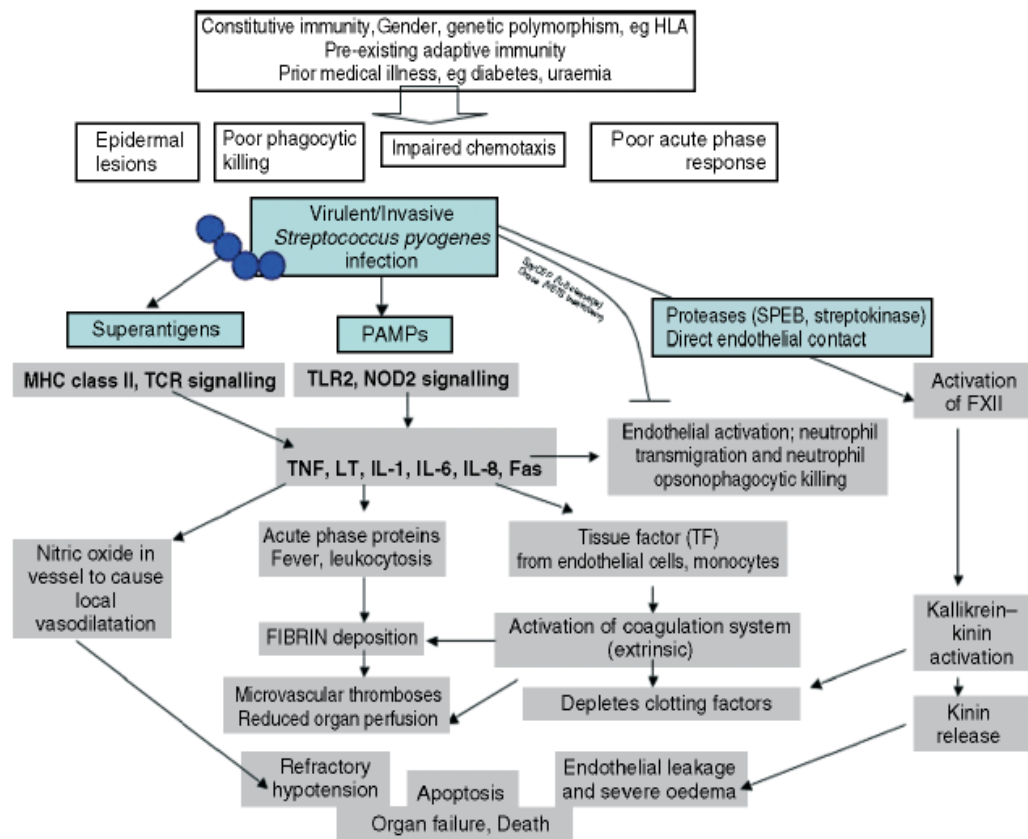
Endotoksin, eksotoksin, virus, dan parasite yang berperan sebagai superantigen setelah difagosit oleh monosit atau makrofag yang berperan sebagai *Antigen Processing Cell* dan kemudian ditampilkan dalam *Antigen Presenting Cell* (APC), mempresentasikan patogen ke sel T dan meningkatkan aktivasi dan diferensiasi sel T. Sel dendritik imatur berubah menjadi matur saat berinteraksi dengan patogen juga bertindak sebagai APC yang mengaktifkan sistem imun adaptif dengan meningkatkan fungsi sel T melalui presentasi antigen. Antigen ini membawa muatan polipeptida spesifik yang berasal dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Protein MHC kelas II terdapat pada permukaan sel B, makrofag, sel dendritik, dan beberapa APC. Melalui protein MHC kelas II inilah, APC dapat mempresentasikan antigen ke sel-T *helper* (Th) atau respon antibodi. Antigen yang bermuatan peptide MHC kelas II akan berkaitan dengan CD4+ (limfosit Th1 dan Th2) dengan perantaraan T Cell Receptor (TCR). Sel T yang teraktivasi kemudian akan berdiferensiasi menjadi profil sitokin yang berbeda, yaitu T helper 1 (Th1): IL-2, TNF- α , and interferon gamma (IFN- γ); Th2: IL-4, IL-5, dan IL-10; dan Th17: IL-17 yang masing-masing mendukung imunitas seluler dan humoral.^{11,12}

