

**KADAR 25 HIDROXYVITAMIN D
PADA SEPSIS NEONATORUM
DI RSUP dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS



**dr. Desilasary
04022781923003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

**KADAR 25 HIDROXYVITAMIN D
PADA SEPSIS NEONATORUM
DI RSUP dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Spesialis Anak



**dr. Desilasary
04022781923003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PERSETUJUAN

Nama Mahasiswa : dr. Desilasary
Nomor Induk Mahasiswa : 04022781923003
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Judul Penelitian : Kadar 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum
Di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

Palembang, 5 April 2024

Pembimbing I
dr. Afifa Ramadanti, Sp.A(K)
NIP. 197409252003122006



Pembimbing II
dr. Indrayady, Sp.A(K)
NIP. 197409072008041001



Pembimbing III
dr. Atika Akbari, Sp.A(K)
NIP. 198803092015042003



HALAMAN PENGESAHAN

Nama : dr. Desilasary
Nomor Induk Mahasiswa : 04022781923003
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Judul Penelitian : Kadar 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum
di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

Peserta didik Program Studi Spesialis 1 Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRI. Setelah menilai draft akhir naskah tesis, mendengar masukan selama presentasi tesis dihadapkan Staf Pengajar Program Studi serta beberapa narasumber dan memperhatikan perbaikan akhir yang dilakukan peserta didik, menyatakan tesis yang bersangkutan telah memenuhi syarat sebagai tesis, yang merupakan salah satu persyaratan dalam pendidikan pada Program Studi Sp 1 IKA FK UNSRI.

Palembang, 5 April 2024

Penguji I
dr. Silvia Triratna, Sp. A (K)
NIP.570604022033201801



Penguji II
Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A(K)
NIP. 197107151999032008



Penguji III
dr. RM Indra Sp.A(K)
NIP. 197606212008011020



Mengetahui,
Dekan, Fakultas Kedokteran UNSRI



dr. Syarif Husin, M.S
NIP. 196412091992031003

Koordinator Program Studi
Ilmu Kesehatan Anak



dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K),Phd
NIP. 197904112006042021

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Desilasary
Nomor Induk Mahasiswa : 04022781923003
Tempat dan Tanggal Lahir : Palembang, 14 April 1992
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa :

1. Seluruh data, informasi, interpretasi, serta pernyataan dalam pembahasan dan kesimpulan yang disajikan dalam karya ilmiah ini, kecuali yang disebutkan sumbernya, adalah hasil pengamatan, penelitian, pengelolaan, serta pemikiran saya dengan pengarahan dari pembimbing yang ditetapkan.
2. Karya ilmiah yang saya tulis adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik, baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya dan apabila di kemudian hari ditemukan adanya bukti ketidakbenaran dalam pernyataan tersebut di atas, maka saya bersedia menerima sanksi akademis berupa pembatalan gelar yang saya peroleh melalui karya ilmiah ini.

Palembang, 5 April 2024

Yang membuat pernyataan,

 

dr. Desilasary

NIM 04022781923003

ABSTRAK

Kadar 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Background Sepsis neonatorum merupakan sindrom klinik penyakit sistemik, disertai bakteriemia yang terjadi pada neonatus dalam satu bulan pertama kehidupan. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan sepsis.

Objective Mengetahui kadar rerata 25 hydroxyvitamin D pada bayi sehat dan bayi sepsis di Dr. Moh. Hoesin Hospital.

Method Penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain potong lintang yang bertujuan mengetahui kadar rerata 25 hidroxyvitamin D. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling* dilakukan di bangsal kebidanan rawat gabung dan perinatologi, RSUP dr. Hoesin Hospital, Palembang. Setiap bayi sehat dan bayi sepsis yang memenuhi kriteria dilakukan pemeriksaan kadar 25 hidroxyvitamin D.

Results Total 80 bayi yang memenuhi kriteria yaitu 40 bayi sehat dan 40 bayi sepsis. Sebanyak 38/40 bayi sehat dan 39/40 bayi sepsis mengalami defisiensi vitamin D. Kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada bayi sehat dan bayi sepsis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yaitu 11,6 (4,1) ng/mL vs 10,3 (4,3) ng/mL; $p=0,144$.

