

**TESIS**  
**HUBUNGAN STATUS VITAMIN D DENGAN DERAJAT**  
**KEPARAHAN PNEUMONIA PADA ANAK DI RS**  
**MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**HERDANTI DWI PUTRI**

**04022721923002**

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

# **TESIS**

## **HUBUNGAN STATUS VITAMIN D DENGAN DERAJAT KEPARAHAN PNEUMONIA PADA ANAK DI RS MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Dokter Spesialis Anak pada Program Pendidikan Dokter  
Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak ( Sp.A3 )**



**HERDANTI DWI PUTRI**

**04022721923002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
ILMU KESAHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**HUBUNGAN STATUS VITAMIN D DENGAN DERAJAT KEPARAHAN  
PNEUMONIA PADA ANAK DI RS MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

**TESIS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis  
Anak pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Kesehatan Anak

Oleh:

**HERDANTI DWI PUTRI**

**04022721923002**

Palembang, September 2024

**Pembimbing I**

**Pembimbing II**

**Pembimbing III**

**dr. Fifi Sofiah, Sp.A(K)**

NIP 197112282000122001

**dr. Indravady, Sp.A (K)**

NIP 197409072008041001

**dr. Indra Saputra, Sp.A(K), M.Kes**

NIP 197501012002121007

Mengetahui,  
**Dekan Fakultas Kedokteran**



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Hubungan Status Vitamin D Dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Anak Di RS Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 25 September 2024.

Palembang, 25 September 2024

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

1. dr. Rismarini, Sp.A(K)

NIP 195801261985032001

2. dr. RA. Myrna Alia, Sp.A(K), M.Kes

NIP 198007152010122001

3. dr. Deny Salverra Yosy, Sp.A(K), M.Kes

NIP 197302102002122002

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M.S

NIP 196112091992031003

Ketua Program Studi  
Ilmu Kesehatan Anak

dr. Ariesti Karmila, Sp.A(K), M.Kes, PhD

NIP 197904112006042021

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Herdanti Dwi Putri  
NIM : 04022721923002  
Judul : Hubungan Status Vitamin D Dengan Derajat Keparahan  
Pneumonia Pada Anak Di RS Mohammad Hoesin  
Palembang

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 11 November 2024



**dr. Herdanti Dwi Putri**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan sehingga tesis yang berjudul “Hubungan Status Vitamin D Dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Anak Di RS Mohammad Hoesin Palembang” dapat diselesaikan dengan baik. Penulisan tesis ini merupakan bagian dari persyaratan untuk memperoleh gelar spesialis anak (Sp.A) pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada dr. Fifi Sofiah, Sp.A(K), dr. Indrayady, Sp.A(K), M.Kes, dan dr. Indra saputra, Sp.A(K), M.Kes yang selalu memberikan arahan, motivasi, dan selalu meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada para penguji dr. Rismarini, Sp.A(K), dr. RA. Myrna Alia, Sp.A(K) M.Kes, dan dr. Deny Salverra Yosy, Sp.A(K), M.Kes. Terima kasih tak lupa disampaikan kepada seluruh staf di Bagian Ilmu Kesehatan Anak RS Mohammad Hoesin, serta kepada rekan-rekan sejawat di Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) yang telah memberikan dukungan moral dan semangat selama pendidikan berlangsung.

Terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada orang tua tercinta, yang selalu menjadi sumber kekuatan dan inspirasi. Kepada ayah dan ibu, rasa syukur dan terima kasih ini tidak akan pernah cukup untuk membalas segala pengorbanan yang telah diberikan selama ini. Dengan kasih sayang yang tulus, mereka membimbing penulis dari kecil hingga mampu mencapai titik ini, selalu memberikan dukungan dalam segala hal, baik secara materil maupun emosional. Doa-doa yang senantiasa mereka panjatkan telah menjadi cahaya yang menerangi jalan penulis dalam menuntut ilmu dan menghadapi setiap tantangan.

Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada suami tercinta, yang selalu hadir sebagai pilar dukungan dan motivasi selama masa-masa sulit ini. Terima kasih atas pengertian, kesabaran, dan cinta yang tidak pernah surut, meskipun penulis harus membagi waktu antara keluarga dan studi. Dukungan yang

diberikan oleh suami, baik secara emosional maupun fisik, telah memberikan kekuatan tambahan bagi penulis untuk terus maju dan menyelesaikan setiap tahapan pendidikan ini dengan baik. Anak yang selalu menjadi sumber kebahagiaan dan semangat hidup, terima kasih karena telah menjadi inspirasi terbesar bagi penulis untuk terus berusaha menjadi yang terbaik. Penulis juga berterima kasih kepada seluruh keluarga atas bantuan, dukungan, dan doanya.

Penulis menyadari bahwa penelitian dan penulisan tesis ini masih memiliki banyak kekurangan dan ketidaksempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat berharap kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan di masa mendatang. Semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak. Akhir kata, terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian tesis ini.