Pada keadaan sepsis, sitokin proinflamasi yang dilepaskan makrofag seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan IL-6 yang bekerja membantu sel untuk menghancurkan mikroorganisme yang menginfeksi dan juga

meningkatkan inflamasi sistemik dan disfungsi barier epitel, sedangkan sitokin antiinflamasi seperti interleukin 1 reseptor antagonis (IL-1ra), IL-4, IL-10 dan *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang bertugas untuk memodulasi, koordinasi dan mengimbangi respons imun yang berlebihan. Apabila keseimbangan kerja antara pro-inflamasi dan anti inflamasi mediator ini tidak tercapai dengan sempurna maka dapat memberikan kerugian pada tubuh.¹²

Kemokin seperti IL-8 dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang dilepaskan makrofag, mengaktifkan dan meningkatkan migrasi neutrofil menuju lokasi inflamasi, serta organ-organ jauh. Infiltrasi neutrofil yang terlalu banyak akan menimbulkan inflamasi yang berlebihan dan cedera organ multipel yang berat dengan melepaskan mediator proinflamasi seperti *myeloperoxidase* (MPO), *nitrite oxide* (NO), *reactive oxygen species* (ROS), TNF, dan IL-6 (gambar 3). Untuk mencegah terjadinya sepsis yang berkelanjutan Th-2 mengekspresikan IL-10 sebagai sitokin antiinflamasi yang akan menghambat ekspresi IFN- γ , TNF- α dan fungsi APC. IL-10 mempunyai peran mengontrol produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan juga mengurangi infiltrasi neutrofil dari berbagai organ sehingga mencegah cedera organ multipel. Apabila IL-10 meningkat lebih tinggi, kemungkinan kejadian syok septik dan sepsis dapat dicegah. Mekanisme pada infeksi lokal juga terjadi pada infeksi sistemik atau sepsis tapi bersifat meluas, yaitu vasodilatasi sistemik dan peningkatan permeabilitas vaskular yang mengarah ke syok septik, aktivasi neutrofil dan monosit yang menimbulkan cedera organ multipel, dan koagulopati sistemik yang

menimbulkan koagulasi intravaskular diseminata dan akhirnya kematian.(gambar 2.3)^{9,13}



Gambar 2.3 Patofisiologis Sepsis.¹³

II.3 Vitamin D

Vitamin D merupakan sejumlah protein yang mirip dengan struktur kimia steroid (vitamin D2-7). Vitamin D diperoleh dalam dua bentuk; vitamin D2 (ergokalsiferol) berasal dari diet atau suplementasi dan vitamin D3 (kolekalsiferol) yang berasal dari paparan matahari pada kulit dan diet (gambar 2.4). Vitamin D2 dan vitamin D3 kemudian diangkut ke hati oleh *Vitamin D Binding Protein* (DBP) dan diubah menjadi kalsidiol atau 25-hidroksi kolekalsiferol (25-OHD3) oleh enzim 25-hidroksilase atau *cytochrome P450*