Conclusion Defisiensi vitamin D terjadi pada >95% bayi. Tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada bayi sehat dan bayi sepsis di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: *Neonatal sepsis, 25 hydroxyvitamin D, vitamin D, neonate.*

ABSTRACT

Level of 25 Hydroxyvitamin D in Neonatal Sepsis at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Background Neonatal sepsis is a clinical syndrome of systemic illness accompanied by bacteremia that occurs in the first month of life. Several studies suggest that low vitamin D levels are associated with neonatal sepsis.

Objective To determine the mean level of 25 hydroxyvitamin D in healthy and sepsis neonates in Dr. Moh. Hoesin Hospital.

Method An analytical descriptive observational study with a cross-sectional design conducted from March 2023 to August 2023. Consecutive sampling was performed at the general maternity and perinatology ward, dr. Moh. Hoesin Hospital, Palembang. Every healthy and sepsis neonates who met the criteria was checked for 25 hydroxyvitamin D levels.

Results A total of 80 neonates met the criteria, where 40 were healthy neonates and 40 were sepsis neonates. A 38/40 healthy neonates and 39/40 sepsis neonates had a deficiency of vitamin D. The mean level of 25 hydroxyvitamin D in healthy neonates vs sepsis neonates is 11.6 (4.1) ng/mL vs 10.3 (4.3) ng/mL; $p=0.144$.

Conclusion Vitamin D deficiency in >95% of neonates. There is no significant difference in the mean level of 25 hydroxyvitamin D in healthy and sepsis neonates at Dr. Moh. Hoesin Hospital, Palembang.

Keywords: Neonatal sepsis, 25 hydroxyvitamin D, vitamin D, neonate.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan sehingga tesis yang berjudul “Kadar 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar spesialis anak (Sp.A) pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih banyak dengan hati yang tulus kepada dr. Afifa Ramadanti, Sp.A(K), dr. Indrayady, Sp.A(K), dan dr. Atika Akbari, Sp.A(K) yang selalu memberikan motivasi, arahan dan meluangkan waktu membimbing Saya dalam menyelesaikan tesis ini. Terima kasih kepada dr. Silvia Triratna, Sp.A(K) selaku penguji pertama, Dr. dr. Yulia Iriani, Sp.A(K), selaku penguji kedua, dr. RM Indra, Sp.A (K) selaku penguji ketiga. Terima kasih kepada dr. RA Myrna Alia, Sp.A(K), M.Kes selaku narasumber serta Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Anak dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), Phd yang telah memberikan masukan serta saran perbaikan yang bermanfaat. Terima kasih pula Saya ucapkan kepada seluruh staf pendidik di Bagian/KSM Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRI/RSMH yang telah memberikan bimbingan, arahan dan masukan selama penulis mengikuti pendidikan ini.

Terima kasih dan sembah sujud kepada mami tersayang (Almh Hj. Marianti) dan papi tersayang (H. Hasan Basri) yang telah melimpahkan kasih sayang, membesarkan, mendidik, mendoakan dan selalu menemani hingga saat ini. Kepada kakakku Susilawaty, S. Psi, dr. Sefriyanti, Denni Rianto, S.AB dan adikku Capt. Iqbal Yafie Rianzah, S.Kom, Iqnes Aprilia Nursanti yang selalu mendukung dan mendoakan penulis.

Sahabat, kakak dan adik PPDS Ilmu Kesehatan Anak RSMH, terima kasih atas kerjasama dan semangatnya kepada penulis. Terimakasih juga kepada perawat dan karyawan di KSM Ilmu Kesehatan Anak RSMH, terutama dibangsal perawatan anak selincah, neonatus, rambang, rawat gabung, NICU, PICU, dan IRD, atas bantuan dan kerjasamanya.

Sebagai penutup, dengan segala kerendahan hati, sesungguhnya dalam penulisan tesis ini masih terdapat banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun akan sangat bermanfaat untuk perbaikan di masa yang akan datang. Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Palembang, 14 April 2024

dr. Desilasary

BIODATA



Nama : Desilasary
Tempat/Tanggal Lahir : Palembang, 14 April 1992
Alamat : Jl. Rama Kasih Raya No.1675 RT.15 RW.04
Kelurahan 5 Ilir, Kecamatan Ilir Timur II,
Palembang 30115
Telpon/Hp : 085280501313
Email : desilasarybasri@gmail.com
Nama Orang Tua :
 Ayah : H. Hasan Basri
 Ibu : Hj. Marianti
Jumlah Saudara : 5 orang
Anak ke : Keempat
Riwayat Pendidikan : TK Dharma Wanita 1 Palembang
SD Bina Warga Palembang
SMP Bina Warga Palembang
SMA Plus Negeri 17 Palembang
FK Trisakti Jakarta
PPDS Ilmu Kesehatan Anak FK UNSRI/RSMH

