

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang berfungsi sebagai prekursor hormon. Penemuan mengenai vitamin D yang memiliki peran penting bagi kesehatan manusia dimulai sejak tahun 1921. Vitamin ini terutama digunakan untuk mencegah rakhitis karena pada awalnya diketahui fungsi utamanya terhadap metabolisme kalsium dan fosfor serta pembentukan dan perkembangan tulang. Vitamin D juga diketahui merupakan stimulator kuat sistem imun bawaan, dan mungkin memiliki peran penting untuk mekanisme pertahanan alami terhadap invasi mikroba (Wang dkk., 2020; Yu dkk., 2021).

Vitamin D telah terbukti mempengaruhi proliferasi dan mutasi sel, regulasi sekresi hormon, dan regulasi imun, serta perannya dalam berbagai penyakit akut dan kronis, termasuk penyakit menular, penyakit autoimun, kanker, diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan penyakit menular. Bentuk vitamin D yang aktif secara biologis adalah 1,25(OH)₂D₃, namun konsentrasi 25 *hidroksivitamin D* (25-OHD) dalam darah mudah dideteksi dan stabil, dan ini dapat mewakili tingkat vitamin D dalam tubuh manusia (Yang dkk., 2023; Yu dkk., 2021).

Defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai konsentrasi serum 25(OH)-vitamin D (25(OH)D) di bawah 50 nmol/L pada pasien yang sakit kritis, dan defisiensi berat apabila konsentrasi serum 25(OH)D 25-30 nmol/L. Studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D memiliki prevalensi yang tinggi (sekitar 30-70%) di antara pasien sakit kritis yang dirawat di *pedatric intensive care unit* (PICU), yang merupakan faktor risiko untuk perkembangan infeksi berat, sepsis, dan hasil klinis yang buruk. Pada penelitian tingkat defisiensi vitamin D adalah 56,9%, dan 22,4% diantaranya merupakan defisiensi vitamin D berat (Delrue dkk., 2023; Wang dkk., 2020; Xiao dkk., 2020; Yu dkk., 2021).

Sepsis adalah sindrom klinis kompleks yang disebabkan oleh respon disregulasi tubuh terhadap infeksi, ditandai dengan peradangan sistemik dan gangguan peredaran darah. Sepsis akan menyebabkan disfungsi organ yang mengancam jiwa, dan membawa potensi morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada anak (O'Reilly&Menon,2021; Panigrahi dkk., 2017; Rusmawatiningtyas dkk., 2021).

Sepsis berkontribusi terhadap 19% dari seluruh kematian di seluruh dunia, dengan insiden spesifik usia tertinggi pada anak-anak di bawah usia 5 tahun. Sepsis pediatrik menyebabkan 0,7% dari seluruh kunjungan ke rumah sakit, dengan insiden 2,8% pada pasien rawat inap di Amerika Serikat (AS). Menurut Guntur (2008) pada Batara et al., angka kejadian sepsis di Indonesia berkisar 30,39% dengan angka kematian 11,56-49%. Di Indonesia sebagian besar infeksi berasal dari sistem respirasi (36-42%) dengan kejadian yang lebih tinggi pada kelompok usia neonatus dan bayi < 1 tahun dibandingkan dengan usia 1-18 tahun (9,7 : 0,23 kasus per 1000 anak). Studi epidemiologi yang menggunakan data klinis telah menemukan insiden sepsis pediatrik hingga 8% dari seluruh pasien yang masuk ke PICU, yang berkontribusi terhadap 1 dari 4 kematian di PICU (Cruz dkk., 2020; Wulandari dkk., 2017).

Sepsis adalah kondisi klinis yang memperburuk penyakit berat yang dialami. Tingkat disfungsi imunologi berhubungan dengan tingkat keparahan sepsis. Karena vitamin D berperan dalam berbagai aktivitas endokrin, imunologi, dan endotel, beberapa penelitian klinis telah menghubungkan defisiensi vitamin D dengan sepsis dan syok (Wang dkk., 2020).

Hubungan sepsis dengan vitamin D dapat melalui beberapa mekanisme. Pertama, vitamin D mengikat reseptor vitamin D (RVD), yang mengatur sel-sel imun penting seperti makrofag, neutrofil, dan sel dendritik, serta produksi sitokin. Kedua, Vitamin D meningkatkan ekspresi cathelicidin dan β -defensin, yang membantu memodulasi imunitas bawaan melalui aktivitas kemotaktik dan netralisasi toksin (Xiao dkk., 2020).

Beberapa penelitian pada pasien yang dirawat di *pediatric intensive care unit* (PICU) dan pasien dengan sepsis menunjukkan bahwa konsentrasi 25(OH) D dapat menurun selama beberapa hari (48 jam setelah masuk RS)

atau minggu awal masuk dengan tatalaksana standar yang dapat lebih buruk jika pasien menerima terapi intervensional (Han dkk., 2016; Parekh dkk., 2017). Anak dengan sepsis memiliki resiko 2,3 kali lebih tinggi untuk mengalami defisiensi vitamin D. Selanjutnya defisiensi vitamin D yang terjadi dapat berhubungan dengan peningkatan risiko syok dan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan sepsis. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pasien dengan kadar vitamin D serum yang lebih rendah memiliki lama tinggal di rumah sakit yang lebih lama dan mungkin memiliki hubungan independen dengan durasi ventilasi mekanis (MV) pada anak-anak yang dirawat di PICU (Han dkk., 2016; He dkk., 2021).

Pembahasan mengenai keuntungan suplementasi vitamin D terhadap perbaikan prognosis pasien anak dengan sepsis telah banyak dilakukan, walaupun hasilnya masih diperdebatkan (Gao dkk., 2020; Wald dkk., 2022; Yang dkk., 2023). Hingga saat ini, belum ada pedoman praktik klinis untuk suplementasi vitamin D pada pasien yang sakit kritis. Pada prinsipnya, vitamin D yang cukup merupakan faktor penting dalam pemeliharaan kesehatan. Dengan demikian, perlu untuk mengidentifikasi populasi yang tepat yang lebih mungkin memperoleh manfaat dari suplementasi vitamin D. Vitamin D terlibat dalam proses imunomodulasi, terutama dalam konteks autoimunitas. Vitamin D memiliki banyak efek farmakologis, seperti meredakan respons peradangan, mendorong fagositosis, dan mendorong proliferasi limfosit. Percobaan pada hewan telah menunjukkan bahwa vitamin D memiliki efek anti-sepsis yang kuat terkait dengan peningkatan regulasi ekspresi reseptor vitamin D (Luo dkk., 2022). Oleh karena itu, suplementasi vitamin D untuk pasien kritis dengan sepsis merupakan strategi yang menarik dalam praktik klinis.

Lama terapi dan kapan diberikan vitamin D pada pasien sepsis juga harus diperhatikan karena dapat berpengaruh pada efektivitasnya dalam mempengaruhi luaran pasien. Pada model hewan *intratracheal lipopolysaccharide*, perbaikan pada inflamasi alveolar, kerusakan seluler dan hipoksia terjadi pada pemberian 1.500 IU cholecalciferol intraperitoneal 6 jam

pasca *injury* (Parekh dkk., 2017). Sedangkan setelah dikonsumsi secara oral, vitamin D diserap dengan cepat hingga mencapai kadar maksimum sekitar 24 jam. Kadar 25(OH)D meningkat secara bertahap hingga mencapai puncaknya pada hari ke-7–14, tergantung pada dosisnya. Konversi vitamin D₃ yang tidak aktif menjadi bentuk aktif, yang bermanfaat ada tubuh manusia, membutuhkan waktu 2-3 hari. Maka penundaan pemberian dapat menyebabkan hasil yang tidak efektif pada pasien kritis dengan sepsis. Sebagian besar penelitian suplementasi vitamin D pada anak yang sepsis menggunakan vitamin D dosis tinggi (Kovacic, 2024).

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat meningkatkan kadar vitamin D dan memperbaiki luaran klinis pada pasien kritis, termasuk sepsis. Wang dkk (2020) melaporkan bahwa pemberian single dose 150.000 IU meningkatkan kadar vitamin D dalam 8 hari, menurunkan TNF- α dan IL-6, serta memperbaiki skor cv-SOFA dan memperpendek LOS di PICU. Han dkk (2016) juga menemukan peningkatan signifikan kadar vitamin D setelah pemberian 50.000–100.000 IU per hari selama 5 hari. Sementara itu, pada pasien dewasa dengan sepsis, dosis <800 IU dan 800–<2000 IU menghasilkan luaran yang lebih baik dibandingkan dosis ≥ 2000 IU (Yang dkk., 2023). Di sisi lain, batas atas asupan yang dapat ditoleransi menurut Institute of Medicine berkisar antara 1.000–4.000 IU/hari, dan PPK IDAI merekomendasikan suplementasi 600 IU/hari pada anak dengan risiko defisiensi. Berdasarkan rangkaian bukti tersebut, penelitian ini memilih dosis **600 IU** sebagai dosis rendah yang aman dan sesuai rekomendasi pediatrik, serta **2000 IU** sebagai dosis lebih tinggi namun masih dalam batas aman untuk dibandingkan efektivitasnya (Ross dkk., 2011; Tim penyusun Panduan Praktik Klinis Vitamin D IDAI, 2018).

Evaluasi penelitian yang menggunakan regimen diatas menunjukkan bahwa diperlukan waktu berminggu-minggu dan seringkali satu bulan atau lebih untuk memulihkan status vitamin D, namun belum ada yang melakukan evaluasi suplementasi vitamin D dosis tersebut terhadap klinis, laboratorium, maupun luaran pasien anak dengan sepsis. Oleh karena itu **penting** dilakukan

penelitian ini untuk mengetahui apakah pemberian vitamin D pada anak dengan sepsis berpengaruh terhadap klinis, laboratorium, dan luaran penyakit.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU) pada pasien anak sepsis yang dirawat di *pediatric intensive care unit* (PICU) terhadap klinis (tingkat kesadaran, penggunaan ventilasi, MAP), laboratorium (laktat, trombosit, CRP, PCT), dan luaran penderita sepsis (*length of stay* di PICU, jumlah obat vasopressor yang diberikan dan mortalitas). Penelitian ini nantinya diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu alternatif terapi suportif untuk mengatasi permasalahan sepsis pada anak, terutama memperbaiki luaran sepsis yang buruk. Oleh karena itu peneliti memandang **perlu** melakukan penelitian ini.