family 27 subfamily A member 1 (CYP27A1). Kalsidiol adalah indikator untuk menentukan status kekurangan vitamin D yang banyak digunakan karena dianggap paling mewakili kadar total vitamin D dalam tubuh. Kalsidiol dimetabolisme di ginjal oleh enzim *1 α -hydroxylase (1 α -OHase)* atau *cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1 (CYP27B1)* menjadi bentuk aktif kalsitriol atau 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D). Produksi kalsitriol di ginjal dipengaruhi oleh kadar hormon paratiroid plasma dan kadar kalsium dan fosfor serum. Selain di ginjal, produksi 1,25(OH)₂D juga terjadi di berbagai sel atau jaringan. Produksi 1,25(OH)₂D ekstrarenal ini memiliki fungsi autokrin/parakrin dengan fungsi yang spesifik. Saat ini, 1 α -OHase dilaporkan terdapat di berbagai sel dan jaringan. Reseptor untuk 1,25- (OH)₂D₃ (*vitamin D receptor (VDR)*) diekspresikan oleh sejumlah besar sel imun, termasuk monosit / makrofag, sel dendritik (DC), neutrofil, dan sel B dan T. 1,25- (OH)₂D₃-terikat ke VDR, disebut sebagai *Vitamin D Response Elements (VDRE)* ditemukan di beberapa gen yang terkait dengan respon PRR, termasuk protein antibakteri NOD2, antimikroba hepcidin protein (HAMP) , cathelicidin (CAMP) , B-defensin 2 (DEFB4) yang mendukung peran vitamin D sebagai kontributor penting untuk fungsi imunitas tubuh. ^{2,14,15}

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi sintesis vitamin D₃ pada kulit seperti penggunaan tabir surya, warna kulit, dan usia. Garis lintang mempengaruhi banyaknya sinar UV-B mencapai bumi, makin tinggi letak lintang suatu tempat makin sedikit sinar UV-B mencapai permukaan bumi. Tabir surya dapat mengabsorpsi radiasi UV-B, contohnya sun protective factor (SPF) 8 dan

SPF 15 menurunkan sintesis vitamin D3 kulit berturut-turut 92,5% dan 99%. Melanin mengabsorpsi radiasi UV-B sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D3 hingga 99%. Sedangkan usia lanjut dihubungkan dengan penurunan 7-dehydrocholesterol kulit sehingga terjadi penurunan sintesis vitamin D. Dilaporkan pada umur 70 tahun terjadi penurunan sintesis vitamin D3 sekitar 75%.²

Pada pasien penyakit ginjal kronik, berkurangnya glomerulus menyebabkan penurunan fungsi ginjal dan defisiensi kalsitriol. Pasien dengan PGK umumnya juga memiliki defisiensi 25(OH)D lebih rendah dikaitkan dengan fungsi ginjal yang buruk dan meningkatnya risiko infeksi oleh karena disfungsi kekebalan tubuh. Dalam sebuah studi berbasis populasi, 71% dari pasien stadium 3 dan 83% dengan pasien PGK stadium 4 memiliki defisiensi kadar 25(OH)D.²

Kekurangan vitamin D sangat umum terjadi pada pasien penyakit hati kronis. Pasien dengan penyakit hati memiliki kadar DBP yang lebih rendah yang mengakibatkan sintesis vitamin D berkurang. Defisiensi vitamin D pada penyakit hati kronis telah dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, infeksi bakteri, komplikasi hipertensi portal dan keparahan fibrosis.¹

Ada beberapa bukti yang mendukung manfaat peran vitamin D dalam fungsi sel beta pankreas. Studi invitro dan invivo, defisiensi vitamin D mengganggu sekresi insulin. Vitamin D mungkin memiliki efek langsung pada fungsi sel beta yang dimediasi pengikatan oleh bentuk aktif 1.25 (OH)D₂ menjadi *Vitamin D reseptor* (VDR) yang diekspresikan dalam sel beta pankreas. Enzim CYP27B1 diekspresikan oleh sel Beta pankreas. Secara tidak langsung vitamin D

mempengaruhi sel Beta pankreas melalui pengaturan perpindahan kalsium ekstraseluler. Sekresi insulin adalah proses yang bergantung pada kalsium, karena itu perubahan fluks kalsium memiliki efek pada sekresi insulin. Vitamin D juga mengatur calbindin, suatu protein pengikat kalsium yang ditemukan banyak pada sel beta pankreas. Calbindin adalah modulator depolarisasi terstimulasi pelepasan insulin melalui regulasi kalsium intraseluler.^{12,13}