Palembang, 14 April 2024

dr. Desilasary

NIM 04022781923003

DAFTAR ISI

HALAMAN PERSETUJUAN	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Hipotesis Penelitian	3
1.4. Tujuan Penelitian	3
1.4.1. Tujuan Umum	3
1.4.2. Tujuan Khusus	3
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.5.1. Manfaat di Bidang Akademik	4
1.5.2. Manfaat di Bidang Penelitian	4
1.5.3. Manfaat terhadap Pasien	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
1.1. Sepsis Neonatorum	5
1.1.1. Definisi	5
1.1.2. Etiologi	6
1.1.3. Faktor Risiko	7
1.1.4. Patogenesis	8
1.1.4.1. Sepsis Neonatorum Awitan Dini	9

1.1.4.2. Sepsis Neonatorum Awitan Lambat	9
1.1.5. Manifestasi Klinis	11
1.1.6. Diagnosis	12
1.1.7. Pemeriksaan Laboratorium	14
1.1.7.1. Darah Perifer Lengkap	14
1.1.7.2. <i>C-Reaktif Protein</i>	14
1.1.7.3. Kultur	14
1.1.7.4. Pungsi Lumbal	14
1.2. Vitamin D	15
1.2.1. Definisi	15
1.2.2. Metabolisme Vitamin D	15
1.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Vitamin D	18
1.2.3.1. Status Vitamin D Ibu	18
1.2.3.2. Paparan Ultraviolet dan Varian Musim	19
1.2.3.3. Faktor Geografis	19
1.2.3.4. Genetik dan Ras	19
1.3. Sistem Imun pada Neonatus	20
1.4. Vitamin D pada Sistem Imunitas	23
1.5. Vitamin D dan Sepsis	27
1.6. Kerangka Teori	29
1.7. Kerangka Konsep	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
3.1. Desain penelitian	31
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	31
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian	31
3.3.1. Populasi Penelitian	31
3.3.2. Pemilihan Sampel	31
3.3.3. Estimasi besar sampel	32
3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.4.1. Kriteria Inklusi	32

3.4.2. Kriteria Eksklusi	33
3.5. Variabel Penelitian	33
3.6. Batasan Operasional	33
3.7. Cara Kerja Penelitian	35
3.7.1. Cara Pengambilan Data	36
3.7.2. Prosedur Pengambilan Darah Vena	37
3.7.3. Cara Pemeriksaan 25 Hidroxyvitami D	39
3.8. Alur Kerja	40
3.9. Pengumpulan dan Analisis Data	41
3.10. Kelayakan Etik	41
BAB IV HASIL PENELITIAN	42
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	42
4.2. Sebaran Pola Kuman Sepsis Neonatorum	44
4.3. Sebaran Kadar 25 Hidroxyvitamin D	46
4.4. Kadar Rerata 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum	47
BAB V PEMBAHASAN	50
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	50
5.2. Sebaran Pola Kuman Sepsis Neonatorum	52
5.3. Sebaran Kadar 25 Hidroxyvitamin D	53
5.4. Kadar Rerata 25 Hidroxyvitamin D pada Sepsis Neonatorum	54
5.5. Keterbatasan Penelitian	58
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	59
6.1. Simpulan	59
6.2. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Manifestasi klinis dan tanda laboratorium pada sepsis neonatorum	13
Tabel 2.2. Penelitian sains dasar tentang peran vitamin D dalam infeksi	24
Tabel 3.1. Batasan operasional	33
Tabel 4.1. Karakteristik subjek penelitian	43
Tabel 4.2. Karakteristik hasil kultur pada pasien sepsis neonatorum	45
Tabel 4.3. Hubungan <i>outcome</i> dengan <i>proven</i> sepsis neonatorum	45
Tabel 4.4. Kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada subjek penelitian	47
Tabel 4.5. Kadar 25 hidroxyvitamin D pada sepsis neonatorum	48
Tabel 4.6. Perbandingan kadar 25 hidroxyvitamin D pada subjek penelitian ...	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses metabolisme vitamin D	17
Gambar 2.2. Kolonisasi mikroba postnatal	21
Gambar 2.3. Mekanisme vitamin D pada sistem imun	25
Gambar 4.1. Sebaran kadar 25 hidroxyvitamin D	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Pernyataan Peneliti	67
Lampiran 2. Kelayakan Etik	68
Lampiran 3. Inform Consent	69
Lampiran 4. Formulir Identitas Responden dan Data Penelitian	73
Lampiran 5. Output SPSS	75