Palembang, 11 November 2024

**dr. Herdanti Dwi Putri**

## ABSTRAK

### **Hubungan Status Vitamin D Dengan Derajat Keparahan Pneumonia Pada Anak Di RS Mohammad Hoesin Palembang**

Secara global pneumonia merupakan penyakit yang menyebabkan kematian anak terbesar terutama pada balita. Defisiensi vitamin D bukan hanya merupakan faktor risiko independen terjadinya pneumonia tapi juga dihubungkan dengan kejadian pneumonia yang lebih parah. Studi ini bertujuan untuk mencari hubungan status vitamin D anak terhadap derajat keparahan pneumonia yang dirawat. Penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain *crosssectional* dilakukan dari Desember 2023 hingga Juni 2024 di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin, Palembang. Studi ini melibatkan 100 pasien anak berusia 1 bulan – 18 tahun dengan pneumonia (n = 50) dan pneumonia berat (n = 50) yang membutuhkan perawatan intensif di PICU kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar 25-hidroksivitamin D (25(OH)D). Data dianalisis menggunakan uji chi-square dan uji Mann-Whitney, dengan tingkat signifikansi statistik ditetapkan pada  $p < 0,05$ . Kadar 25(OH)D pada anak dengan pneumonia berat 21,65 (3,5 – 56,10) ng/mL dan pneumonia 19,75 (3,2 – 44) ng/mL ( $p=0,885$ ). Tidak didapatkan hubungan signifikan antara status defisiensi vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia (OR=1,62; IK 95% 0, 73-3,58;  $p=0,229$ ). Usia, jenis kelamin, status gizi, sosioekonomi, status imunisasi, asi eksklusif, paparan asap dan lama sakit > 3 hari terapi tidak berhubungan secara signifikan dengan kejadian pneumonia berat ( $p>0.05$ ), sedangkan riwayat pengobatan sebelumnya, adanya penyakit penyerta dan demam > 38°C menjadi faktor protektif kejadian pneumonia berat pada penelitian ini ( $p < 0,05$ ). Temuan ini menunjukkan hubungan antara penurunan kadar vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak usia 1 bulan sampai 18 tahun masih belum jelas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut dengan kelompok usia yang lebih sempit dengan menyertakan faktor yang dapat memengaruhi kadar vitamin D.

Kata Kunci: Status vitamin D; Kadar 25(OH)D); Pneumonia; Pneumonia berat; Derajat keparahan pneumonia; Pasien anak;



## **ABSTRACT**

### ***The Relationship Between Vitamin D Status and Severity of Pneumonia in Children at Mohammad Hoesin Hospital, Palembang***

*Globally, pneumonia is the leading cause of death among children, particularly in those under five years old. Vitamin D deficiency is not only an independent risk factor for the occurrence of pneumonia but is also associated with more severe cases of pneumonia. This study aims to investigate the relationship between children's vitamin D status and the severity of pneumonia in hospitalized cases. An analytical observational study using a cross-sectional design was conducted from December 2023 to June 2024 at Dr. Mohammad Hoesin Hospital, Palembang. The study involved 100 pediatric patients aged 1 month to 18 years with pneumonia (n = 50) and severe pneumonia (n = 50) requiring intensive care in the PICU, followed by blood sampling to measure 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels. Data were analyzed using chi-square and Mann-Whitney tests, with statistical significance set at  $p < 0.05$ . The 25(OH)D levels in children with severe pneumonia were 21.65 (3.5 – 56.10) ng/mL, and in children with pneumonia were 19.75 (3.2 – 44) ng/mL ( $p=0.885$ ). No significant association was found between vitamin D deficiency status and pneumonia severity (OR=1.62; 95% CI 0.73-3.58;  $p=0.229$ ). Age, gender, nutritional status, socioeconomic status, immunization status, exclusive breastfeeding, smoke exposure, and illness duration > 3 days were not significantly associated with severe pneumonia ( $p>0.05$ ). However, prior treatment history, comorbidities, and fever > 38°C were protective factors against severe pneumonia in this study ( $p < 0.05$ ). These findings indicate that the association between lower vitamin D levels and pneumonia severity in children aged 1 month to 18 years remains unclear, suggesting the need for further research with narrower age groups and consideration of factors affecting vitamin D levels. Keywords: Vitamin D status; 25(OH)D levels; Pneumonia; Severe pneumonia; Pneumonia severity; Pediatric patients; Child.*

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Herdanti Dwi Putri

NIM : 04022721923002

Judul : Hubungan Status Vitamin D Dengan Derajat Keparahan Pneumonia  
Pada Anak Di RS Mohammad Hoesin Palembang

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 11 November 2024

**dr. Herdanti Dwi Putri**

**NIM. 04022721923002**

## DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Hipotesis Penelitian.....	4
1.4. Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4
1.5. Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat di Bidang Akademik.....	4
1.5.2 Manfaat di Bidang Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Pneumonia.....	6
2.1.1 Definisi Pneumonia.....	6
2.1.2 Etiologi Pneumonia.....	7
2.1.3 Faktor Risiko.....	8
2.1.4 Patogenesis Pneumonia.....	9
2.1.5 Manifestasi Klinis.....	11
2.2. Vitamin D.....	12
2.2.1 Definisi dan metabolisme Vitamin D.....	12
2.2.2 Faktor yang Memengaruhi Vitamin D.....	14
2.3. Hubungan Vitamin D dan Pneumonia.....	22
2.3.1 Memodulasi cathelicidin sebagai antimikroba.....	23
2.3.2 Vitamin D dalam Remodeling Jaringan.....	24
2.3.3 Vitamin D meningkatkan respons inflamasi.....	25
2.3.4 Efek polusi udara terhadap peran vitamin D terhadap kekebalan saluran pernapasan.....	26