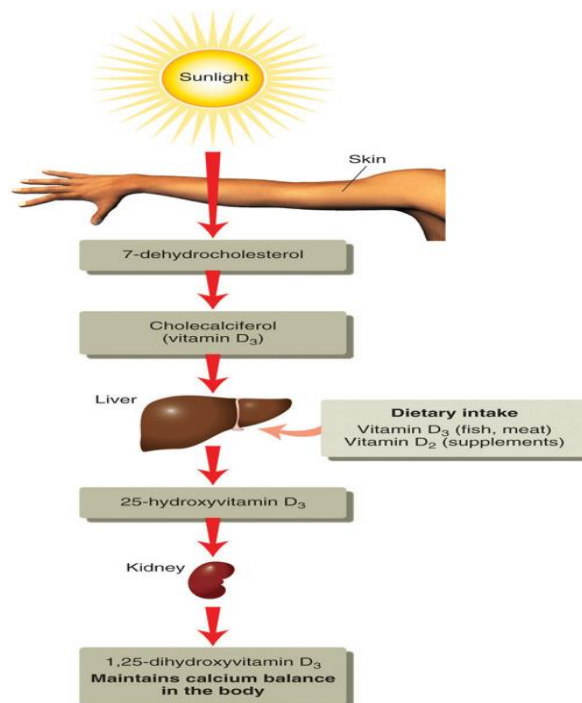
Bentuk aktif vitamin D telah terbukti mengerahkan efek pengaturan sel yang kuat dalam sel selain sel yang terlibat dalam homeostasis kalsium. Efek dianggap dimediasi melalui VDR. Pengikatan VDR oleh 1,25(OH)₂D menyebabkan berbagai efek seluler, termasuk induksi diferensiasi dan apoptosis dan penghambatan proliferasi, angiogenesis dan potensi metastatik. Dengan demikian, vitamin D diyakini memainkan peran penting dalam etiologi dan pengobatan kanker. Kekurangan vitamin D telah ditemukan berhubungan dengan berbagai jenis kanker, termasuk prostat, multiple myeloma, kolorektal dan kanker payudara.¹⁶

Indikator status vitamin D dalam tubuh adalah kadar 25(OH)D karena menggambarkan keseluruhan sumber vitamin D, metabolit stabil, jumlah banyak, terikat pada DBP dengan afinitas tinggi, dan memiliki waktu paruh yang lama (2-3 minggu).^{8,13} Bentuk aktif 1,25 (OH)₂D tidak ideal digunakan sebagai status vitamin D karena kadarnya 1000 kali lebih rendah dari 25(OH)D dan waktu paruh yang singkat (4-6 jam). Selain itu pada individu dengan defisiensi vitamin D terjadi penurunan absorpsi kalsium yang merangsang sekresi PTH. PTH menstimulasi produksi 1,25(OH)₂D di ginjal sehingga akan didapatkan kadar

vitamin D aktif yang normal atau meningkat. Walaupun tidak terdapat konsensus kadar optimal 25(OH)D dalam serum, banyak ahli menggunakan definisi status vitamin D seperti yang ditetapkan oleh Holick pada tabel dibawah ini. (tabel 2.2)¹³

Tabel 2.2 Status vitamin D menurut rekomendasi Holick¹³

Status vitamin D	Kadar 25(OH)D (ng/mL)
Defisiensi	≤ 20
Insufisiensi	21-29
Sufisiensi	≥ 30