DAFTAR SINGKATAN

AMP	: <i>Antimicrobial Peptides</i>
APGAR	: <i>Appearance, Pulse rate, Grimace, Activity, Respiration</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APR	: <i>Acute Phase Reactants</i>
BBL	: <i>Berat badan lahir</i>
CAMP	: <i>Cathelicidin Antimicrobial Peptide</i>
CoNS	: <i>Coagulase-negative staphylococci</i>
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	: <i>C-Reaktif Protein</i>
DAMP	: <i>Damage-associated Molecular Patterns</i>
DBP	: <i>Vitamin D Binding Protein</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DS	: <i>Down Score</i>
HAMP	: <i>Hepsidin Antimicrobial Peptide</i>
HRC	: <i>Heart Rate Characteristics</i>
HSC	: <i>Hematopoietic Stem Cells</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iDC	: <i>imatur Dendritic Cell</i>
ISK	: <i>Infeksi Saluran Kemih</i>
LDJ	: <i>Laju Denyut Jantung</i>
LP	: <i>Lumbal Pungsi</i>
mDC	: <i>mature Dendritic Cell</i>
NK	: <i>Natural Killer Cells</i>
NICHD-NRN	: <i>Neonatal Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network</i>
NICU	: <i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
NIV	: <i>Non Invasive Ventilation</i>

PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PICC	: <i>Percutaneous Inserted Central Catheters</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RDS	: <i>Respiratory Distress Syndrome</i>
RSMH	: RSUP dr Mohammad Hoesin Palembang
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGB	: <i>Staphylococcus Grup B</i>
SNAD	: Sepsis Neonatorum Awitan Dini
SNAL	: Sepsis Neonatorum Awitan Lambat
TLR	: <i>Toll Like Receptors</i>
TCR	: <i>T-cell Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UUB	: Ubun-ubun Besar
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: <i>Vitamin D Receptors</i>
VDRE	: <i>Vitamin D Response Elements</i>
WBC	: <i>White Blood Count</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sepsis neonatorum adalah sindrom klinik penyakit sistemik, disertai bakteriemia yang terjadi pada neonatus. Sepsis neonatorum ini merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada neonatus.^{1,2}

Berdasarkan onset terjadinya, sepsis neonatorum dibedakan menjadi sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dimana onset <72 jam setelah bayi lahir dan sepsis neonatorum awitan lambat (SNAL) dimana onset >72 jam setelah bayi lahir. Sepsis neonatorum awitan dini dipengaruhi oleh faktor resiko infeksi pada ibu seperti ketuban pecah dini >18-24 jam, infeksi pada plasenta, demam saat kehamilan, infeksi saluran kemih dan faktor resiko pada janin seperti kurang oksigen saat lahir, kelainan bawaan, penilaian klinis saat lahir buruk.¹⁻³ Risiko SNAD berbanding terbalik dengan usia gestasi dengan angka tertinggi terjadi pada bayi lahir antara 22 minggu dan 28 minggu kehamilan (18,47/1000 kelahiran hidup) dan terendah pada yang lahir cukup bulan (0,5/1000 kelahiran hidup).^{3,4} Faktor lain yang terkait dengan peningkatan risiko SNAD adalah patogenesis yang mendasari keterlibatan mikroba secara asenden mengolonisasi saluran kemih ibu ke dalam ruang intrauterin, sedangkan faktor risiko terjadinya SNAL dikaitkan dengan infeksi mikroorganisme yang berasal dari kontak dengan manusia ataupun infeksi lingkungan/ penggunaan alat yang terkontaminasi.³

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan sepsis, dimana vitamin D sebagai imunomodulator pada sistem imun alamiah dan sistem imun adaptif. Efek vitamin D dapat merangsang mediator inflamasi dengan menginduksi peptida antimikroba dalam sel epitel, neutrofil dan makrofag sehingga meningkatkan sistem imun alamiah.⁴⁻⁸