2.4.	Tatalaksana Defisiensi Vitamin D .....	28
2.5.	Kerangka Teori.....	29
2.6.	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 Penelitian .....	32
3.3.5	Kriteria Eksklusi.....	33
3.5.	Variabel Penelitian .....	33
3.6.	Batasan Operasional.....	33
3.7.	Cara Kerja Penelitian .....	36
3.7.1	Cara pengambilan data : .....	37
3.7.2	Prosedur Pengambilan Darah Vena.....	38
3.8.	Pengumpulan dan Analisis data .....	39
3.9.	Alur kerja.....	41
3.10.	Kelayakan Etik .....	41
BAB IV HASIL PENELITIAN .....		42
4.1	Karakteristik Subjek dan Pengaruh terhadap kejadian Pneumonia Berat ..	43
4.2	Sebaran Kadar 25 Hydroxyvitamin D.....	44
4.3	Perbandingan Kadar 25(OH)D pada Anak Sesuai dengan Derajat Keparahan Pneumonia di RSMH .....	46
4.4	Hubungan Status Vitamin D Anak dengan Derajat Pneumonia di RSMH ..	46
BAB V PEMBAHASAN .....		48
5.1.	Karakteristik Subjek Penelitian dan Pengaruhnya terhadap Kejadian Pneumonia Berat .....	48
5.2.	Sebaran Kadar 25(OH)D.....	55
5.3.	Perbandingan Kadar 25(OH)D pada Anak Sesuai dengan Derajat Keparahan Pneumonia di RSMH .....	57
5.4.	Hubungan Kadar 25(OH)D Anak dengan Derajat Pneumonia di RSMH..	58
5.5.	Keterbatasan Penelitian.....	59

BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	61
6.1.    Simpulan .....	61
6.2.    Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA .....	62

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Penyebab Pneumonia Berdasarkan Usia .....	7
Tabel 2.2. Faktor risiko pneumonia pada anak .....	9
Tabel 2.3. Faktor risiko defisiensi vitamin D pada anak .....	21
Tabel 3.1. Batasan operasional .....	33
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek dan Pengaruh terhadap kejadian Pneumonia Berat .....	43
Tabel 4.2. Status Vitamin D berdasarkan derajat keparahan pneumonia .....	45
Tabel 4.3. Perbandingan Kadar 25(OH)D Anak dengan Derajat Pneumonia di RSMH .....	45
Tabel 4.4. Hubungan Status Vitamin D Anak dengan Derajat Pneumonia di RSMH .....	46

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses Metabolisme Vitamin D .....	13
Gambar 2.2. Peran vitamin D dalam remodelling jaringan paru .....	22
Gambar 2.3. Peran vitamin D dalam modulasi kekebalan paru dan penghambatan dari polusi udara.....	26
Gambar 4.1. Diagram alur penelitian .....	45
Gambar 4.2. pola sebaran kadar 25(OH)D berdasarkan derajat keparahan pneumonia .....	45

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian.....	73
Lampiran 2. Output SPSS .....	75



## DAFTAR SINGKATAN

1,25(OH) <sub>2</sub> D	: 1,25-dihidroksi vitamin D
25(OH)D	: 25 Hidroksi vitamin D
AMP	: <i>Antimicroba Protein</i>
ASI	: Air Susu Ibu
BBLR	: Bayi Berat Lahir Rendah
BB	: Berat Badan
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DBP	: <i>Vitamin D Binding Protein</i>
HAP	: <i>Hospital-Acquired Pneumonia</i>
Hib	: <i>Haemophilus Influenza</i> tipe B
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IgA	: Imunoglobulin A
IgG	: Imunoglobulin G
IgM	: Imunoglobulin M
IMT	: Indeks Masa Tubuh
IL-8	: Interleukin -8
IL-1	: Interleukin-1
LTs	: Leukotriens
MMP	: <i>Matrix Metallo Proteinase</i>
NP	: Nano Partikel
NHANES III	: <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PAD	: <i>Peptidyl Arginine Deaminase</i>
PCP	: <i>Pneumocystis Pneumonia</i>
PCV	: <i>Pneumococcus Conjugated Vaccine</i>
PG	: Prostaglandin
PGK	: Penyakit Ginjal Kronik
PICU	: <i>Pediatric Intensive Care Unit</i>

RSV	: <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
RSMH	: RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang
RR	: <i>Relative Risk</i>
SARS-CoV2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
TB	: Tinggi Badan
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TIMP	: <i>Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
Treg	: Sel T regulator
UVB	: Ultraviolet B
UV	: Ultraviolet
VAP	: <i>Ventilator-Acquired Pneumonia</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Pneumonia adalah infeksi akut parenkim paru meliputi alveolus dan jaringan interstitial yang disebabkan oleh berbagai mikroorganisme, seperti bakteri, virus, parasit, jamur, pajanan bahan kimia atau kerusakan fisik paru.<sup>1</sup> Secara global pneumonia merupakan penyakit yang menyebabkan kematian anak terbesar pada tahun 2019.<sup>2</sup> Di negara berkembang, pneumonia menyumbang hingga 21% kematian anak usia balita.<sup>2</sup> Kejadian pneumonia pada balita di Indonesia pada tahun 2021 adalah sebesar 3,55%, dengan tingkat kematian akibat pneumonia mencapai 0,16%. Diperkirakan bahwa di provinsi Sumatera Selatan, terdapat sekitar 31.563 balita yang menderita pneumonia pada tahun 2021, dengan prevalensi sebesar 3,6%. Rumah sakit umum pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang (RSMH) pada tahun 2022 merawat 879 anak dengan pneumonia.<sup>3</sup>