Penelitian tentang pengaruh pemberian suplementasi vitamin D rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU) pada pasien anak sepsis yang dirawat di *pediatric intensive care unit* (PICU) terhadap klinis (tingkat kesadaran, penggunaan ventilasi, MAP), laboratorium (laktat, trombosit, CRP, PCT), dan luaran penderita sepsis (*length of stay* dan PICU, jumlah obat vasopressor yang diberikan dan mortalitas), **belum pernah** diteliti sebelumnya di Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan klinis, laboratorium dan luaran pasien sepsis di PICU yang diberikan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan klinis, laboratorium dan luaran pasien sepsis di PICU yang diberikan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan tingkat kesadaran hari 0, hari 7 dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
2. Membandingkan penggunaan ventilasi mekanik hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
3. Membandingkan Mean Arterial Pressure (MAP) hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
4. Membandingkan kadar laktat hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
5. Membandingkan kadar leukosit hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
6. Membandingkan kadar trombosit serum hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
7. Membandingkan kadar *C-Reactive Protein* (CRP) serum hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
8. Membandingkan kadar prokalsitonin serum hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
9. Membandingkan *Length of stay* PICU pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).

10. Membandingkan kadar kreatinin serum hari 0, hari 7, dan hari 10 pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
11. Membandingkan pemberian vasopressor pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).
12. Membandingkan jumlah pasien hidup atau meninggal pada pasien sepsis dengan suplementasi vitamin D dosis rendah (600 IU) dibandingkan dengan dosis tinggi (2000 IU).

1.4 Hipotesis

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini, antara lain:

1. Tingkat kesadaran lebih baik pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
2. Lamanya ventilasi mekanik lebih sedikit pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
3. *Mean Arterial Pressure* normal pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
4. Kadar laktat lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
5. Kadar leukosit lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan

dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.

6. Kadar trombosit serum normal pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10
7. Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10
8. Kadar prokalsitonin lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10
9. Kadar kreatinin lebih rendah pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
10. *Length of stay* lebih pendek pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
11. Obat vasopressor yang diberikan lebih sedikit pada anak dengan sepsis yang diberikan suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10.
12. Pasien yang meninggal lebih sedikit pada anak dengan sepsis yang diberikan terapi suplementasi dosis tinggi (2000 IU) dibandingkan dengan suplementasi dosis rendah (600 IU) pada hari 0, hari 7, dan hari 10

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi ilmiah mengenai khasiat pemberian suplementasi vitamin D dengan dosis tertentu terhadap klinis, laboratoris dan luaran pasien anak dengan sepsis.
2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dan pengembangan yang berarti terhadap penelitian-penelitian tentang khasiat dan dosis pemberian suplementasi vitamin D terhadap anak dengan sepsis.

1.5.2 Manfaat untuk Pengembangan / Pemecahan Masalah Medis

1. Apabila terbukti khasiat dari pemberian suplementasi vitamin D pada pengobatan anak dengan sepsis, maka penelitian ini memberikan informasi dan membantu klinisi dalam penanggulangan sepsis, sehingga dapat tercapai efektivitas dan efisiensi dalam pengobatan penderita.
2. Penelitian ini diharapkan dapat mempercepat pemulihan dan menurunkan angka kejadian sepsis berat serta komplikasinya pada anak.

1.5.3 Data Penelitian Selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian selanjutnya untuk mengetahui bagaimana khasiat pemberian suplementasi vitamin D terhadap klinis, laboratoris dan luaran pada anak dengan sepsis.

BAB II

LANDASAN TEORI

2.1 Sepsis

2.1.1 Definisi Sepsis

Definisi sepsis pada anak masih menjadi perdebatan dan belum ada konsensus hingga saat ini. Definisi terakhir yang dipublikasikan untuk sepsis pediatrik, sepsis berat, dan syok septik pada anak didasarkan pada Konferensi Konsensus Sepsis Pediatrik Internasional tahun 2005. Pada konsensus ini sepsis didefinisikan sebagai disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons inang yang tidak teregulasi terhadap infeksi. Sepsis pada anak umumnya didefinisikan sebagai sindrom kompleks yang disebabkan oleh respons inflamasi sistemik (SIRS) dengan sumber infeksi yang diketahui/dicurigai, sedangkan SIRS digambarkan sebagai proses inflamasi nonspesifik yang terjadi setelah trauma, infeksi, luka bakar, pankreatitis, dan penyakit lainnya. Sepsis umumnya akan disertai dengan gangguan pada koagulasi, kardiovaskular, kekebalan tubuh, metabolisme, hormon dan respons saraf. (Miranda & Nadel, 2023; O'Reilly & Menon, 2021; Peshimam & Nadel, 2021; Rusmawatiningtyas dkk., 2021)

2.1.2 Epidemiologi

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak di seluruh dunia. Sepsis berkontribusi terhadap 19% dari seluruh kematian di seluruh dunia pada tahun 2017. Kejadian sepsis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok umur yang lebih muda, dengan insiden spesifik usia tertinggi pada anak-anak di bawah usia 5 tahun. Selain itu sepsis lebih tinggi pada kelompok anak dengan komorbiditas yang mengakibatkan keadaan defisiensi imunitas, seperti keganasan, transplantasi, penyakit kronis, dan kelainan jantung bawaan. (Hon dkk., 2021; Wulandari dkk., 2017) Menurut Guntur (2008) pada (Batara dkk., 2018), angka kejadian sepsis di Indonesia berkisar 30,39% dengan angka kematian 11,56-49%. Di Indonesia sebagian besar infeksi

berasal dari sistem respirasi (36-42%) dengan kejadian yang lebih tinggi pada kelompok usia neonatus dan bayi < 1 tahun dibandingkan dengan usia 1-18 tahun (9,7 : 0,23 kasus per 1000 anak).(Wulandari dkk., 2017)

Sepsis pada anak menyebabkan 0,7% dari seluruh kunjungan ke rumah sakit, dengan insiden 2,8% pada pasien rawat inap di AS. (Hon dkk., 2021; Wulandari dkk., 2017) Studi epidemiologi yang menggunakan data klinis telah menemukan insiden sepsis pediatrik hingga 8% dari seluruh pasien yang masuk ke unit perawatan intensif pediatrik (PICU), yang berkontribusi terhadap 1 dari 4 kematian di PICU. (Cruz dkk., 2020) Menurut sebuah penelitian observasional (Weiss dkk., 2015) yang melibatkan data PICU dari 26 negara, menunjukkan bahwa prevalensi sepsis lebih tinggi di negara-negara berkembang, namun angka kematiannya tidak berbeda secara signifikan pada pasien yang dirawat di Amerika Utara, Eropa, dan Australia/Selandia Baru dibandingkan dengan Asia, Afrika, dan Amerika Selatan. (de Souza dkk., 2016; Humoodi dkk., 2021)

Penyebab utama sepsis yang paling sering ditemukan adalah bakteri, diikuti dengan infeksi virus dan jamur. Sedangkan sistem respirasi merupakan lokasi infeksi primer terbanyak yang menyebabkan sepsis. Infeksi saluran pernapasan bagian bawah merupakan penyebab utama kematian yang berhubungan dengan sepsis yang paling sering ditemukan (de Souza dkk., 2016; Humoodi dkk., 2021).

2.1.3 Etiologi

Organisme penyebab umum sepsis pada anak-anak bervariasi berdasarkan usia, kondisi yang mendasari serta lokasi geografis. Patogen yang paling sering diidentifikasi adalah bakteri dan virus; jamur dan parasit juga dapat menyebabkan sepsis. Streptokokus Grup B (GBS) dan *Escherichia coli* (*E. coli*) serta *Listeria monocytogenes* umumnya ditemukan sebagai penyebab sepsis neonatal. *H. influenzae* tipe b (Hib), *Neisseria meningitidis*, dan *Streptococcus pneumoniae* merupakan penyebab umum penyakit akibat bakteri pada anak di bawah usia 5 tahun.

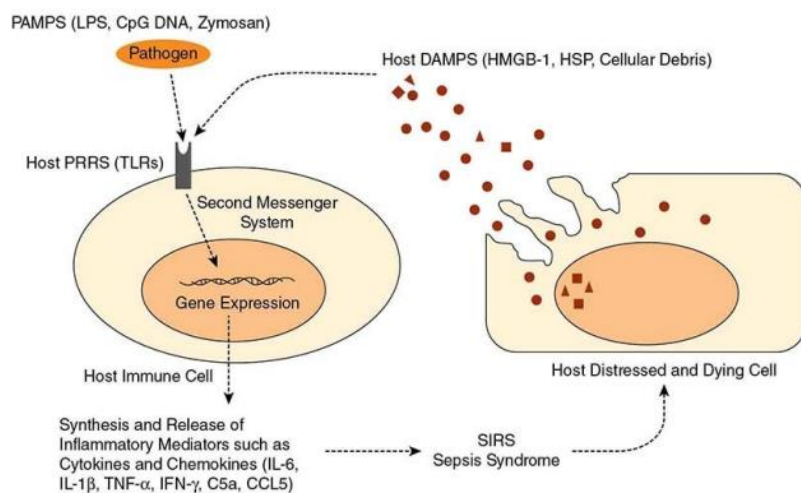
Anak-anak yang mengalami gangguan kekebalan tubuh dan mereka yang memiliki komorbiditas kronis berisiko tinggi terkena sepsis yang disebabkan oleh organisme gram negatif, terutama *Pseudomonas aeruginosa*, serta streptokokus alfa-haemolitik dan jamur. Sepsis yang disebabkan oleh virus juga cukup sering terjadi dan respiratory syncytial virus (RSV) serta virus influenza adalah penyebab yang terkenal untuk rawat inap pada bayi. (Peshimam & Nadel, 2021)

2.1.4 Patofisiologi

Patofisiologi dan mekanisme sepsis sangat kompleks. Sepsis merupakan interaksi yang jauh lebih kompleks antara agen infeksi dan host yang bersama-sama menghasilkan manifestasi sepsis yang heterogen.

a. Imunitas dan Mediator Inflamasi Bawaan

Sistem kekebalan tubuh inang diaktifkan oleh komponen dinding sel bakteri (misalnya endotoksin, peptidoglikan, asam lipoteikoat) atau eksotoksin bakteri (misalnya enterotoksin B stafilokokus, toksin sindrom syok toksik-1, eksotoksin A *Pseudomonas*, protein M streptokokus grup A hemolitik) atau komponen jamur, virus, atau parasit. (Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021)



Gambar 1. Patofisiologi sepsis (Nguyen & Carcillo, 2018).