Gambar 2.4 Metabolisme Vitamin D.¹²

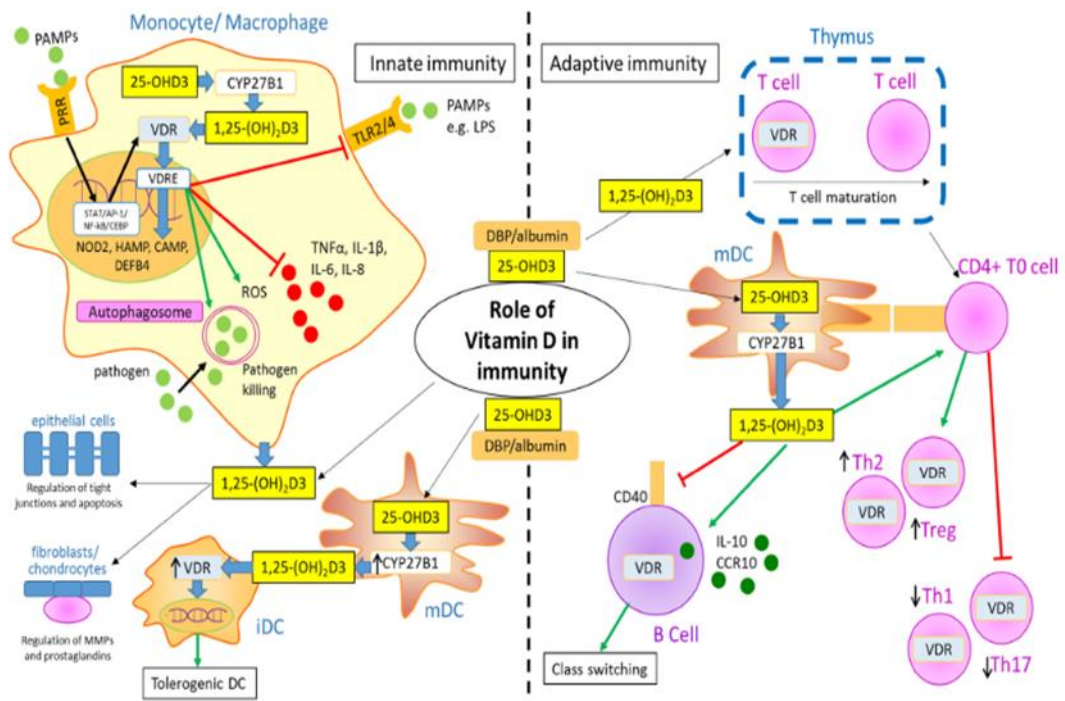
II.4 Efek Imunomodulator dari Vitamin D

Sistem imunitas bawaan/ imun *innate* adalah pertahanan pertama tubuh terhadap patogen, yang terdiri dari pertahanan fisik (misalnya kulit, selaput lendir, silia pada saluran napas), pertahanan biokimia (misalnya asam lambung),

pertahanan seluler seperti yang dimediasi oleh makrofag, DC dan neutrofil. Saat ini, studi mengenai vitamin D dan imunitas *innate* diketahui berhubungan dengan *Anti Gen-Presenting Cell* (APC), seperti makrofag dan DC (Tabel 2.3), yang berpartisipasi dalam pengenalan dan respons terhadap PAMPs melalui PRR (lihat Gambar 2.5).¹⁷

Toll-Like Receptors (TLRs) adalah kelompok penting dari PRR, dan 1,25-(OH)₂D₃ telah terbukti menurunkan regulasi TLR2 dan TLR4 pada monosit, sehingga mengurangi produksi sitokin dan kemokin proinflamasi yang dapat menekan respon imun yang berlebihan. Defisiensi vitamin D dapat mengganggu maturasi dari makrofag dan produksi antigen membrane khusus makrofag, asam lisosom fosfatase, dan hydrogen peroksida yang diperlukan untuk aktivitas antimikroba.^{10,15,18.}

Makrofag dikenal memiliki kemampuan fagositik yang kuat terhadap patogen. Pada saat terjadi Infeksi, makrofag diaktivasi oleh TLR dan sitokin inflamasi seperti interferon- γ (IFN- γ), melalui ekspresi vitamin D yang diatur reseptor (VDR) dan gen vitamin D-1-hidroksilase yang menginduksi CYP27B1 dan kemudian memproduksi 1,25(OH)₂D yang akan meningkatkan aktivitas antimikroba makrofag dan monosit secara otonom melalui pensinyalan VDR-RXR, yang pada gilirannya merangsang produksi endogen antimikroba cathelicidin LL-3 (gambar 2.5).^{15,19,20}