Rumah sakit umum pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang merupakan rumah sakit rujukan sehingga sebagian besar merawat pasien anak dengan komplikasi, penyakit terminal dan pasien yang telah dirujuk dari rumah sakit sebelumnya sehingga pasien yang dirawat membutuhkan perawatan yang lebih intensif. Terdapat 256 pasien dengan pneumonia yang butuh perawatan di *pediatric intensive care unit* (PICU) pada tahun 2022. Sebagian besar yaitu 60% dari pasien anak dengan pneumonia yang dirawat merupakan pasien yang telah diobati di rumah sakit lain atau telah mendapatkan perawatan di rumah sakit lebih dari 48 jam.

Malnutrisi, imunokompromais, paparan asap rokok dan polusi udara, defisiensi vitamin A dan zinc, riwayat berat lahir rendah, tidak mendapat air susu ibu (ASI), tidak mendapatkan imunisasi *Haemophilus Influenza* tipe B (Hib), *Pneumococcus conjugated vaccine* (PCV) dan campak, tingkat pendidikan ibu rendah dan sosioekonomi rendah merupakan faktor risiko terjadinya pneumonia pada Anak.<sup>4</sup> Defisiensi vitamin D bukan hanya merupakan faktor risiko independen terjadinya

*community acquired pneumonia* (CAP) tapi juga dihubungkan dengan kejadian pneumonia yang lebih parah dimana didapatkan vitamin D secara signifikan lebih rendah pada kelompok pasien dibandingkan kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ), dan defisiensi vitamin D sangat terkait dengan tingkat keparahan pneumonia ( $p = 0,008$ ), pada penelitian terhadap 84 anak usia balita, defisiensi vitamin D juga merupakan faktor risiko pneumonia berat dengan *adjusted odd ratio* 4,71. Penelitian terhadap 60 anak dengan infeksi saluran napas bawah didapatkan kadar 25(OH)D pada pasien dengan pneumonia  $29,34 \pm 5,64$  ng / ml sedangkan, pada pasien dengan pneumonia berat, kadar 25 (OH) D rata-rata  $21,12 \pm 4,58$  ng/ml perbedaan ini secara statistik sangat signifikan ( $p < 0,0001$ ).<sup>5,6,7</sup> Defisiensi vitamin D juga meningkatkan risiko kejadian *hospital acquired pneumonia* (HAP) dimana didapatkan sebanyak 80% pasien dengan HAP yang mengalami defisiensi vitamin D.<sup>8</sup> Sebuah metaanalisis terhadap 8 studi melibatkan 20.966 subjek penelitian yang mencari hubungan antara defisiensi vitamin D terhadap kejadian pneumonia melaporkan bahwa anak dengan defisiensi vitamin D lebih berisiko 1,64 kali (IK 95% 1,00-2,67) untuk terkena pneumonia.<sup>9</sup> Penelitian di India dengan prevalensi anak dengan pneumonia berat yang juga defisiensi vitamin D dibandingkan pada anak tanpa pneumonia sebanyak 95% vs 61 % (OR=0,08; IK 95% 0,03 – 0,26) menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan kejadian pneumonia berat.<sup>10</sup> Metaanalisis lainnya yang mengkaji 25 penelitian mengenai prevalensi defisiensi vitamin D dan hubungannya terhadap kematian anak yang dirawat di PICU dengan pneumonia yang melibatkan 2699 subjek didapatkan bahwa anak dengan defisiensi vitamin D meningkatkan risiko kematian hingga 1.81 kali ( IK 95% 1,24-2,64;  $p = 0,002$ ; I<sup>2</sup>=25,7%;  $p = 0,153$ ), sementara sebuah studi observasional di Jogja terhadap 133 anak dengan pneumonia menyatakan tidak didapatkan hubungan antara kadar vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia seperti lama rawat, perawatan di ICU maupun hipoksemia.<sup>11-12</sup> Studi lainnya di Mesir terhadap 90 orang anak usia 6 bulan – 3 tahun tidak menemukan perbedaan bermakna kadar vitamin D antara anak grup kontrol maupun grup pneumonia dimana kedua kelompok memiliki nilai rerata vitamin D  $> 20$  ( $p$ -value = 0,19).<sup>13</sup>