Biasanya, setelah mendeteksi patogen yang menyerang, sistem kekebalan bawaan inang diaktifkan secara lokal untuk memberantas infeksi. Aktivasi kekebalan ini dimediasi oleh *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPS), seperti lipopolisakarida dari dinding sel bakteri yang berinteraksi dengan *pattern recognition receptors* (PRRS) seperti *toll-like receptors* (TLR), yang terdapat pada sel imun lokal. Interaksi awal antara PAMPS dan PRRS akan menyebabkan kaskade sinyal, menghasilkan sitokin inflamasi dan sintesis dan pelepasan kemokin. Aktivasi sel inflamasi inang termasuk neutrofil, makrofag, limfosit, dan sel endotel menyebabkan produksi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNFa) dan beberapa interleukin (misalnya IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8) dan interferon- γ (IFN- γ). Hal ini memperkuat aktivasi sel inang dan produksi mediator hilir seperti prostaglandin, leukotrien, faktor pengaktifan trombosit dan fosfolipase A2. (Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021)

b. Disregulasi Hemostasis

Hemostasis fisiologis adalah keseimbangan antara jalur pro dan antikoagulan. abnormalitas sisten koagulasi pada sepsis dapat menyebabkan sepsis-induced coagulopathy (SIC), yaitu suatu keadaan dengan gangguan keseimbangan koagulasi, yang mengakibatkan pembentukan trombin sistemik, gangguan aktivitas antikoagulan, dan penekanan fibrinolisis. Selain itu, sepsis juga dapat menyebabkan aktivasi koagulasi dan aktivasi trombin. Infeksi bakteri yang terjadi selama sepsis, juga dapat memicu bakteri melepaskan pemicu koagulasi sepsrti TNF- α dan interleukin (Williams dkk., 2024).

Aktivasi koagulasi semakin ditingkatkan melalui pelepasan sitokin inflamasi dan produk antigenik. Endotoksin bakteri, yang merupakan fragmen dinding sel bakteri yang bersirkulasi, merupakan rangsangan yang kuat untuk aktivasi kaskade koagulasi dan sindrom DIC, terutama pada infeksi Gram negatif. Endotoksin berikatan dengan sel monosit dan endotel, yang mengarah pada pelepasan sitokin pemicu

koagulasi dan memicu jalur faktor jaringan. Endotoksin, dalam hal ini, berikatan dengan PRR yang berhubungan dengan membran atau TLR dari sel-sel ini, atau jika ada di sitosol, berikatan dan terdeteksi oleh Caspase (Tsantes dkk., 2023).

Pada tahap awal sepsis, tiga jalur antikoagulan berlawanan dengan aktivasi koagulasi. Namun, seiring dengan perkembangan sepsis, jalur-jalur ini mengalami gangguan, yang menyebabkan keadaan hiperkoagulasi. Mekanisme gangguan koagulasi pada sepsis (gambar) yaitu (Faranita dkk., 2011; Tsantes dkk., 2023):

1. Pembentukan trombin yang diperantarai TF

Ketika sel endotel, monosit, dan platelet distimulasi oleh toksin, sitokin, atau mediator lainnya, *transfer factor* (TF) muncul pada permukaannya. Beberapa sitokin proinflamasi, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan *interleukin* (IL)-6, diperkuat oleh endotoksin. Sitokin IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang paling terkait dengan sepsis dan komplikasi klinis. Pembentukan trombin yang diperantarai oleh TF adalah tahap penting dalam patogenesis sepsis. Secara fisiologis, pembentukan ini segera dihentikan oleh antitrombin, tetapi pembentukan trombin dapat memperlambat jalur inhibisi, menyebabkan trombinemia. Setelah pembentukan trombin, fibrinogen dipolimerasi, menyebabkan pembentukan bekuan fibrin yang terdepositasi di mikrosirkulasi. Bisa menyebabkan disfungsi organ karena deposisi fibrin tersebut.

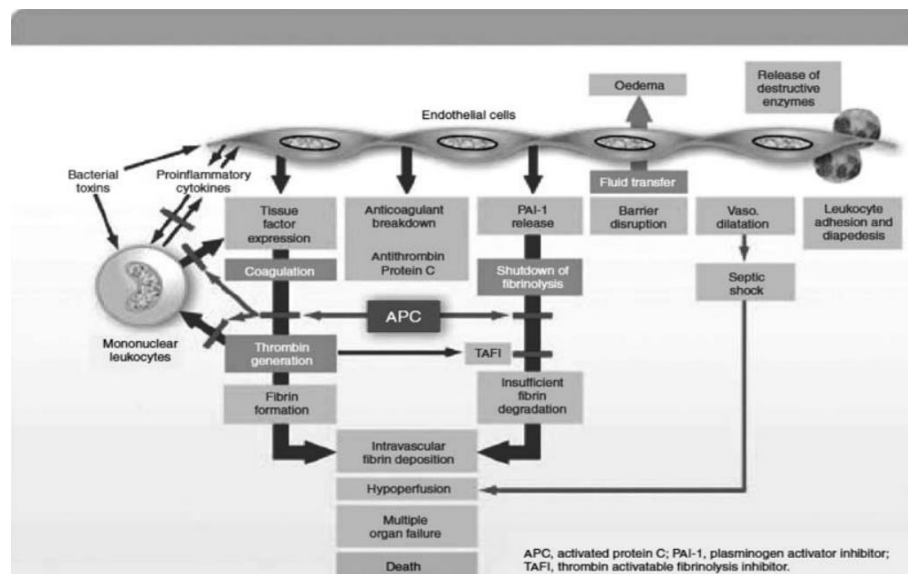
2. Gangguan mekanisme koagulasi

Mekanisme antikoagulasi yang terganggu pada sepsis antara lain: sistem antitrombin, sistem protein C dan *Tissue factor pathway inhibitor* (TFPI). Jumlah antitrombin rendah pada sepsis. Ini terjadi karena antitrombin berfungsi untuk mencegah pembentukan trombin, tetapi dirusak oleh elastase yang dilepaskan oleh sel neutrofil serta gangguan sintesis antitrombin karena gagal hati pada sepsis. Selain itu pada sepsis terjadi depresi sistem protein C yang disebabkan oleh penggunaan yang

berlebihan, gangguan hati, perembesan vascular, dan aktivasi $\text{TNF-}\alpha$. Protein C tersebut merupakan produk yang disintesis di hati dan diaktivasi menjadi *activated protein C* (APC) yang berfungsi dalam menghambat FVIII dan FV. Pada sepsis juga terdapat penurunan TFPI yang disekresi oleh sel endotel dan berfungsi untuk menghambat aktivasi FX oleh kompleks TF-FVIIa.

3. Penghentian sistem fibrinolisis

Pada kondisi bakteremia dan endotoksemia dijumpai peningkatan aktivitas fibrinolisis yang mungkin disebabkan oleh pelepasan plasminogen activator oleh sel endotel. Keadaan tersebut diikuti dengan supresi aktivitas fibrinolisis secara cepat oleh PAI-1. Jumlah PAI-1 yang tinggi dipertahankan sehingga menghentikan kemampuan fibrinolisis yang mengakibatkan penumpukan bekuan fibrin pada mikrosirkulasi.



Gambar 2. Patofisiologi sepsis (Faranita dkk., 2011).

c. Disfungsi Seluler, Jaringan, dan Organ

Sel-sel yang terluka dan mati disebabkan oleh peradangan ini akan terus melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) seperti *intracellular protein high-mobility group box 1*. DAMPs dilepaskan dari cedera jaringan memperkuat respons sitokin terhadap PAMPs yang dapat berkembang menjadi lingkaran setan injuri jaringan

dan organ (Gbr. 1). Mediator inflamasi yang disintesis dan dilepaskan selama sindrom sepsis dimaksudkan untuk membantu host dalam melawan patogen yang menyerang. Namun, jika tidak diatur, mediator inflamasi dapat menyebabkan keadaan syok patologis pada host. Selain itu, disfungsi endotel, kebocoran kapiler, keadaan protrombotik dan disfungsi miokard dapat terjadi. Perubahan ini akan menyebabkan kerusakan jaringan dan pada akhirnya berujung pada disfungsi organ. Kerusakan jaringan pada sepsis akan memicu pelepasan prokalsitonin dan laktat yang dapat menjadi marker sepsis. inflamasi yang terjadi juga dapat memicu hepar untuk memproduksi C-reactive protein (CRP) yang juga dapat menjadi marker pada sepsis (Berlina dkk., 2020; Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021).

Hipotensi pada sepsis dianggap sebagai konsekuensi dari vasodilatasi akibat gangguan fungsi endotel, peningkatan sekresi oksida nitrat dan redistribusi cairan intravaskular. Disfungsi miokard diakibatkan oleh berkurangnya aliran balik vena, penurunan pelepasan oksida nitrat, disregulasi sitokin, dan pelepasan faktor depresan miokard. Terdapat gangguan sekresi hormon antidiuretik, yang juga dapat menyebabkan vasodilatasi. (Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021)

Hipoperfusi sekunder akibat vasodilatasi menyebabkan nekrosis tubular akut, yang merupakan salah satu mekanisme yang diduga menyebabkan cedera ginjal akut pada sepsis. Faktor lain yang berkontribusi terhadap disfungsi dan kegagalan berbagai organ termasuk koagulasi mikrovaskular diseminata. (Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021)

Syok didefinisikan sebagai keadaan hipoksia seluler dan jaringan akibat berkurangnya oksigen yang didistribusikan dan/atau peningkatan konsumsi oksigen atau pemanfaatan oksigen yang tidak memadai. Misalnya, sitokin inflamasi $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ dapat menekan fungsi miokard dan vasodilatasi pembuluh darah secara patologis sebagian

melalui mekanisme pembentukan nitric oxide, keduanya menyebabkan perfusi darah yang rendah ke jaringan. TNF- α juga menyebabkan sindrom kebocoran pembuluh darah dengan memicu pelepasan glikokaliks, yang mengganggu lapisan sel endotel. Glycocalyx, merupakan lapisan multikomponen terdiri dari proteoglikan dan glikoprotein yang melapisi membran luminal endotelium, penting dalam mengatur permeabilitas dan penghalang fungsi pembuluh darah, hemostasis, kontrol vasomotor, dan fungsi imunologis. Dengan demikian, sepsis dapat menyebabkan gangguan yang signifikan pada seluruh organ, yang dapat mengakibatkan kolaps kardiovaskular, gagal napas, disregulasi imun, ginjal akut cedera, koagulopati, mikroangiopati trombotik, hepatitis iskemik, endoteliopati, dan disfungsi mitokondria. Tingkat keparahan gangguan ini bergantung pada banyak faktor, termasuk genetik dan lingkungan faktor host dan patogen. (Nguyen & Carcillo, 2018; Peshimam & Nadel, 2021)

2.1.5 Diagnosis

Demam merupakan gejala yang sering dialami anak dengan sepsis, namun tidak semua anak mengalami demam, dan justru terkadang memiliki gejala yang tidak spesifik. Dalam diagnosis sepsis perlu dilakukan anamnesis dan juga penelusuran faktor resiko sepsis dan juga dilengkapi dengan pemeriksaan fisik. Tanda dan gejala yang patut dicurigai sebagai sepsis tercantum di bawah ini pada Tabel 3.