Gambar 2.5 Peran Vitamin D pada Sistem Imun¹⁵

Selain disintesis di makrofag, cathelicidin juga dapat ditemukan di epitel bronkus dan urogenital, mukosa usus dan keratinosit. *Cathelicidin* dan peptida *defensin b2* berperan dalam proses apoptosis patogen intraseluler. Gabungan, peptida ini memicu reaksi imun *innate* berbagai jenis sel, terutama pada permukaan mukosa. Misalnya, pada sel epitel pernapasan, 1,25 (OH)₂D₃ telah dikaitkan dengan peningkatan apoptosis patogen saluran napas. *Cathelicidin* mengatur respon inflamasi, kemotaksis, fagositosis, meningkatkan permeabilitas vaskular, mempercepat penyembuhan luka, produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan netralisasi LPS sehingga memperkuat imun *innate* melawan infeksi. *Cathelicidin* juga meningkatkan kekakuan sel dan penurunan permeabilitas sel di epitelium paru mengakibatkan infeksi sel menurun. Penting bahwa *cathelicidin* meregulasi apoptosis sel epitel dan neutrofil yang memperpanjang waktu produksi

kemokin dan sitokin dan bersihan mikroba. *Cathelicidin* dengan cepat diregulasi pada sel epitel saluran kemih sebagai respons terhadap infeksi dan sel epitel kulit apabila terdapat luka. Aktivasi *cathelicidin*, LL-37, memiliki efek mikrobisidal in vitro langsung pada *vancomycin-resistant enterococci*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus epidermidis*. Secara In vitro, LL-37 mengikat *E. Coli LPS* yang menunjukkan bahwa LL-37 dapat berfungsi untuk menetralkan rendah tingkat LPS yang beredar. Selain berfungsi sebagai antimikroba, peptida ini telah terbukti efektif melawan infeksi virus dan jamur, terutama dengan mengganggu integritas membran patogen.^{2,15}

1,25 (OH)₂D₃, mengatur diferensiasi dan fungsi dari APC dengan menginduksi DC tetap imatur dan tolerogenik, yang ditandai dengan penurunan ekspresi MHC kelas II dan molekul ko-stimulasi pada permukaan sel, hal ini menyebabkan penurunan presentasi antigen dan produksi IL12, dan peningkatan produksi IL10 anti inflamasi, sebuah sitokin tolerogenik (gambar 2.5). Tolerogenik DC (tDC) ini tidak mampu berproliferasi dan memproduksi sitokin pro-inflamasi dari sel T, tetapi sebaliknya menginduksi regulasi diferensiasi sel T (Treg). 1, 25 (OH) 2D juga terbukti menekan ekspresi TLR pada monosit dan menghambat produksi beberapa sitokin inflamasi seperti IL 2, IL6 dan IL17.(tabel 2.3)^{15,18,19}

Salah satu studi eksperimental juga menunjukkan vitamin D mengatur fungsi endotel dan permeabilitas vascular melalui jalur genom dan ekstragenom. Dikatakan bahwa 1,25 (OH) 2D₃ mengatur *Endothelial Nitric Oxide Synthase*

(eNOS), menyebabkan peningkatan regulasi ekspresi gen eNOS dan meningkatkan produksi *nitric oxide* endotel. Cuenca dkk meneliti model tikus uremik yang diberikan 1,25 (OH) 2D3. Terbukti bahwa vitamin D dan metabolitnya memberikan efek pleiotropik pada endotel vaskular yang melindungi disfungsi vaskular dan cedera jaringan akibat peradangan lokal dan sistemik.²⁰