Menurut *Endokrin Society Clinical Practice Guideline*, defisiensi vitamin D diartikan sebagai kadar 25(OH)D dibawah 20 ng/mL (50 nmol/liter). Defisiensi 25(OH)D memiliki *cut off point* yang sama pada anak dan dewasa.<sup>14</sup> Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang bersifat *secosteroid* dengan metabolit aktif yaitu 1,25-dihidroksi vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D).<sup>15</sup> Vitamin D bukanlah vitamin murni dikarenakan pemenuhan kebutuhan vitamin D tidak hanya didapat melalui konsumsi makanan yang mengandung vitamin D, melainkan dapat juga disintesis oleh tubuh melalui pajanan sinar matahari.<sup>15</sup> Vitamin D (VD) mengaktifkan reseptor vitamin D yang merupakan faktor transkripsi yang memengaruhi transkripsi ratusan gen termasuk mempromosikan transkripsi Gen hCAP18, yang mengkode cathelicidin sebagai prekursor untuk LL37 menampilkan aktivitas antimikroba terhadap berbagai mikroba termasuk mikroorganisme virus, bakteri, parasit, dan jamur.<sup>16</sup> Mekanisme lain dari perlindungan vitamin D terhadap penyakit paru-paru melibatkan perannya dalam pemecahan dan perbaikan paru-paru dan jaringan mukosa lainnya secara seimbang.<sup>16-17</sup> *Remodeling* jalan napas dapat didefinisikan sebagai perubahan komposisi, isi, dan organisasi konstituen seluler dan molekuler dari dinding saluran napas. Potensi efek menguntungkan dari vitamin D adalah meningkatkan aktivitas *T-regulator*, meningkatkan kekebalan bawaan terhadap virus, mengurangi pelepasan mediator yang diinduksi, dan menurunkan produksi leukotrien (LTs), prostaglandin (PG), *matrix metallo proteinase* (MMP), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), yang mengakibatkan penurunan fibrosis sub-epitel dan hipertrofi otot polos saluran napas.<sup>16</sup>

Belum adanya kesepakatan terhadap hubungan antara status vitamin D terhadap derajat keparahan pneumonia pada pasien anak, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk pemahaman holistik mengenai hubungan status vitamin D terhadap derajat keparahan pneumonia. Belum ada publikasi data mengenai hubungan status vitamin D terhadap derajat keparahan pneumonia pada pasien anak di Palembang. Berdasarkan hal diatas, penelitian ini diajukan untuk meneliti hubungan status vitamin D anak usia 1 bulan – 18 tahun terhadap derajat keparahan pneumonia yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan antara status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3. Hipotesis Penelitian**

- H0: Terdapat hubungan antara status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang
- H1: Tidak Terdapat hubungan antara status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang

## **1.4. Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Menganalisa hubungan status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang

### **1.4.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar rerata 25(OH)D pada anak usia 1 bulan – 18 tahun dengan pneumonia yang dirawat di bangsal rawat inap RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui kadar rerata 25(OH)D pada pada anak usia 1 bulan – 18 tahun dengan pneumonia berat yang dirawat di ruang intensif RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui perbedaan kadar rerata 25(OH)D pada anak dengan pneumonia dan pneumonia berat yang dirawat di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui hubungan status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat di RS Mohammad Hoesin Palembang

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat di Bidang Akademik**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah data-data mengenai hubungan status vitamin D dengan derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat inap di RS Mohammad Hoesin Palembang serta dapat menambah khasanah pengembangan teori dan praktek terhadap penderita pneumonia

### **1.5.2 Manfaat di Bidang Penelitian**

Data hasil penelitian dapat memberi kontribusi ilmiah dalam publikasi ilmiah dan dapat digunakan sebagai data dasar penelitian lainnya.

### **1.5.3 Manfaat terhadap Pasien**

Mengetahui hubungan status vitamin D terhadap derajat keparahan pneumonia pada anak yang dirawat di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang diharapkan mampu meningkatkan hasil perawatan anak dengan pneumonia yang disertai defisiensi vitamin D di RSUP Dr Mohammad Hoesin Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Quinton LJ, Walkey, AJ, Mizgerd JP. Integrative physiology of pneumonia. *Physiol.Rev.*2018;98:1417–64.
2. WHO. Pneumonia in children. 2022. Tersedia pada : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.html>. Diakses 14 Juni 2023.
3. Farida S, Boga H, Winne W. Profil kesehatan indonesia 2021.Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.2022. Tersedia pada <https://www.kemkes.go.id/downloads/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Profil-Kesehatan-202>. Diakses 14 Juni 2023.
4. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull.World Health Organ.* 2008;86(5):408-16.
5. Alsharkawy A, Rezk AR. Role of vitamin D, serum zinc, and serum iron deficiency in community-acquired pneumonia in children. *Gaz Egypt Paeditr Assoc.*2021;69:DOI: 10.1186/s43054-021-00065-z.
6. Kalembang CN, Mayangsari AS M, Witarini KA, Purniti NPS, Kardana IM, Suwarba, I GNM dkk. Vitamin D insufficiency as risk factor of severe pneumonia in children. *GSC Adv. Res. Rev.* 2021;9:58–65.
7. Qureshi M, Saifuddin M. Vitamin D status of children with lower respiratory tract infections and its correlation with severity of pneumonia: A comparative study. *Asian J. Biomed. Pharm. Sci.*2022;13:213-7.
8. Munira R, Anthony RC. A prospective investigational study of vitamin D status in patients with hospital-acquired pneumonia, *J.Pharm. Pharmacol.* 2023;2:DOI:10.1093/rpsppr/rqad018.
9. Zhou YF, Luo BA, Qin LL. The association between vitamin D deficiency and community-acquired pneumonia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine.*2019;98: DOI: 10.1097/MD.00000000000017252.



10. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:4:563-7.
11. Cariolou M, Cupp MA, Evangelou E, Tzoulaki I, Taylor AJB. Importance of vitamin D in acute and critically ill children with subgroup analyses of sepsis and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2019;9:DOI: 10.1136/bmjopen-2018-027666
12. Oktaria V, Triasih R, Graham SM, Bines JE , Soenarto Y, Clarke MW, dkk. Vitamin D deficiency and severity of pneumonia in Indonesian children. *PLoS One.* 2021;16:DOI: 10.1371/journal.pone.0254488.
13. Ismail H, Menazie E, Ibrahim S, Elbaky N. Study of Vitamin D Status in pneumonia among children between 6 Months to 3 years of age. *Open J. Pediatr.*2021;11:254-67.
14. Hollick 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;96:1911-30.
15. Bradley R, Schloss J, Brown D, Celis D, Finnell J, Hedro R. dkk. The effects of vitamin D on acute viral respiratory infections: A rapid review. *Adv. Integr.Med.* 2020;7:192–202.
16. Crane-Godreau MA, Clem KJ, Payne P, Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Front.Public health.* 2020;8: DOI: 10.3389/fpubh.2020.00232
17. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny R, Quinton R, Rhodes J, dkk. Vitamin D and COVID-19: evidence and recommendations for supplementation. *R Soc Open Sci.* 2020;7:DOI: 10.1098/rsos.201912
18. Rudan I, Pinto CA ,Biloglav Z, Mulhollandd K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull of WHO.*2008;5:408-16
19. Suci LN. Pendekatan Diagnosis dan tatalaksana pneumonia pada anak. *J Ked N Med.* 2020;3:30-7.

20. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *AAFP*. 2004;70:900-8.
21. Scotta MC, Marostica PJC, Stein RT. Pneumonia in children. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*.2019;9;26-38.
22. Andriesse GI, Verhoef J. Nosocomial pneumonia : rationalizing the approach to empirical therapy. *Treat Respir Med*. 2006;5:11-30.
23. Alanuria AA., Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*2014;18: DOI: 10.1186/cc13775
24. Widyaningsih R, Buntaran L. Pola kuman penyebab ventilator associated pneumonia (VAP) dan sensitivitas terhadap antibiotik di RSAB harapan kita. *Sari pediatri*. 2012;6;384-90
25. Howie SRC, Hamer DH, Graham SM. Pneumonia. *Inter.Encyclop. of Pub. Health*.2016;5:500-8.
26. Kamm KB, Feikin DR, Bigogo GM, Aol G, Audi A, Cohen AL dkk. Associations between presence of handwashing stations and soap in the home and diarrhoea and respiratory illness, in children less than five years old in rural western Kenya. *Trop Med Int Health*. 2014;19(4):398-406.
27. Madhi SA, Schoub B, Simmank K, Blackburn N, Klugman KP. Increased burden of respiratory viral associated severe lower respiratory tract infections in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *J.Pediatr*.2000;137:78-84
28. Enarson PM, Gie RP, Enarson DA, Mwansambo C, Graham SM. Impact of HIV on standard case management for severe pneumonia in children. *Expert Rev. Respir. Med.*.2010;4:211-20
29. Nasrin S, Tariqujjaman M, Sultana M, Zaman RA, Ali S, Chisti MJ, dkk. Factors associated with community acquired severe pneumonia among under five children in Dhaka, Bangladesh: A case control analysis. *PLoS ONE*. 2022;17:DOI: 10.1371/journal.pone.0265871
30. Chen L, Miao C, Chen Y. Han X, Ling Z, Ye H, dkk Age-specific risk factors of severe pneumonia among pediatric patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Ital J Pediatr*.2021;47:DOI:10.1186/s13052-021-01042-3

31. Houin P, Stillwell P, DeBoer EM, Hoppe J. Respiratory tract & mediastinum. Bunik M, Hay WW, Levin MJ, Abzug MJ. Editors. Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics, 26 edition. McGraw Hill:Newyork;2009:hal 471-517
32. Mani CS. Acute pneumonia and its complications. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;34:239-49.
33. Bengoechea JA, Sa Pessoa J. Klebsiella pneumoniae infection biology: living to counteract host defences. *FEMS Microbiol Rev*. 2019;43:123-44.
34. Rani S. Gereige, Pablo Marcelo Laufer; Pneumonia. *Pediatr Rev*. 2013; 34: 438-56.
35. Harris M, Clark J, Coote N, Fletcher P, Harnden A, McKean M, dkk. British thoracic society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update.2011;66:111-23.
36. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, dkk. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53:DOI: 10.1093/cid/cir531.
37. Kasundriya SK, Dhaneria M, Mathur A, Pathak A. Incidence and risk factors for severe pneumonia in children hospitalized with pneumonia in Ujjain, India. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17: DOI: 10.3390/ijerph17134637
38. Bikle, D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:26–34.
39. Dusso AD, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol*. 2005;289(2):8-28.
40. 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.
41. Fink C, Peters RL, Koplín JJ, Brown J, Allen KJ. Factors affecting vitamin D status in infants. *Children*.2019;6:DOI:10.3390/children6010007.