Tabel 5. Tanda dan gejala yang harus diwaspadai secara klinis untuk sepsis (Peshimam & Nadel, 2021).

Tanda dan gejala yang harus mendorong penilaian klinis cepat untuk sepsis	
Demam > 38°C	Hipotermia
Takipnea	Apnea
Kesulitan bernapas/gangguan pernapasan	Sianosis/kulit berbintik-bintik/penampilan pucat
Takikardia	Bradikardia
	Berkurangnya pengeluaran urin

Waktu isi ulang kapiler yang tidak normal (> 3 detik)	Ruam yang tidak memerah
Denyut nadi lemah Status mental yang berubah (mudah tersinggung, menangis tidak wajar, bingung)	Rasa kantuk yang tidak wajar (sulit dibangunkan, lesu atau tidak bersemangat)

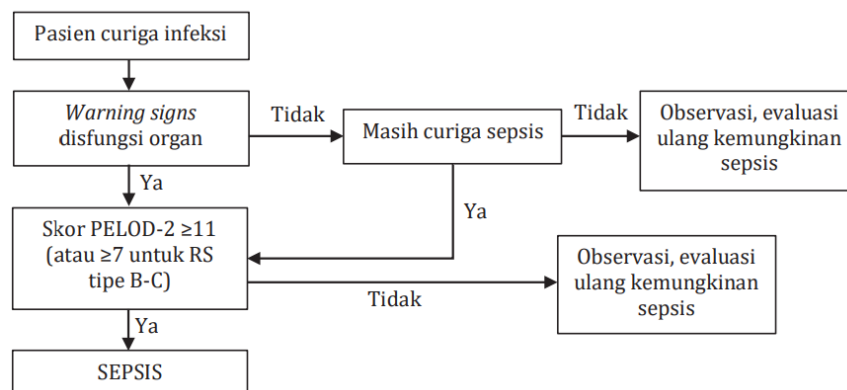
Diagnosis sepsis ditegakkan berdasarkan adanya:

(1) Infeksi, meliputi:

- (a) faktor predisposisi infeksi,
- (b) tanda atau bukti infeksi yang sedang berlangsung,
- (c) respon inflamasi; dan

(2) tanda disfungsi/gagal organ.

Alur penegakan diagnosis sepsis tertera pada gambar 2.



Gambar 3. Alur penegakan diagnosis sepsis. (Hadinegoro dkk., 2016)

Tabel 6. Skor PELOD-2

Disfungsi organ dan variabel	Poin berdasarkan tingkat keparahan					
	0	1	2	3	4	6
Neurologi						
GCS	≥11	5-10			3-4	
Pupillary reaction	Keduanya reaktif					Keduanya non-reaktif
Kardiovaskular						
Lactatemia (mmol/L)	<5.0	5.0 – 10.9			≥11.0	
Mean arterial pressure (mmHg)						
0 - < 1 bulan	≥46		31 – 45	17 – 30		≤16
1 – 11 bulan	≥55		39 – 54	25 – 38		≤24
12 – 23 bulan	≥60		44 – 59	31 – 43		≤30
24 – 59 bulan	≥62		46 – 61	32 – 44		≤31

Disfungsi organ dan variabel		Poin berdasarkan tingkat keparahan					
	0	1	2	3	4	5	6
60 – 143 bulan	≥65		49 – 64	36 – 48			≤35
≥144 bulan	≥67		52 – 68	38 - 51			≤37
Renal							
Kreatinin (μmol/L)							
0 - < 1 bulan	≤69		≥70				
1 – 11 bulan	≤22		≥23				
12 – 23 bulan	≤34		≥35				
24 – 59 bulan	≤50		≥51				
60 – 143 bulan	≤58		≥59				
≥144 bulan	≤92		≥93				
Respiratori							
PaO ₂ (mmHg)/ Fi O ₂	≥61		≤60				
Pac O ₂ (mmHg)	≥58	59 – 94		≥95			
Ventilasi infasif	Tidak			Ya			
Hematologi							
Hitung sel darah putih (x 10 ⁹ /L)	>2		≤2				
Platelet (x 10 ⁹ /L)	≥142	77 – 141	≤76				

Secara laboratoris, respon inflamasi dapat didasarkan pada jumlah leukosit, CRP, transaminase serum, dan prokalsitonin (tabel 2).

Tabel 7. Penanda biologis infeksi.(Hadinegoro dkk., 2016)

Penanda biologis	Kegunaan
Leukosit	Diagnosis untuk infeksi dan sepsis
Limfosit	Limfopenia menunjukkan diagnosis bakteremia
Rasio netrofil : limfosit	Peningkatan rasio menunjukkan diagnosis bakteremia
C-reactive protein (CRP)	• Diagnosis untuk infeksi dan sepsis • Menentukan derajat keparahan infeksi
Prokalsitonin (PCT)	• Diagnosis dini sepsis • Faktor prognostik (indikator perbaikan sepsis)

	• Menentukan lama pemberian antibiotika
PCT + CRP	Membedakan infeksi bakteri, virus, dan jamur

Kecurigaan disfungsi organ (warning signs) bila ditemukan salah satu dari 3 tanda klinis: penurunan kesadaran (metode AVPU), gangguan kardiovaskular (penurunan kualitas nadi, perfusi perifer, atau tekanan arterial rerata), atau gangguan respirasi (peningkatan atau penurunan work of breathing, sianosis). Disfungsi organ meliputi disfungsi sistem kardiovaskular, respirasi, hematologis, sistem saraf pusat, dan hepatic. Disfungsi organ ditegakkan berdasarkan skor PELOD-2. Diagnosis sepsis ditegakkan bila skor ≥ 11 (atau ≥ 7). (Hadinegoro dkk., 2016)

2.1.6 Tatalaksana Sepsis

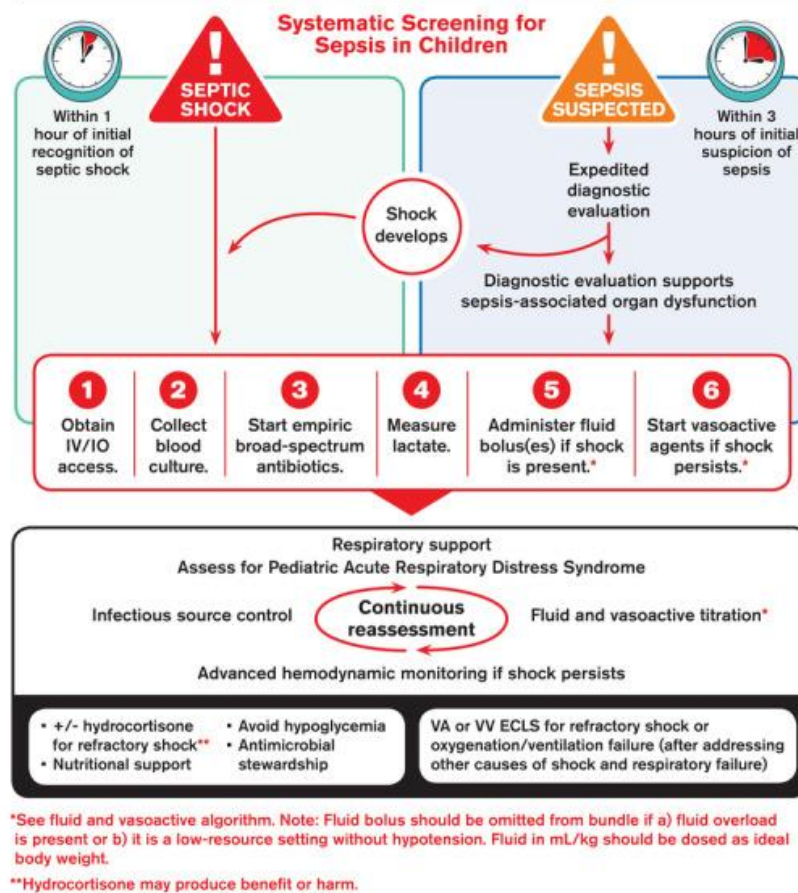
Pada 2020, Surviving Sepsis Campaign (SSC) mengeluarkan pedoman untuk tatalaksana sepsis (Gambar 3). Tatalaksana sepsis harus terdiri dari 6 langkah berikut: dapatkan akses infus intravena/intraosseus, kumpulkan kultur darah dan laktat, mulai pemberian antibiotik spektrum luas empiris sejak dini, berikan bolus cairan jika terjadi syok, dan pertimbangkan agen vasoaktif jika syok berlanjut. Terapi antibiotik empiris harus dimulai secepat mungkin untuk anak-anak dengan sepsis. Agen parenteral spektrum luas yang empiris harus diberikan berdasarkan usia anak, ciri-ciri/fokus infeksi, penyakit penyerta seperti *immunocompromise*, dan epidemiologi lokal terkait prevalensi penyakit dan pola resistensi antimikroba. Dalam kondisi di mana intervensi perawatan intensif seperti ventilasi dan inotrop dapat diberikan, bolus cairan isotonik sebanyak 40-60 mL/kg harus diberikan selama satu jam pertama dengan penambahan 10-20 mL/kg. Pemberian cairan harus disesuaikan dengan tanda-tanda perfusi dan disfungsi organ dan harus dihentikan jika timbul tanda-tanda kelebihan cairan. Sebaliknya, pada kondisi di mana perawatan intensif tidak tersedia, resusitasi cairan harus dibatasi pada anak-anak dengan hipotensi menggunakan jumlah cairan

yang lebih bijaksana, yaitu 10-20 mL/kg selama satu jam pertama. Normal saline, Ringer Laktat, dan pada tingkat yang lebih rendah, PlasmaLyte adalah cairan isotonik yang paling sering digunakan pada sepsis anak. Namun perlu diperhatikan pemberian normal saline menghasilkan asidosis metabolik hiperkloremik yang dapat memperburuk asidosis yang sudah umum terjadi pada sepsis dan telah dikaitkan dengan penurunan perfusi ginjal dan peningkatan morbiditas (Cruz dkk., 2020; Peshimam & Nadel, 2021).