Pada neonatus, kadar vitamin D yang rendah dipengaruhi oleh faktor risiko pada ibu seperti kurang terpajannya sinar matahari, sering menggunakan baju yang tertutup ataupun penggunaan tabir surya dan kurangnya konsumsi suplemen vitamin D

selama kehamilan.⁹ Reseptor vitamin D pada neonatus masih imatur sehingga sangat dipengaruhi oleh kadar vitamin D pada ibu.^{10,11}

Beberapa studi menunjukkan bahwa rendahnya kadar vitamin D dalam darah tali pusat berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi pada neonatus yang baru lahir.^{12,13} Penelitian sebelumnya melaporkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dan sepsis neonatorum pada bayi cukup bulan.¹⁴⁻¹⁷

Sejumlah studi observasional mempelajari faktor-faktor yang memengaruhi status vitamin D pada neonatus namun studi ini belum konklusif. Data observasi telah menunjukkan hubungan yang signifikan antara status vitamin D pada ibu (*antenatal maternal supplementation*), suplementasi pada neonatus, pajanan sinar matahari. Meskipun beberapa faktor memengaruhi kadar vitamin D pada neonatus seperti variasi genetik, ras, status sosial ekonomi telah dilaporkan, namun faktor ini masih belum jelas.¹⁸

Kadar 25 hydroxyvitamin D berbeda di setiap tempat.^{11-15,20} Beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa didapatkan kadar 25 hydroxyvitamin D yang rendah pada neonatus dengan sepsis terutama pada neonatus yang kurang bulan dan neonatus dengan berat badan lahir rendah (BBLR) <2500 gram. Penelitian *systematic review* melaporkan dari 18 studi, prevalens mengenai kadar vitamin D lebih rendah terhadap neonatus sepsis dibandingkan dengan neonatus sehat adalah 79,4% (IK 95% 71,6 – 87,3) vs 43,7% (IK 95% 23,4 – 63,9) sehingga disimpulkan adanya hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan kejadian sepsis neonatorum.¹⁹ Penelitian di India Utara, menjelaskan bahwa risiko terjadinya sepsis neonatorum awitan dini meningkat delapan kali pada neonatus yang memiliki kadar 25 hydroxyvitamin D <30 ng/mL (OR = 8,2; IK 95% 3,08 – 21,82; p=0,000).²⁰

Menurut *Endokrin Society Clinical Practice Guideline*, defisiensi vitamin D diartikan sebagai kadar 25 hydroxyvitamin D dibawah 20 ng/mL (50 nmol/liter). Defisiensi 25 hydroxyvitamin D memiliki *cut off point* yang sama pada anak dan dewasa. Hingga saat ini, belum ada kadar spesifik defisiensi 25 hydroxyvitamin D pada neonatus.²¹

Hubungan antara penurunan kadar vitamin D pada neonatus dengan sepsis neonatorum masih tidak jelas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan periode penelitian yang lebih lama. Studi lebih lanjut diperlukan untuk pemahaman holistik mengenai vitamin D dalam kelompok usia kritis ini.^{4-8,18} Belum ada publikasi data mengenai kadar vitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis di Palembang. Berdasarkan hal di atas, penelitian ini diajukan untuk meneliti kadar rerata 25 hidroxyvitamin D neonatus sehat dan neonatus sepsis terutama pada neonatus lahir cukup bulan dan berat lahir ≥ 2500 gram di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis?

1.3. Hipotesis Penelitian

- H0: Tidak terdapat perbedaan kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis.
- H1: Terdapat perbedaan kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sepsis.
2. Mengetahui kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat.
3. Mengetahui perbedaan kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat di Bidang Akademik

Memberikan kontribusi ilmiah dalam bentuk data dasar di Indonesia yang dipublikasi mengenai kadar rerata 25 hidroxyvitamin D pada neonatus sehat dan neonatus sepsis di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

1.5.2. Manfaat di Bidang Penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai salah satu rujukan bagi penelitian selanjutnya terkait kadar 25 hidroxyvitamin D pada sepsis neonatorum.