42. 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:DOI:10.1136/bmj.j5237.
43. 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
44. 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.
45. 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.
46. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg PFC, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management:review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: DOI: 10.1542/peds.2007-1894
47. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitaminD. *J Nutr* 2005; 135: DOI: 10.1093/jn/135.2.317.
48. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-stylevariables. *Fed Proc* 1987; 46:1876-82.
49. Weisberg P, Scanlon KS, Li R, Cogswell ME. Nutritional rickets among children in theUnited States: review of cases reported between 1986 and 2003. *Am J Clin Nutr* 2004;80: DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1697S.
50. Callaghan AL, Moy RJ, Booth IW, DeBelle G, Shaw NJ Incidence of symptomatic vitamin D deficiency.*Arch Dis Child* 2006; 91:606-7.
51. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Johnson Ma, Kimlin MG, dkk. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girlsaged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:75-81.
52. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiencyin a multiracial us adolescent population: the National Health and

- Nutrition Examination Survey III. Pediatrics 2009; 123:7  
DOI: 10.1542/peds.2008-1195
53. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. NeonatalNetw 2001; 20: DOI: 10.1891/0730-0832.20.5.7
  54. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2005;34:367-72.
  55. Meek JY, Noble L. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics.2012;129:827-41.
  56. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. Am J Dis Child 1985; 139:1134-7.
  57. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. J Pediatr 1985;107: DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80509-6
  58. Gessner BD, Plotnik J, Muth PT. 25-hydroxyvitamin D levels among healthy children in Alaska. J Pediatr 2003; 143: DOI: 10.1067/S0022-3476(03)00410-4
  59. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. Pediatrics 2009; 124:371-9.
  60. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Hollick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000; 72: DOI: 10.1093/ajcn/72.3.690.
  61. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. J Adolesc Health 2011; 48: DOI: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011
  62. Moore CE, Liu Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. Nutr Res 2016; 36:72-9.
  63. Pettifor JM. Nutritional and drug-induced rickets and osteomalacia. dalam: Favus MJ Editor, Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism, Edisi 6, Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research.2006:hal 399-410.

64. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collin J, dkk. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int* 2005; 16:56-63.
65. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9(4):DOI:10.3390/nu9040328.
66. Nair S. Vitamin d deficiency and liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(8):491-93.
67. Thacher TD, Levine MA. CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *J SteroidBiochem Mol Biol* 2016;7:333-6.
68. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F, Huang N, Choi Y, Sharma A, dkk. Vitamin D 1alpha-hydroxylase gene mutations in patients with 1alpha-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3177-82.
69. Berraies A, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Link between vitamin D and airway remodeling. *J Asthma Allergy*. 2014;7:23-30.
70. Mohamed BM, Verma NK, Davies AM, McGowan A, Crosbie-Staunton K, Prina-Mello A, dkk. Citrullination of proteins: a common post-translational modification pathway induced by different nanoparticles in vitro and in vivo. *Nanomedicine*. 2012;7:1181–95.
71. Alsalahy MM, Nasser HS, Hashem MM, Elsayed SM. Effect of tobacco smoking on tissue protein citrullination and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Saudi Pharmaceutical J*. 2010;18:75–80.
72. Yati NP, Batubata JRL, Suryawan IWB. Vitamin D. D’Silva, Habibah L editor. Jakarta: Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2018: hal 1-5.
73. Muljono M.P, Halim G, Heriyanto RS, Meilani F, Budiputri CL, Vanessa MG, dkk. Factors associated with severe childhood community-acquired pneumonia: a retrospective study from two hospitals. *Gaz Egypt Paediatr Assoc*. 2022;30:2-8
74. Barday MM, Slogrove AL, Engelbrecht AL. Risk factors associated with the severity of pneumonia in a cohort of hospitalized children in a rural setting. *J Pan Afr Thorac Soc*. 2022;3:130-9.

75. Muenchhoff M dan Goulder PJR. Sex differences in pediatric infectious diseases. *J Infect Dis.*2014;209:20–6
76. Goyal JP, Kumar P, Mukherjee A, Das RR, Bhat JI, Ratageri V dkk. Risk factors for the development of pneumonia and severe pneumonia in children. *Indian Pediatr.* 2021;58:1036-1039.
77. Setyoningrum RA dan Mustiko H. Faktor resiko kejadian pneumonia sangat berat pada anak. *J Respir Indo.*2020;40:243-50.
78. Moraes-Pinto MI, Suano-Souza F, Aranda CS. Immune system: development and acquisition of immunological competence. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97:59-66.
79. Rytter MJ, Kolte L, Briend A, Friis H, Christensen VB. The immune system in children with malnutrition--a systematic review. *PLoS One.* 2014;9:DOI: 10.1371/journal.pone.0105017
80. Chisti MJ, Tebruegge M, La Vincente S, Graham SM, Duke T. Pneumonia in severely malnourished children in developing countries – mortality risk, aetiology and validity of WHO clinical signs: a systematic review. *Trop. Med. Int. Health.*2009;14: 1173-89.
81. Azab SF, Sherief LM, Saleh SH, Elsaed WF, Elshafie MA, Abdelsalam SM. Impact of the socioeconomic status on the severity and outcome of community-acquired pneumonia among egyptian children: a cohort study. *Infect Dis Poverty.* 2014;3:14.
82. Hoang VT, Dao TL, Minodier P, Nguyen DC, Hoang NT, Dang VN dkk. Risk factors for severe pneumonia according to WHO 2005 criteria definition among children <5 years of age in thai binh, vietnam: A Case-Control Study. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9:274-80.
83. Jackson S, Mathews KH, Pulanic D, Falconer R, Rudan I, Campbell, dkk. Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013;54:110-21.
84. Saha S, Hasan M, Kim L, Farrar JL, Hossain B, Islam M, dkk. Epidemiology and risk factors for pneumonia severity and mortality in Bangladeshi children <5 years