Epinefrin atau norepinefrin direkomendasikan sebagai vasopresor lini pertama dibandingkan dopamin untuk sepsis refrakter. Pemberian vasopresor pada awalnya dapat dilakukan melalui intravena perifer, intraosseus, atau *central venous catheter* (CVC). Hidrokortison dapat dipertimbangkan untuk syok refrakter cairan dan vasopressor-refrakter, tetapi tidak ada rekomendasi untuk memberikan hidrokortison intravena dalam pedoman yang baru. Terakhir, *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) tetap menjadi pilihan bagi anak-anak yang mengalami syok septik yang refrakter terhadap tatalaksana standar, namun ECMO hanya tersedia di pusat-pusat khusus dan pemilihan pasien yang optimal masih menjadi tantangan (Cruz dkk., 2020; Peshimam & Nadel, 2021).

Initial Resuscitation Algorithm for Children

Surviving Sepsis Campaign



Gambar 4. Algoritme Surviving Sepsis Campaign untuk resusitasi awal pada anak yang dicurigai mengalami sepsis (Cruz dkk., 2020).

2.1.7 Luaran Sepsis

Dalam memprediksi luaran pasien sepsis, dapat dinilai dengan mortalitas pada pasien. Mortalitas pada pasien ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: *length of stay* di PICU dan adanya disfungsi multi organ. Disfungsi organ meliputi sistem kardiovaskular, respirasi, koagulasi, dan sistem saraf pusat. Disfungsi organ dapat ditegakkan berdasarkan *Phoenix Sepsis Score*. Diagnosis sepsis ditegakkan bila ada kecurigaan infeksi dan *Phoenix Sepsis Score* ≥ 2 . Sedangkan syok sepsis ditegakkan jika terdapat sepsis dengan poin kardiovaskular ≥ 1 (Rodriguez & Deep, 2024; Sanchez-Pinto dkk., 2024).

Pada sebuah penelitian uji prognosis, *Phoenix Sepsis Score* dikaitkan dengan mortalitas dan lama rawat inap di ICU dan secara

statistik lebih baik dibandingkan skor lain (PRISM3; pSOFA, qSOFA, PELOD2) untuk mengukur mortalitas (Wolf dkk., 2024). Penelitian di Rusia juga menyimpulkan bahwa *Phoenix Sepsis Score* memiliki kemampuan diskriminasi yang serupa dengan pSOFA dan PELOD2 (Mironov dkk., 2024).

Sebuah penelitian di lingkungan dengan sumber daya rendah menunjukkan bahwa 58% pasien anak dengan sepsis meninggal dunia (Kaur dkk., 2014). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin, durasi gejala dan hasil laboratorium seperti kadar hemoglobin, jumlah leukosit, jumlah trombosit, pH, laktat dan klirens laktat berhubungan dengan mortalitas pada anak dengan sepsis (Jeevan, 2017).

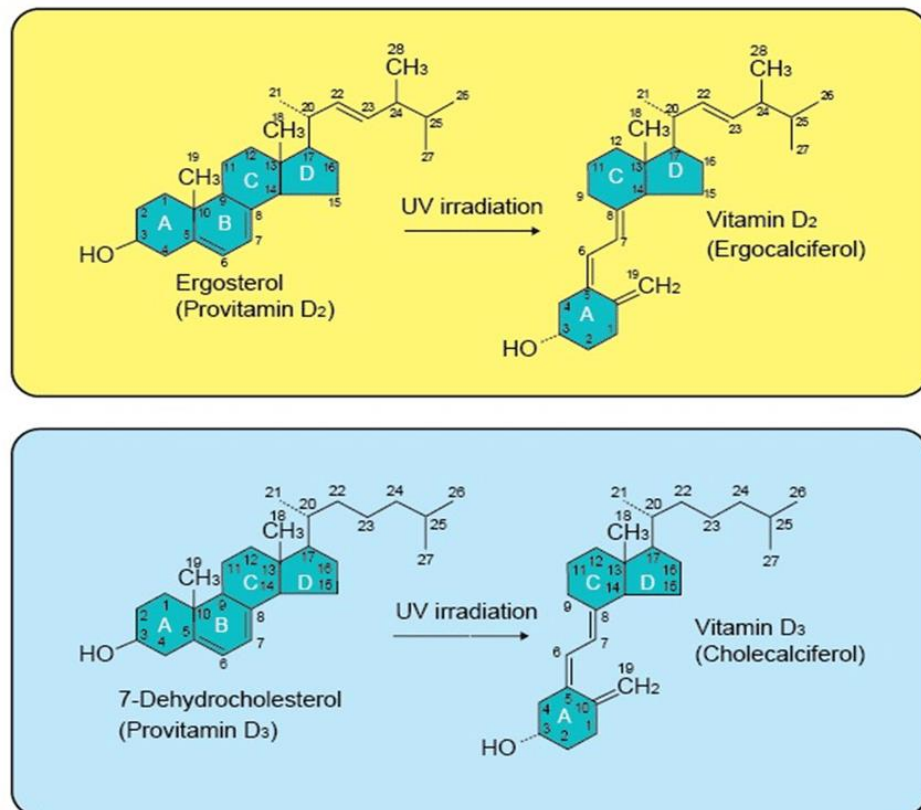
Selain disfungsi organ dan mortalitas, luaran sepsis dapat dinilai dari pengobatan yang diberikan. Peningkatan pemberian terapi penunjang kehidupan, seperti penggunaan beberapa obat vasopresor untuk mempertahankan perfusi sistemik, dapat menjadi prediktor tingkat keparahan penyakit. Telah diketahui bahwa penambahan berurutan agen vasopresor baru dikaitkan dengan mortalitas yang lebih tinggi; hanya 20% pasien dewasa yang menggunakan dua atau lebih vasopresor yang bertahan hidup hingga keluar dari rumah sakit. Pada populasi pediatri, menurut penelitian, insiden kematian meningkat secara berurutan dengan meningkatnya pemberian obat vasopresor, meningkat dari kurang dari 10% dengan vasopresor pertama menjadi 48% pada jumlah agen maksimum. Peluang kematian hampir dua kali lipat dengan penambahan setiap vasopresor baru. Terapi vasopressor yang dimaksud adalah epinephrine, norepinephrine, dopamine, dobutamine, milrinone, dan atau vasopressin (untuk syok) (Aziz dkk., 2021; Brand dkk., 2017).

Sepsis pada anak memiliki perbedaan penting dengan sepsis pada orang dewasa, termasuk variabilitas tanda-tanda vital sesuai usia, fungsi kekebalan tubuh yang bergantung pada perkembangan usia, serta perbedaan komorbiditas, epidemiologi, dan luaran yang spesifik pada anak.

2.2 Vitamin D

2.2.1 Definisi

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang bertindak sebagai hormon prekursor. Vitamin D adalah nutrisi penting bagi manusia yang ditemukan pada tahun 1921. Selain mengatur metabolisme kalsium dan fosfat, vitamin D juga penting untuk kekebalan tubuh, fungsi endotel, dan aktivitas antimikroba. Keluarga vitamin D mencakup beberapa hormon lipofilik yang dicirikan oleh struktur sekosteroid, di antaranya adalah vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol) yang memiliki aktivitas paling kuat secara biologis. (Cutuli dkk., 2024; Delrue dkk., 2023; Wang dkk., 2020).



Gambar 5. Struktur vitamin D2, vitamin D3, dan prekursornya (Sirajudeen dkk., 2019).

2.2.2 Sumber Vitamin D

Sumber utama vitamin D adalah sintesis kulit. Kontribusi dari sumber makanan kurang menonjol karena makanan yang mengandung

vitamin D umumnya tidak menjadi bagian harian dari sebagian besar pola diet (Tabel). Vitamin D yang berperan dalam metabolisme manusia terdiri dari vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol). Asupan vitamin D2 sebagian besar berasal dari makanan (misalnya sayuran), sedangkan vitamin D3 sebagian besar diproduksi di kulit melalui reaksi dengan radiasi ultraviolet B matahari, meskipun vitamin D3 terkandung dalam beberapa makanan (misalnya makanan hewani seperti ikan berlemak dan telur) (Cutuli dkk., 2024; Dominguez dkk., 2021).

Sumber makanan vitamin D sebagian besar berasal dari hewan (cholecalciferol); kita juga dapat memperoleh vitamin D dari jamur, yaitu yang berasal dari tumbuhan (ergocalciferol), meskipun terdapat perbedaan yang mencolok (sekitar 10 kali lipat) antara jamur mentah dan jamur yang terpapar sinar UV. Karena vitamin D larut dalam lemak, vitamin D membutuhkan garam empedu untuk penyerapannya, yang terjadi terutama di duodenum, yang secara berurutan membentuk misel dan kilomikron untuk pengangkutannya. Hal ini membantu menjelaskan tingginya frekuensi kekurangan vitamin D pada pasien dengan penyakit malabsorpsi, seperti inflammatory bowel diseases, insufisiensi pankreas, penyakit celiac, fibrosis kistik, penyakit hati kolestatik, dan short bowel syndrome. Kandungan vitamin D dalam makanan cukup stabil, tetapi, seperti yang telah disebutkan, kontribusinya rendah karena makanan kaya vitamin D biasanya tidak sering dikonsumsi. Sumber makanan terkaya vitamin D adalah ikan berlemak, telur, jamur yang terpapar sinar matahari, hati, dan jeroan lainnya. Di beberapa negara, sumber utama vitamin D makanan adalah makanan yang diperkaya, di antaranya adalah susu (sapi atau yang berasal dari nabati), mentega, margarin, dan sereal sarapan, yang diperkaya dengan ergocalciferol atau cholecalciferol. Pilihan untuk membentengi makanan dengan vitamin D tampaknya bermanfaat, tetapi konsumsinya sangat bervariasi. Oleh karena itu, kontribusinya dalam mengurangi kekurangan vitamin D tidak pasti (Benedik, 2022; Dominguez dkk., 2021).