1.5.3. Manfaat terhadap Pasien

1. Mengetahui kadar vitamin D pada neonatus sepsis.
2. Mengetahui kadar vitamin D pada neonatus sehat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gomella TL. Neonatology management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. Dalam : Sepsis. Edisi ketujuh. Maryland:McGraw-Hill Education; 2013.h.865-74.
2. Singh M, Alsaleem M, Gray CP. Neonatal sepsis. Treasure Island : StatPearls Publishing; Jan 2022 (cited 11 Feb 2023);2022. Dari : URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>.
3. Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, Sanchez PJ, Bell EF, Carlo WA, dkk. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of Escherichia coli, and the need for novel prevention strategies. JAMA Pediatr. 2020;174(7):1-12.
4. Behera CK, Sahoo JP, Patra SD, Jena PK. Is lower vitamin D level associated with increased risk of neonatal sepsis? A Prospective Cohort Study. Indian J Pediatr. 2020;87(6):427-32.
5. Dogan P, Ozkan H, Koksal N, Celebi S, Bagco O, Topcu M, dkk. The role of low 25-hydroxyvitamin D levels in preterm infants with late-onset sepsis. Fetal Pediatr Pathol. 2021;40(6):571-80.
6. Singh P, Chaudhari V. Association of early onset sepsis and vitamin D deficiency in term neonates. Indian Pediatr. 2019;57(3):232-4.
7. Puspongoro TS. Sepsis pada neonatus. Sari Pediatri.2000;2:96-102.
8. Kumar A, Nanang GS, Singh G, Virk N. Association of vitamin D deficiency with early onset sepsis in term neonates. Ind J Contemp Pediatr.2019;6:440-4.
9. Schrag SJ, Farley MM, Petit S, Reingold A, Weston EJ, Pondo T, dkk. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014. Pediatrics.2016;138(6):213-6.
10. Ozdemir AA, Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. Pak J Med Sci.2019;35(2):420-5.
11. Singh P, Chaudhari V. Association of early onset sepsis and vitamin D deficiency in term neonates. Indian Ped. 2020;57(3):232-4.
12. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, Prusa AR, Hayde M, Herkner K, dkk. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signalling. J Infect Dis. 2007;195(2):296-302.
13. Yang LR, Li H, Yang TY, Zhang T, Zhao RC. Relationship between vitamin D deficiency and early onset neonatal sepsis. Chin J Contemp Pediatr.2016;18(3):791-5.
14. Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. Med Hypotheses. 2014;82(3):310-2.

15. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Erener-Ercan T, Demir F. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol.* 2015;35(1):39-45.
16. Kanth SU, Reddy KA, Srinivas G. Association between vitamin D levels and early onset sepsis in infants: A prospective observational study. *Int J Contemp Pediatr.* 2016;3(1):1189-92.
17. Seliem MS, Haie OA, Mansour A, Salama S. The relation between vitamin D level and increased risk for early-onset neonatal sepsis in full-term infants. *Med Res J.* 2016;15:16-21.
18. Fink C, Peters RL, Koplun JJ, Brown J, Allen KJ. Factors affecting vitamin D status in infants. *Children.* 2019;6(1):1-13.
19. Bitew ZW, Worku T, Alemu A. Effects of vitamin D on neonatal sepsis : A systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr.* 2021;9:375-88.
20. Jeengar B, Gothwal S, Bairwa GS, Meena KK, Garg VK, Athwani V, dkk. Vitamin D levels and early onset sepsis in newborn. *J Neonatol.* 2021;35(2):64-9.
21. Hoilck MF, Binkley NC, Ferrari HAB, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, dkk. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : an endocrine society clinical practice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
22. Kliegman RM. Fetal and neonatus medicine. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, penyunting. *Essentials of Pediatrics.* Philadelphia: W.B. Saunders;1994.h.157-208.
23. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Ind J Pediatr.* 2008;75(3):1-8.
24. Bansal C, Agrawal R, Sukumaran T. *IAP Textbook of pediatrics.* Edisi ketujuh. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher;2013.h.1457-62.
25. Anonimous. Report on the expert meeting on neonatal and pediatric sepsis. European Medicines Agency Science Medicines Health. London;2010.h.1-6.
26. Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):26–34.
27. Dusso AD, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol.* 2005;289(2):8-28.
28. Clark A, Mach N. Role of vitamin D in the hygiene hypothesis: The interplay between vitamin D, vitamin D receptors, gut microbiota, and immune response. *Front Immunol.* 2016;7:627-31.
29. Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: State of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 2017;359:1-44.