Tabel 2.3 Pengaruh 1,25 (OH) 2 D3 pada sel imun ¹⁸

Cell	Effects of 1,25(OH) ₂ D ₃
Dendritic cells	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreased proliferation ↓ Decreased differentiation ↓ survival ↓ maturation ↓ Decreases in CD40, CD80, CD86, MHC-2: ↓ decreased T-cell stimulation ↓ Decreased IL-12; Th1 response inhibition indirect ↑ Increased IL-10 and Fox-P3: Treg induction ↓ Th17 cell induction
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreases in IL-6 and IL-23: decreased Th17 response ↓ Decreases in TNF and IL-1 ↓ Decreased MHC-2: ↓ decreased antigen presentation ↑ Increases in cathelicidin, phagocytosis, hemotaxis ↑ Stimulation of response to infection ↓ Decreases in TLRs 9/4/2
T cells	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Increased transcription of IL-5 ± IL-4 in T cells: ↑ Stimulation of Th2 response ↓ Decreased Th1 cell proliferation (direct), decreases in IL-2 and IFNγ (RNA and proteins): decreased Th1 response ↑ Increase in IL-10-producing Tr1 cells ↓ Decreased Th17 differentiation and IL-17 production Homing
B cells	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Decreased cytotoxicity of CD8 T cells ↓ Decreased proliferation ↓ Decreased differentiation to plasma cells ↓ Decreased immunoglobulin production

Vitamin D memiliki peran dalam respon imun adaptif dengan memberikan efek langsung pada sel T dan sel B. Pengaruh 1,25 (OH)₂D₃ pada sel T secara tidak langsung, melalui DC, dan langsung melalui penghambatan

proliferasi sel T. 1,25 (OH)₂D₃ mempengaruhi diferensiasi sel-T, menghambat respon Th1 (ditandai oleh proliferasi sel, transkripsi dari gen yang mengkode IFN dan IL-2, dan ekspresi protein dari gen-gen ini) dan menstimulasi respon Th2 (IL-4, IL-5, dan IL-10) dengan meningkatkan produksi IL-5 dan IL-10. Vitamin D menyebabkan pergeseran sel T dari sel Th1 menjadi Th2 sehingga dapat membatasi inflamasi dan kerusakan jaringan yang berkaitan dengan respon imun seluler Th1.²¹

Aktivasi limfosit T dapat meningkatkan ekspresi VDR dan menginduksi ekspresi CYP27B1 pada limfosit T CD4 dan CD8, enzim yang diperlukan untuk konversi 25 (OH) D₃ menjadi bentuk aktif 1,25 (OH) 2D₃ yang mampu menekan proliferasi limfosit T. 1,25 (OH) 2D juga bisa mempromosikan diferensiasi sel T regulator (Treg) baik secara langsung maupun tidak langsung melalui interaksinya dengan APC, menghasilkan penekanan keadaan proinflamasi.¹⁹

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa 1,25 (OH) 2D selain memodulasi fungsi sel T juga mengatur aktivitas sel B. Saat dalam keadaan hiperaktif, 1,25 (OH) 2D mampu menekan respon imun imunoglobulin dengan menghambat pembentukan sel plasma. Diyakini bahwa, dengan mengendalikan Aktivitas sel B dan transformasi sel B menjadi sel plasma, 1,25 (OH) 2D membantu mengurangi produksi autoantibodi.²⁰

II.5 Vitamin D dan Sepsis

Sepsis merupakan respon inflamasi sistemik terhadap patogen mikroba, yang menjadi penyebab utama kematian pada pasien rawat inap di ICU. Beberapa studi observasi melaporkan hubungan antara rendahnya kadar serum 25 (OH) D