Tabel 8. Kandungan vitamin D dalam beberapa makanan (Dominguez dkk., 2021).

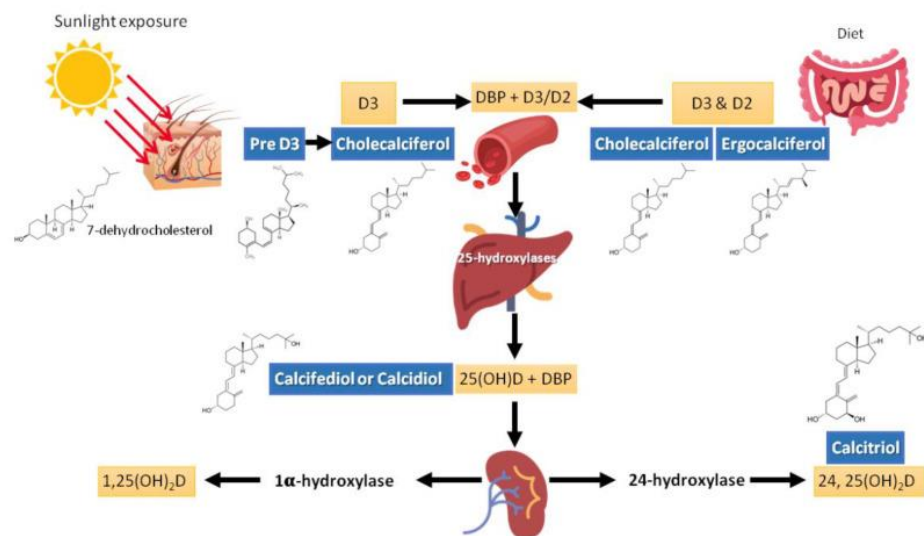
Makanan	Mcg per sajian	IU per sajian
Minyak hati ikan kod, 1 sendok makan	34.0	1360
Ikan trout, dimasak, 3 ons	16.2	645
Salmon, dimasak, 3 ons	14.2	570
Jamur, mentah, terpapar sinar UV, ½ cangkir	9.2	366
Telur, 1 butir besar, orak-arik	1.1	44
Sarden, kalengan dalam minyak, tiriskan, 2 ekor sarden	1.2	46
Hati, daging sapi, direbus, 3 ons	1.0	42
Ikan tuna, kalengan dalam air, tiriskan, 3 ons	1.0	40
Keju, cheddar, 1 ons	0.3	12
Dada ayam, panggang, 3 ons	0.1	4
Daging sapi, giling, 90% tanpa lemak, panggang, 3 ons	<i>traces</i>	1.7
Susu, 2% lemak susu, diperkaya vitamin D, 1 cangkir	2.9	120
Susu kedelai, almond, dan oat, diperkaya vitamin D, berbagai merek, 1 cangkir	2.5–3.6	100–144

2.2.3 Penyerapan dan Metabolism Vitamin D

Produksi vitamin D dipengaruhi oleh paparan sinar matahari (musim, garis lintang, pakaian), pola makan dan usia (perubahan struktur kulit dengan berkurangnya dermis) (Cutuli dkk., 2024).

Previtamin D3 disintesis pada tingkat kulit dari 7-dehidrokolesterol (provitamin D) selama paparan sinar ultraviolet sinar matahari (panjang gelombang 290-320 nm). Previtamin D3 tidak stabil secara termal dan berisomerisasi menjadi vitamin D3 (cholecalciferol) setelah penataan ulang struktur triena molekul (Gambar). Paparan radiasi UV, sebesar 25% dari *minimum erythematic dose* (MED) pada sekitar seperempat permukaan kulit (wajah, tangan, dan lengan) akan menghasilkan setara dengan 1000 IU vitamin D. Lima belas menit paparan sinar matahari pada tengah hari di seluruh tubuh selama musim

panas (sekitar 1 MED) setara dengan 10.000 IU (250 µg) cholecalciferol; paparan sinar matahari pada lengan, tangan, dan wajah dengan dosis yang mewakili sepertiga atau seperenam dari MED menghasilkan asupan cholecalciferol yang setara dengan 200 hingga 600 IU. Namun, beberapa faktor dapat mempengaruhi efisiensi sintesis ini. Misalnya, usia, warna kulit (kandungan melanin), musim, cuaca, garis lintang, ketinggian, waktu, pakaian, area permukaan tubuh yang terpapar, kebiasaan berlibur, penggunaan tabir surya, dan jenis kulit (mis., penuaan menurunkan kapasitas sintesis vitamin D dalam kulit) (Dominguez dkk., 2021).



Gambar 6. Sintesis vitamin D (Dominguez dkk., 2021).

Setelah vitamin D (2 dan 3) mencapai sirkulasi, vitamin D terikat secara lemah pada *vitamin D binding protein* (DBP) untuk diangkut dan disimpan dalam jaringan adiposa. Kemudian vitamin D dimetabolisme oleh 25-hidroksilase hati (sitokrom p450, retikulum endoplasma CYP2R1) menjadi 25-hidroksivitamin D [25 (OH) D, kalsidiol], yang selanjutnya diubah oleh 1α-hidroksilase (sitokrom p450, CYP27B1-mitokondria) dari sel tubulus ginjal menjadi 1,25-dihidroksivitamin D yang paling aktif secara biologis [1,25 (OH) 2D, kalsitriol]. Sebagai catatan, 1α-hidroksilase telah diidentifikasi di beberapa jaringan ekstra-ginjal (misalnya sel imun dan inflamasi), di mana ia seharusnya berkontribusi pada jalur regulasi intrakrin dan parakrin. Vitamin D

bersirkulasi ke dalam aliran darah yang sebagian besar dibawa oleh *vitamin D binding protein* (VDBP) dalam kompleks yang sangat stabil. Sebaliknya, senyawa bebas dan terikat albumin secara kasar menyumbang 10% dari vitamin D yang bersirkulasi dan dianggap tersedia dengan cepat untuk fungsi biologis. Meskipun 1,25-dihidroksivitamin D adalah bentuk yang paling aktif secara biologis dari hormon ini, 25-dihidroksivitamin D dicirikan oleh tingkat darah yang lebih besar (1000 kali) dan waktu paruh yang lebih lama (masing-masing 4 jam vs 2-3 minggu) (Cutuli dkk., 2024; Dominguez dkk., 2021).

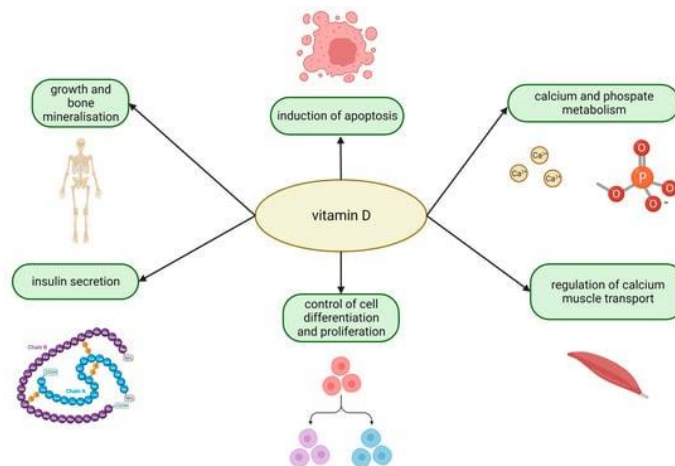
Bentuk aktif dari vitamin D yaitu 1,25 (OH)₂D (kalsitriol) merupakan senyawa aktif, yang berinteraksi dengan *vitamin D receptor* /hormon D (VDR) untuk mengarahkan fungsi fisiologisnya, dan mengatur levelnya sendiri melalui mekanisme umpan balik negatif. Pada manusia, *vitamin D receptor* (VDR) ditemukan di hampir setiap sel, dan kemampuan sel untuk memproduksi 1,25 (OH)₂D juga tersebar luas (Dominguez dkk., 2021).

VDR adalah anggota dari keluarga besar protein yang mencakup reseptor untuk hormon steroid, hormon tiroid, keluarga metabolit vitamin A (retinoid), dan berbagai metabolit kolesterol, asam empedu, isoprenoid, asam lemak, dan eikosanoid. VDR pertama kali dideskripsikan pada tahun 1969 sebagai protein pengikat untuk metabolit vitamin D yang saat itu tidak diketahui, yang kemudian diidentifikasi sebagai 1,25 (OH)₂D. VDR secara luas, meskipun tidak secara universal, didistribusikan ke seluruh jaringan tubuh manusia yang berbeda; 1,25 (OH)₂D memulai atau menekan transkripsi gen dengan mengikat VDR, yang memicu heterodimerisasi VDR dengan reseptor retinoid X. Heterodimer kemudian berpindah ke nukleus, di mana kompleks tersebut berikatan dengan elemen respons vitamin D dan mengubah transkripsi gen (Dominguez dkk., 2021).

2.2.4 Peran Vitamin D

Sel sistem kekebalan tubuh, baik bawaan maupun adaptif, mengekspresikan RVD, vitamin D sangat penting untuk regulasi sistem kekebalan tubuh. Vitamin D adalah protein multifungsi dengan aktivitas antiproliferasi dan imunomodulasi. Selain perannya yang terkenal dalam pertumbuhan dan mineralisasi tulang, serta metabolisme kalsium dan fosfat, vitamin D mengatur apoptosis dan mengontrol diferensiasi dan proliferasi sel. Vitamin D adalah komponen fundamental yang mengontrol pengangkutan kalsium dalam otot dan diperlukan untuk sekresi insulin yang sehat (Gambar) (Delrue dkk., 2023).

Karena efek dalam mengatur apoptosis dan diferensiasi serta proliferasi sel, vitamin D memiliki efek anti-tumor dengan memicu sel diferensiasi dan meningkatkan apoptosis. Selain itu vitamin D juga dapat menurunkan aktivitas kadar renin dan angiotensin II dalam plasma sehingga menciptakan efek proteksi pada sistem kardiovaskular (Dominguez dkk., 2021).



Gambar 7. Fungsi biologis utama vitamin D (Delrue dkk., 2023).