- of age before 10-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *BMC Public Health*. 2016;16:DOI: 10.1186/s12889-016-3897-9.
85. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, Singleton R, Rasmussen SA, Zar HJ, dkk. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5:DOI: 10.7189/jogh.05.020416.
86. Onyango D, Kikui G, Amukoye E, Omolo J. Risk factors of severe pneumonia among children aged 2-59 months in western Kenya: a casecontrol study. *Pan Afr Med J*. 2012;13: PMID: 23330036
87. Abadi DAKS, Wirawan DN, Sawitri AAS, Windiani IGAT. Delayed access to treatment and frequency of acute respiratory infection as risk factors of severe pneumonia among children aged 12-59 Months in Denpasar, Bali. *PHPMA*.2017;5:76-82
88. Sonogo M, Pellegrin MC, Becker G, Lazzerini M. Risk factors for mortality from acute lower respiratory infections (ALRI) in children under five years of age in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10:DOI: 10.1371/journal.pone.0116380.
89. Agweyu A, Lilford RJ, English M. Clinical information network Author Group. Appropriateness of clinical severity classification of new WHO childhood pneumonia guidance: a multi-hospital, retrospective, cohort study. *Lancet Glob Health*. 2018;6:74-83.
90. Wilkes C, Bava M, Graham HR, Duke T; ARI Review group. What are the risk factors for death among children with pneumonia in low- and middle-income countries? A systematic review. *J Glob Health*. 2023;13:DOI: 10.7189/jogh.13.05003
91. Yana F, Setyoningrum R, Irawan R. Effect of vitamin D3 supplementation on IL-10 level and severity of pneumonia in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eurasian Chem. Commun*.2023;417-27.



92. Qureshi MM dan Saifuddin M. Vitamin D status of children with lower respiratory tract infections and its correlation with severity of pneumonia: A comparative study. *Asian J. Med. Sci.*..2022;13:213–17.
93. Alsharkawy AAA dan Rezk AR. Role of vitamin D, serum zinc, and serum iron deficiency in community-acquired pneumonia in children. *Gaz Egypt Paediatr Assoc* 2021;69:DOI:10.1186/s43054-021-00065-z.
94. Kispotta R, Patel N, Patel A, Somanwar BNR. Association of Vitamin-D deficiency with severity of pneumonia in pediatric patients. *Int. J. Pharm. Clin. Res.*2024; 16: 1129-34.
95. Ren Jing, Sun Bin, Miao Po et al. Correlation between serum vitamin D level and severity of community acquired pneumonia in young children. *CJCP*, 2013;15: 519-21.
96. Kuti BP, Akinwumi AI, Kuti DK, Amoo Ko. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D, total antioxidant capacity and pneumonia incidence, severity and outcome in Nigerian children. *Egypt J Bronchol.*2020;14:DOI: 10.1186/s43168-020-00029-8.
97. Ernawati F dan Budiman B. Status vitamin D terkini anak Indonesia usia 2,0-12,9 tahun. *Gizi Indon.* 2015, 38(1):73-80.
98. Lestari M, Munasir Z, Mukiarti D, Andriastuti M. Hubungan kadar vitamin D dengan tingkat keparahan rinitis alergi pada anak usia 6-18 tahun. Tersedia pada <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20460788&lokasi=lokal>. Diakses 14 Agustus 2024.
99. Haugen J, Chandyo RK, Ulak M, Mathisen M, Basnet S, Brokstad KA dkk. 25-Hydroxy-Vitamin D concentration is not affected by severe or non-severe pneumonia, or inflammation, in young children. *Nutrients.* 2017;9:DOI:10.3390/nu9010052.
100. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BL, Zheng J, Yin-DeClue H, dkk. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *JPIDS.*2015;4:182–8.

101. Haugen J, Basnet S, Hardang IM, Sharma A, Mathisen M, Shreshta P, dkk .  
Vitamin D status is associated with treatment failure and duration of illness in  
Nepalese children with severe pneumonia. *Pediatr Res.* 2017;82:986-93.
102. Jat, Kana. Vitamin D and pneumonia in children: a case control study. Pubmed  
NLM Abbr: *J Pulmonol Respir Res.*2016;2:1-4.
103. Şişmanlar T, Aslan AT, Gülbahar Ö, Özkan S. The effect of vitamin D on lower  
respiratory tract infections in children. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51:94-9.
104. Deep V dan Das KK. The impact of vitamin D deficiency on the severity of  
pneumonia in pediatric patients: A comprehensive study. *J Cardiovasc. Dis. Res.*  
2023;14:2286-9.