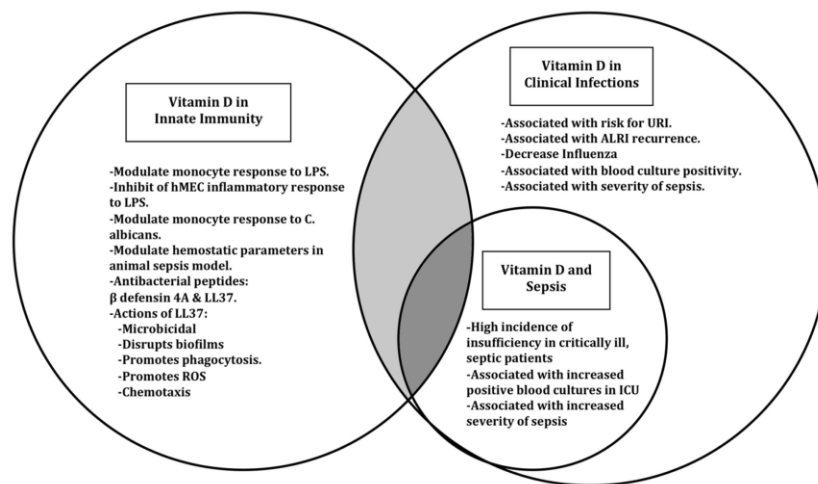
dan terjadinya sepsis, serta tingginya morbiditas, mortalitas, dan lama tinggal di ICU pada pasien sepsis dan sakit kritis. Hubungan ini dapat dijelaskan dengan efek 1,25 (OH) 2D yang mencegah ekspresi berlebihan sitokin inflamasi dan meningkatkan respon anti-bakteri dalam imunitas bawaan.²²

Sejumlah RCT telah dilakukan untuk menyelidiki dampak vitamin D pada pasien sepsis dan sakit kritis, memberikan hasil yang heterogen. Dalam uji klinis, dengan memberikan dosis enteral tunggal 400.000 IU vitamin D3 untuk pasien sepsis dibandingkan dengan plasebo terbukti meningkatkan katelisidin serum. Studi lain yang memberi dosis tunggal 500.000 IU enteral atau 250.000 IU vitamin D3 atau plasebo untuk 31 defisiensi vitamin D pasien ICU dengan ventilasi mekanis terdapat penurunan lama rawat inap di rumah sakit kelompok vitamin D dibandingkan dengan kelompok plasebo.²³

Vitamin D adalah salah satu nutrisi yang banyak berperan dalam regulasi pada gen manusia, optimalisasi sistem imun, dan kaskade terjadinya sepsis. Data dari pasien sakit kritis menunjukkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D, yaitu kurang dari 15-20 ng/mL berhubungan dengan peningkatan terjadinya sepsis. Kadar vitamin D yang rendah sering dijumpai pada pasien kritis dan kadarnya dapat terus menurun seiring lama rawatan di ruang intensif. Meta analisis dari 14 studi observasi pada pasien sakit kritis, pasien dengan kadar vitamin D serum (25(OH)D) yang lebih rendah mempunyai hubungan yang signifikan dengan penyakit kritis termasuk sepsis bila dibandingkan dengan pasien kontrol yang sehat. Pasien yang kekurangan vitamin D berisiko lebih tinggi

dengan kultur darah positif, yang dapat berkontribusi lebih tinggi pada sepsis. Dijumpai juga hubungan kadar (25(OH)D) serum dengan *cathelicidin* (LL-37) yang merupakan peptide antimikroba endogen yang aktif dalam melawan infeksi bakteri gram negatif, gram positif, jamur, dan mikrobakteri. ²

Vitamin D memberikan efek stimulasi pada imunitas *innate* dan juga dapat menekan respon imun yang hiperaktif. Terdapat bukti biologis menunjukkan bahwa vitamin D mempromosikan induksi sel T-regulator, modulasi respon Th1 dan Th2, penekanan sel Th17, dan regulasi pematangan sel dendritik. Penelitian eksperimental hewan dengan meningoencephalitis disebabkan oleh *Escherichia coli* dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada hewan dengan defisiensi vitamin D. Pada (gambar 2.6) diagram Venn yang mencerminkan hubungan antara peran vitamin D dalam fungsi imun *innate*, infeksi, dan sepsis pada sakit kritis. Persimpangan mewakili potensi peningkatan morbiditas dan mortalitas pada kondisi kekurangan vitamin D yang mempengaruhi dan memperburuk sepsis. ^{10, 24}



Gambar 2.6 Morbiditas dan Mortalitas Insufisiensi vitamin D dan Sepsis.¹⁰