30. Suaini NHA, Koplin, Ellis JA, Peters RL, Ponsonby AL, Dharmage SC, dkk. Environmental and genetic determinants of vitamin D insufficiency in 12-month-old infants. *J Steroid Biochem.* 2014;144:445-54.
31. Siafarikas A, Deichl A, Jahreis G, Pieplow A, Vogel H, Kauf E, dkk. Cross-sectional analysis of universal vitamin D supplementation in former East Germany during the first year of life. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:395-404.
32. Grant CC, Wall CR, Crengle S, Scragg R. Vitamin D deficiency in early childhood: Prevalent in the sunny South Pacific. *Public Health Nutr.* 2009;12(10):1893-901.
33. Liu L, Johnson HL, Cousens S. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379(9832):2151-61.
34. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanism and clinical correlates. 2007;7(5):379-90.
35. Haddad R, Guardiola P, Izac B, Thilbault C, Radich J, Deleziode AL, dkk. Molecular characterization of early human T/NK and B-lymphoid progenitor cells in umbilical cord blood. *Blood.* 2004;104(13):3918-26.
36. Zhang YG, Wu S, Lu R, Zhou D, Zhou J, Carmeliet G, dkk. Tight junction CLDN2 gene is a direct target of the vitamin D receptor. *Sci Rep.* 2015;5(7):106-42.
37. He L, Liu T, Shi Y, Tian F, Hu H, Deb DK, dkk. Gut epithelial vitamin d receptor regulates microbiota-dependent mucosal inflammation by suppressing intestinal epithelial cell apoptosis. *Endocrinology.* 2018;159(2):967-79.
38. Hewison M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam Horm.* 2011;86:23–62.
39. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev.* 2011;7(6):337-45.
40. Wang TT, Dabbas B, Laperriere D, Bitton AJ, Soualhine H, Mendoza LE, dkk. Direct and indirect induction by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of the NOD2/CARD15- defensin beta2 innate immune pathway defective in Crohn disease. *J Biol Chem.* 2010;285(4):2227-31.
41. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65(5):106-13.
42. Hodgin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des.* 2008;14(19):1833-9.
43. Pittas AG, Hughes DB. Vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:425-9.
44. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-96.
45. Canque B, Camus S, Dalloul A, Kahn E, Yagello M, Dambuyant CD, dkk. Characterization of dendritic cell differentiation pathways from cord blood

- CD34(+)CD7(+)CD45RA(+) hematopoietic progenitor cells. *Blood*. 2000;96(12):3748-56.
46. Baccheta J. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(3):564-72.
 47. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
 48. Liu PT, Schenk M, Walker VP, Dempsey PW, Kanchanapoomi M, Wheelwright M, et al. Convergence of IL-1beta and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. *PLoS One*. 2009;4(6):1-13.
 49. Kim TH, Lee B, Kwon E, Choi SJ, Lee YH, Song GG, et al. Regulation of TREM-1 expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human monocytes/macrophages. *Immunol Lett*. 2013;154:80-5.
 50. Sadeghi K, Weesner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361-70.
 51. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020;106(1):58-75.
 52. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;57(6):1308-10.
 53. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*. 2006;136:2734-40.
 54. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):50-61.
 55. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016;53(2):132-45.
 56. Von EMR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344-8.
 57. Merino F, Alvarez MM, Hera A, Ales JE, Bonilla F, Duran A. Regulation of natural killer cytotoxicity by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Immunol*. 2009;118(2):328-36.
 58. Sadeghi K, Weesner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36(2):361-70.

59. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, dkk. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol.* 2006;143(1):58-64.
60. Moller S, Laigaard F, Olgaard K, Hemmingsen C. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental sepsis. *Int J Med Sci.* 2007;4:190-5.
61. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW, dkk. Vitamin d inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol.* 2012;188(5):2127-35.
62. Kempker JA, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D in sepsis: from basic science to clinical impact. *Critical Care.* 2012;16(4):316-23.
63. Ganji V, Zhang X, Tangericha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr.* 2012;142(3):498-507.
64. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano ME, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nur.* 2008;88(6):1519-27.
65. Yuyun L, Sungkar A, Rohsiswatno R, Wibowo N, Hermatin D, Kindi A. Low vitamin D levels increase the risk of early onset neonatal sepsis. *Indones J Obstet Gynecol.* 2020;8(2):87-91.
66. Tjowanta AS, Yoel C, Lubis M. Kadar 25-Hydroxyvitamin D sebagai penanda sepsis pada anak. *Sari Pediatri.* 2017;19(3):150-5
67. Perveen J, Akter S, Nasrin UT, Rahman KMM, Reza R, Moni SC, dkk. Association of vitamin D deficiency with late onset neonatal sepsis. *J Pediatr and Neonatol.* 2023;4(2):39-33.
68. Adatara P, Afaya A, Salia SM, Afaya RA, Kuug AK, Agbinku E, dkk. Risk factor for neonatal sepsis : A retrospective case-control study among neonates who were delivered by cesarean section at the Trauma and Specialist Hospital, Winneba, Ghana. *Hindawi Biomed Research Int.* 2018;7:1-7.
69. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. *BMC Infect Dis.* 2015;15:487.
70. Kamsiah K, Hasibuan BS, Arto KS. The relationship between vitamin D levels and clinical outcomes of neonatal sepsis in Haji Adam Malik Hospital Medan, Indonesia. *Macedonian Jour of Med Sciences.* 2021;9(B):698-703.
71. Sarwade BA, Gosai MM, Gohil RJ. Vitamin D levels in early onset neonatal sepsis without maternal risk factors: A case-control study. *Vitam Miner.* 2019;8:1-5
72. Rajuddin R, Moulina DH, Munawar, Yeni Cm, Nora H. Peran vitamin D pada ibu hamil terhadap berat badan lahir neonatus. *Indones J Obstet Gynecol.* 2023;11(3):130-135.