2.2.5 Mekanisme kerja Vitamin D

Mekanisme kerja vitamin D dapat terjadi pada berbagai sistem organ antara lain: (Cutuli dkk., 2024; Dominguez dkk., 2021)

- a) Homeostatis kalsium dan fosfor
 - Peningkatan penyerapan kalsium usus dan sintesis transporter kalsium usus;

- Peningkatan absorpsi fosfor usus;
- Peningkatan reabsorpsi kalsium dan fosfor ginjal;
- Memicu diferensiasi osteoblas matang dari prekursor;
- Stimulasi resorpsi tulang.

b) Efek immunomodulasi

- Memicu diferensiasi monosit menjadi makrofag;
- Peningkatan laju fagositosis;
- Peningkatan produksi enzim lisosom;
- Penurunan produksi interleukin-2;
- Peningkatan produksi interleukin-10.

c) Efek antitumor

- Memicu diferensiasi sel;
- Peningkatan apoptosis sel neoplastik.

d) Efek kardiovaskular

- Pengurangan aktivitas renin plasma dan kadar angiotensin II.

Perubahan status vitamin D juga dikaitkan dengan penyakit inflamasi. Diketahui, 1,25 (OH)₂D memengaruhi jalur inflamasi bawaan (pengenalan patogen dan presentasi antigen) dan adaptif (fungsi limfosit T dan B) melalui *nuclear vitamin D receptor* (nVDR), yang bertindak sebagai faktor transkripsi yang memodulasi aktivasi, diferensiasi, dan produksi sitokin sel inflamasi. 1,25 (OH)₂D mengurangi produksi sitokin proinflamasi (IL-12, IFN- γ , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-17, IL-9), meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi (IL-4, IL-5, dan IL-10), meningkatkan diferensiasi sel T regulatory, sel dendritik tolerogenic, dan monosit menjadi makrofag (Cutuli dkk., 2024).

1,25(OH)₂D diketahui juga menekan transkripsi COX-2. Demikian pula, 1,25(OH)₂D menghambat proliferasi sel B, diferensiasi menjadi sel plasma, dan produksi imunoglobulin sambil menginduksi apoptosis, menunjukkan bahwa vitamin D berperan dalam toleransi imunologis. Selain itu, 1,25(OH)₂D memiliki efek non-genomik melalui *membrane vitamin D receptor* (mVDR), yang memodulasi jalur

pensinyalan intraseluler. *Toll-like receptors* (TLR) memainkan peran penting dalam infeksi berat dan sepsis dengan mengaktifkan banyak jalur inflamasi, memungkinkan pengenalan dini dan respons cepat terhadap invasi patogen. Aktivasi TLR memengaruhi pembentukan peptida imunologis yang secara aktif terlibat dalam respons inang terhadap infeksi, seperti cathelicidin (Cutuli dkk., 2024; Sirajudeen dkk., 2019).

Cathelicidins adalah peptida antimikroba yang membentuk α -helices yang telah diidentifikasi pada banyak spesies mamalia, yang domain terminal C-nya memiliki sifat antimikroba dengan cara mengganggu membran patogen dan meningkatkan pensinyalan sel imun. Pada manusia, satu-satunya cathelicidin yang ditemukan adalah hCAP18, yang diisolasi pada neutrofil, monosit, limfosit, dan sel epitel pada tingkat *barrier*. Domain terminal-C dari hCAP18, LL-37, telah terbukti menggunakan aktivitas antimikroba spektrum luas yang kuat terhadap virus dan bakteri. Pada pasien yang sakit kritis dengan sepsis, konsentrasi darah 25-hidroksivitamin D terbukti secara langsung terkait dengan LL-37. Investigasi pra-klinis menunjukkan bahwa sel epitel saluran napas mengekspresikan VDR dan 1α -hidroksilase, sehingga menginduksi produksi peptida antimikroba seperti cathelicidin dan defensin β 4 (Cutuli dkk., 2024).

2.2.6 Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D umumnya diukur dengan mengukur konsentrasi kalsidiol karena waktu paruhnya yang panjang antara 2 hingga 3 minggu, konsentrasi sirkulasi yang relatif kuat, dan ketahanan terhadap fluktuasi konsentrasi hormon paratiroid. Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP) dan *the Institute of Medicine* (IOM) keduanya mendefinisikan insufisiensi vitamin D sebagai konsentrasi kalsidiol (25-OH-D) < 20 ng/mL pada populasi anak. Sedangkan, pada guideline *Endocrine Society* dan *Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) keduanya mengklasifikasikan insufisiensi vitamin D sebagai konsentrasi kalsidiol < 30 ng / mL. *Endocrine Society* mendefinisikan defisiensi vitamin D bila

konsentrasinya < 20 ng/mL, sedangkan defisiensi pada KDOQI bila konsentrasi vitamin D < 15 ng/mL (Tabel 4) (Dominguez dkk., 2021; Lee dkk., 2013).

Tabel 9. Status Vitamin D Berdasarkan Konsentrasi Kalsidiol (Lee dkk., 2013).

Status Vitamin D	Kalsidiol (ng/mL)		
	AAP	Endocrine Society	KDOQI
Defisiensi berat	<5	-	<5
Defisiensi ringan-sedang	5-15	<20	5-15
Insufisiensi	16-20	21-30	16-30
Sufisiensi	21-100	31-60	>30
Kelebihan	101-149	-	-
Intoksikasi	>150	-	-

2.2.7 Pemberian dan Suplementasi Vitamin D

Vitamin D dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya, 25-hidroksivitamin D (25(OH)D), oleh sitokrom P450 oksidase fungsi campuran (CYP450). Kadar vitamin D didasarkan pada kadar serum 25(OH)D. Kadar 25(OH)D serum yang normal adalah $\pm$ 30-100 ng/mL. Seorang pasien dikategorikan mengalami defisiensi jika kadar 25(OH)D serum <20 ng/mL dan insufisiensi jika kadar 25(OH)D serum 20-29 ng/mL, sedangkan toksisitas vitamin D terjadi jika kadar 25(OH)D serum >150 ng/mL. Dosis vitamin D yang dibutuhkan oleh pediatri di bawah 12 bulan adalah 400 IU/hari, sedangkan bayi di atas 12 bulan membutuhkan 600 IU/hari. Suplementasi vitamin D3 sebanyak 700 IU/hari selama 12 minggu dapat meningkatkan kadar 25(OH)D serum hingga >32 ng/mL dan meningkatkan kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan, penguatan otot, dan produktivitas pada anak-anak. Pada sebuah RCT menunjukkan dosis tunggal 10.000IU/kg dapat meningkatkan vitamin D dengan optimal pada anak dengan penyakit kritis (O'Hearn dkk., 2023). Vitamin D dapat diberikan 10.000 IU/hari, karena asupan dengan dosis yang lebih rendah belum dikaitkan dengan hiperkalsemia atau toksisitas akut (Ross dkk., 2011). Untuk vitamin D, AKG sekarang adalah 4000 IU/d untuk

usia 9 tahun ke atas, tetapi lebih rendah untuk bayi dan anak kecil (Tabel 5). Rekomendasi suplementasi vitamin D menurut IDAI untuk pediatri dirangkum dalam Tabel 6.

Tabel 10. Rekomendasi asupan vitamin D perhari menurut usia (Ross dkk., 2011).

Usia	EAR	RDA	UL
0-6 bulan	400 IU	600 IU	1.000 IU
6-12 bulan	400 IU	600 IU	1.500 IU
1-3 tahun	400 IU	600 IU	2.500 IU
4-8 tahun	400 IU	600 IU	3.000 IU
9-13 tahun	400 IU	600 IU	4.000 IU
14-18 tahun	400 IU	600 IU	4.000 IU

EAR = Estimated Average Requirement; IU = International Units; RDA = Recommended Dietary Allowance; UL = Tolerable Upper Intake Level.

Tabel 11. Dosis suplementasi vitamin D yang direkomendasikan untuk pediatri (Levita dkk., 2023).

Anak	Dosis Suplementasi Vitamin D
Usia 0 hingga 12 bulan bayi yang disusui atau disusui sebagian	Dosis 400 IU/hari dimulai dari beberapa hari pertama. Suplementasi harus dilanjutkan kecuali jika bayi disapih dengan setidaknya 1000 mL susu formula yang diperkaya vitamin D atau susu murni/hari. Semua bayi yang mengonsumsi kurang dari 1000 mL susu formula/hari atau bayi yang tidak mendapatkan ASI harus mendapatkan suplemen vitamin D sebesar 400 IU/hari.
Usia 1 tahun hingga 18 tahun	Dosis 600 IU/hari jika tidak terpapar sinar matahari. Anak-anak yang lebih besar yang mengonsumsi kurang dari 1000 mL susu formula atau susu murni yang diperkaya vitamin D setiap harinya harus mendapatkan suplemen vitamin D sebesar 400-600 IU/hari.

2.2.8 Toksisitas Vitamin D

Penggunaan jangka panjang vitamin D dapat menyebabkan beberapa efek samping. Vitamin D dapat menyebabkan efek samping gastrointestinal, termasuk mual, rasa haus yang meningkat, mulut kering, kehilangan nafsu makan, dan konstipasi. Terapi vitamin D

jangka panjang dapat menyebabkan toksisitas vitamin D atau hipervitaminosis D. Toksisitas vitamin D adalah suatu kondisi di mana kadar vitamin D atau serum 25(OH)D di dalam tubuh melebihi batas normal untuk konsumsi harian. Toksisitas vitamin D akut dapat terjadi ketika dosis mencapai 10.000 IU/hari dan dosis kronis >4000 IU/hari selama beberapa minggu. Pasien dengan gejala toksisitas vitamin D akan mengalami muntah, dehidrasi, nyeri, dan kehilangan nafsu makan. Gejala-gejala ini dilaporkan pada pasien dengan konsentrasi vitamin D serum berkisar antara 150 dan 1220 ng/mL. Vitamin D juga menyebabkan efek samping seperti mengantuk, sakit kepala, dan perasaan lelah yang tidak biasa (Castano dkk., 2022; Galior dkk., 2018; Levita dkk., 2023).

1,25(OH)₂D (1,25-dihidroksi vitamin D, kalsitriol), metabolit aktif vitamin D, dapat meningkatkan penyerapan kalsium dan meningkatkan kalsinuria. Hiperkalsemia terjadi pada hingga 4% dari populasi yang mengonsumsi kalsium dan/atau vitamin D secara berlebihan. Hiperkalsiuria adalah gangguan metabolisme pada anak-anak yang ditandai dengan pembentukan batu kalsium oksalat. Asupan vitamin D yang berlebihan menyebabkan hiperkalsemia dan hiperkalsiuria karena pembentukan 25(OH)D yang berikatan dengan VDR. Hiperkalsemia ringan ditandai dengan gejala kelelahan dan konstipasi, sedangkan hiperkalsemia berat menyebabkan mual, muntah, dehidrasi, kebingungan, dan koma. Hiperkalsemia pada anak-anak dapat muncul dengan hipotonia, lesu, poliuria, dehidrasi, gagal tumbuh, kejang, dan, pada kasus yang parah, cedera ginjal, pankreatitis, dan ketidaksadaran (Levita dkk., 2023).