73. Auliya EN, Radityo AN, Pratiwi R, Kurniawan HM. Faktor-faktor yang memengaruhi kadar vitamin D neonatus. *Sari Pediatri*.2023;25(2):93-98.
74. Abrams SA. Vitamin d in preterm and full-term infants. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(2):6–14.
75. Bianda A. Efektivitas pemberian vitamin D3 1000 IU terhadap konsentrasi vitamin D dan kalsium serum maternal, serta luaran kehamilan. Palembang:Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.2020.
76. Putri NI, Lipoeto NI, Rita RS, Aji AS. Hubungan kadar vitamin D pada ibu hamil dengan berat bayi lahir di kabupaten tanah datar dan kabupaten solok. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*.2019;19(1):61-4.
77. Sukarsa MR, Budi RS, Purwara BH, Syam HH, Mose JC, Hidayat YM, dkk. Perbedaan kadar vitamin D pada wanita reproduksi tidak hamil dan wanita hamil trimester pertama. *Indones J Obstet Gynecol*.2019;2(1):81-8.
78. Aziz NHA, Yazid NA, Rahman RA, Rashid NA, Wong SK, Mohammad NV, dkk. Is first trimester maternal 25-hydroxyvitamin D level related to adverse maternal and neonatal pregnancy outcomes? A prospective cohort study among Malaysian women. *Int. J. Environ. Res. Public Health*.2020;17:1-10.
79. Choi R, Kim S, Yoo H, Cho YY, Kim SW, Chung JH, dkk. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant korea women : the first trimester and the winter season as risk factors for vitamin D deficiency. *Nurient*.2015;7:3427-28.
80. Nakajima H, Sakamoto Y, Honda Y, Sasaki T, Igeta Y, Ogishima D, dkk. Estimation of the vitamin D (VD) status of pregnant Japanese women based on food intake and VD synthesis by solar UV-B radiation using a questionnaire and UV-B observations. *Jour of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.2023:1-6.
81. Das B, Patra S, Behera C, Suar M. Genotyping of vitamin D receptor gene polymorphisms using mismatched amplification mutation assay in neonatal sepsis patients of Odisha, eastern India. *Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infection Diseases*. 2016;8:1-13.
82. Shaheen I, Afifi R, Abulata N, Aboukhalil R, Meligy B, Algebaly HF, dkk. Vitamin D receptors polymorphisms and vitamin D insufficiency are not associated with sepsis in critically ill children: a case control. *Egyptian Pediatric Association Gazzete*.2022;70(38):1-9.
83. Dhandai R, Jajoo M, Singh A, Mandal A, Jain R. Association of vitamin D deficiency with an increased risk of late-onset neonatal sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 2018;38(3):193-7.
84. Bodnar LM, Catov JM, Wisner KL, Klebanoff MA. Racial and seasonal differences in 25 hydroxyvitamin D detected in maternal sera frozen for over 40 years. *British Jour of Nutrition*.2009;101:278-84.

85. Chawla D, Daniels JL, Benjamin-Neelon SE, Fuemmeler BF, Hoyo C, Buckley JP. Racial and ethnic differences in predictors of vitamin D among pregnant women in south-eastern USA. *J. Nutr. Sci.* 2019;8(e8):1-6.
86. Yadav O, Syed Y. A study on prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women attending a tertiary health centre in Rajasthan, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2023;12(7):2218-22.