2.2.9 Peran Vitamin D pada Sepsis

Anak-anak dengan kadar 25(OH)D rendah mungkin lebih rentan terhadap penyakit infeksi. Di sisi lain, sepsis dapat menyebabkan penurunan kadar 25(OH)D. Resusitasi cairan, paparan sinar matahari terbatas, dan penyerapan vitamin D yang berkurang semuanya dapat berkontribusi terhadap rendahnya kadar vitamin D pada anak-anak

dengan sepsis/syok septik (Xiao dkk., 2020). Pada neonatus juga diketahui kadar 25(OH)D yang rendah berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya sepsis late onset pada bayi prematur (Dogan dkk., 2021).

Penelitian pada bayi prematur yang mengalami sepsis *late-onset*, 76% mengalami defisiensi vitamin D. Kemudian diberikan suplementasi vitamin D sebesar 400 IU dan 800 IU pada kelompok yang berbeda, dan didapatkan bahwa dosis 800 IU lebih efektif untuk mengoreksi defisiensi vitamin D. Ketika dibandingkan antara kedua kelompok, terapi vitamin D selama 7 hari didapatkan bahwa keduanya sama efektifnya untuk menurunkan inflamasi, ditandai dengan menurunnya kadar IL-6 dan TNF- α . Penelitian ini juga menunjukkan bahwa dosis 800 IU/ hari merupakan dosis yang aman untuk diberikan pada bayi dengan sepsis (Abdel-Hady dkk., 2019). Pada penelitian (Hagag dkk., 2020) neonatus dengan sepsis yang diberikan antibiotik dengan suplementasi vitamin D 800 IU/ hari selama 2 minggu menunjukkan penurunan hs-CRP dan penurunan skor sepsis setelah terapi hari ke, 3, 7 dan 10; dibandingkan dengan neonatus dengan sepsis yang hanya diberikan antibiotik saja. Pada penelitian sebelumnya juga disebutkan bahwa dosis 1200 IU/ hari tidak menimbulkan efek samping dan aman diberikan pada bayi aterm (Holmlund-Suila dkk., 2023).

Faktor resiko yang dapat mendukung hubungan antara defisiensi vitamin D dan sepsis pada anak dikemukakan pada sebuah meta analisis (Xiao dkk., 2020). Faktor yang mempengaruhi tersebut antara lain: pertama, kondisi medis dapat memengaruhi hubungan antara terjadinya defisiensi vitamin D dan sepsis. Faktor-faktor tersebut termasuk kondisi medis yang tidak memadai, peningkatan kerentanan terhadap infeksi mikroba, penurunan penyerapan vitamin D karena kadar melanin yang lebih tinggi, dan prevalensi defisiensi vitamin D yang tinggi. Faktor-faktor tersebut umumnya terjadi pada negara berkembang atau negara berpendapatan menengah kebawah.

Vitamin D dapat mengontrol keseimbangan antara peradangan dan cedera jaringan dengan mendorong diferensiasi dan perkembangan limfosit. Vitamin D menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti interleukin (IL)-2, IL-6, IL-8, dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), dan meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi seperti IL-10. Ekspresi gen sel kekebalan didorong oleh vitamin D dan berbagai faktor inflamasi, seperti defensin, LL-37, *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide synthase* (NOS), dan interleukin-1 (IL-1) (Delrue dkk., 2023).

Banyak efek regulasi kekebalan tubuh dari vitamin D dilakukan oleh *vitamin D receptor* (VDR). Sebagian besar sel imun, termasuk monosit, *antigen-presenting cells* (APC) seperti makrofag dan sel dendritik, sel B, dan sel T mengekspresikan VDR. Dengan meningkatkan ekspresi sitokin Th2 sambil menekan sitokin Th1, vitamin D mendorong peralihan respon imun dari T helper (Th1) dan Th17 ke Th2 dan sel T regulator (Treg). Sehingga respon proinflamasi dapat ditekan (Delrue dkk., 2023).

1,25 (OH) 2D dapat mencegah sel dendritik menjadi matur dan berdiferensiasi dengan berinteraksi dengan VDR. Selain itu, ia memiliki kemampuan untuk mengontrol ekspresi dan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel dendritik yang berasal dari monosit, seperti dengan mempromosikan sekresi IL-10, IL-12, dan IL-23 serta menghambat sekresi *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) dan *interferon-gamma* (IFN- γ). Lebih penting lagi, 1,25 (OH) 2D secara tidak langsung dapat menghambat fungsi sel B dengan mengubah respons limfosit T CD4 dan menghambat sekresi sitokin monosit / makrofag, yang menghasilkan efek anti-infeksi untuk menyembuhkan inflamasi. Selain itu, karena sistem renin-angiotensin-aldosteron diaktifkan oleh VDR dalam miokardium, maka gangguan apa pun pada fungsinya dapat mengakibatkan hipertrofi jantung dan gagal jantung. VDR terkait dengan tekanan darah sistolik dan diastolik (Delrue dkk., 2023).

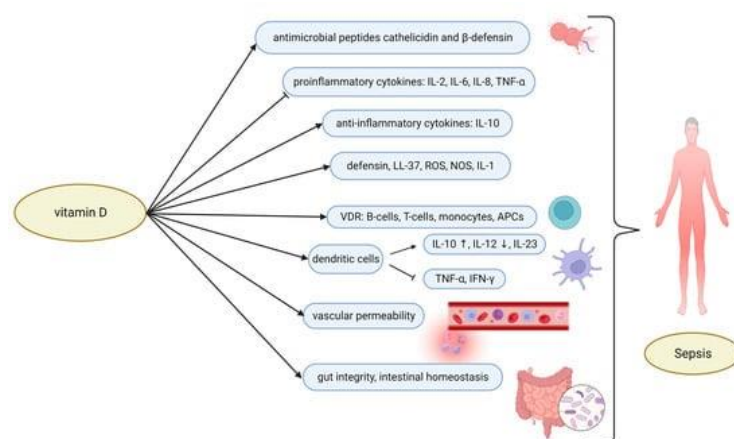
Penelitian mengenai suplementasi vitamin D pada sepsis telah beberapa kali dilakukan. Sebuah RCT pada 109 anak dengan defisiensi vitamin D dan sepsis memberikan intervensi berupa 150.000 IU cholecalciferol atau plasebo, dan menunjukkan bahwa terdapat perubahan kadar vitamin D yang signifikan pada kelompok intervensi setelah 8 hari. Suplementasi vitamin D juga menunjukkan penurunan konsentrasi IL-6, angiotensin-II (Ang-II), dan TNF- α . Hal ini menunjukkan bahwa peradangan sistematis secara efektif diatasi, dan vitamin D mencegah peradangan memburuk. Sebagai bagian dari sistem renin-angiotensin, Ang-II merusak sel endotel pembuluh darah dengan meningkatkan kebocoran cairan, disfungsi vasomotor, dan pelepasan sitokin inflamasi. Ang-II dianggap sebagai indikator penting dari kondisi pada pasien sepsis karena memainkan peran penting dalam timbulnya kondisi tersebut. Vitamin D dapat meningkatkan aliran darah dan perfusi jaringan dengan mengatur konsentrasi Ang-II (Wang dkk., 2020).

Cathelicidin dan β -defensin, yang memiliki berbagai fungsi efektor sistem kekebalan tubuh, adalah peptida antimikroba yang diproduksi sebagai hasil dari induksi vitamin D (Gambar 2). Mereka berfungsi sebagai penghubung penting antara aktivasi *Toll-like reseptor* (TLR) dan reaksi antibakteri. Ketika kadar vitamin D rendah, stimulasi TLR pada makrofag manusia menghasilkan sejumlah reaksi yang signifikan, termasuk (1) peningkatan ekspresi VDR, (2) konversi 25 (OH) D menjadi bentuk yang paling aktif secara biologis, 1,25-dihidroksivitamin D [1,25 (OH) 2D], dan (3) peningkatan produksi LL-37 (terdiri dari 37 asam amino dan dua leusin pada terminal N), satu-satunya peptida antimikroba turunan cathelicidin yang ditemukan pada manusia (Delrue dkk., 2023).

Manfaat tambahan dari 25(OH)D dan 1,25(OH)2D pada sepsis termasuk efek pada koagulasi, fungsi endotel, dan stabilitas hemodinamik. Vitamin D dapat memengaruhi permeabilitas pembuluh darah melalui berbagai jalur genomik dan ekstra-genomik. 1,25

(OH)2D adalah faktor transkripsi untuk NOS endotel, yang mampu meningkatkan ekspresi gen dan dengan demikian meningkatkan produksi *nitric oxide*. Vitamin D juga telah terbukti meningkatkan integritas usus dan homeostasis usus dengan mengurangi kerusakan usus yang disebabkan oleh lipopolisakarida (LPS) bakteri. Ekspresi protein persimpangan membran epitel juga dapat ditingkatkan oleh vitamin D, yang bermanfaat ketika berhadapan dengan peristiwa translokasi bakteri (Delrue dkk., 2023).

Pada pasien dewasa, sebuah RCT pada 30 pasien sepsis yang diberikan vitamin D3 enteral 400.000 IU; vitamin D3 200.000 IU dibandingkan dengan plasebo. Ditemukan bahwa pemberian vitamin D3 dosis tinggi menyebabkan peningkatan kadar 25(OH)D tubuh dan bioavailibilitasnya pada hari ke-5, yang berhubungan dengan peningkatan LL-37 secara bersamaan (Quraishi dkk., 2015). Pada sepsis cathelicidin (LL-37) membantu mengatasi sepsis dengan cara menghambat aktivasi platelet yang disebabkan oleh *glycoprotein VI* (GPVI). Cathelicidin juga dapat membantu mempertahankan fungsi barrier usus dalam sepsis, dan menetralkan LPS dan aktivitas antimikroba langsung (Barbeiro dkk., 2013; Ho dkk., 2020; Xiong dkk., 2024).



Gambar 8. Overview efek vitamin D pada pasien sepsis (Delrue dkk., 2023).

II.3 Kerangka Teori

