



Hubungan *25-hydroxyvitamin D* dengan Sepsis pada Anak

Austin Simon Tjowanta, Chairul Yoel

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

ABSTRAK

Sepsis masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak. Bukti terbaru menunjukkan bahwa vitamin D dapat meningkatkan respons imun bawaan dengan menginduksi peptida antimikroba. Pada anak, sepsis dijumpai adanya penurunan kadar *25-hydroxyvitamin D* dan risiko sepsis meningkat pada pasien kekurangan vitamin D. Risiko mortalitas lebih tinggi pada pasien sepsis yang kekurangan vitamin D. Pemberian vitamin D pada anak dapat mengurangi keparahan penyakit dan menurunkan mortalitas.

Kata kunci: *25-hydroxyvitamin D*, anak, sepsis

ABSTRACT

Sepsis is a major cause of morbidity and mortality in pediatric population, despite scientific progresses in the last decades. Recent evidences suggest that vitamin D may enhance the innate immune response by induction of antimicrobial peptides. Children with sepsis have decreased *25-hydroxyvitamin D* levels and vitamin D deficiency patients have increased sepsis risk. Vitamin D-deficient sepsis patients have higher risk of mortality compared to sepsis patients with normal vitamin D levels. Vitamin D supplementation may decrease the severity of illness and also reduce mortality. **Austin Simon Tjowanta, Chairul Yoel. The Association of *25-hydroxyvitamin D* with Sepsis in Children.**

Keywords: *25-hydroxyvitamin D*, children, sepsis

PENDAHULUAN

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam kehidupan disebabkan oleh disregulasi imun terhadap infeksi.¹ Sepsis merupakan penyebab tersering kematian pada bayi dan anak.¹ Rekam medik internal Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) tahun 2009 menunjukkan persentase kejadian sepsis 19,3% dari 502 pasien anak yang dirawat di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU) RSCM dengan angka mortalitas 10%.² Banyak anak dirawat di PICU dengan infeksi serius atau dengan peluang besar tertular infeksi nosokomial saat dirawat. Sepsis berat memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi.³

Status imun pejamu merupakan faktor penting yang menentukan luaran sepsis. Tahap perkembangan sistem imun menunjukkan bahwa makin muda seseorang, makin rendah tingkat kematangan sistem imun, sehingga makin rendah pula kemampuan membunuh patogen. Selain usia muda, imunodefisiensi dapat ditemukan pada kondisi malnutrisi, penyakit kronis, luka bakar, atau penyakit keganasan.²

Vitamin D memainkan peran penting dalam banyak fungsi fisiologis yang berbeda. Banyak penelitian diarahkan pada peran baru vitamin D dalam metabolisme glukosa, fungsi endotel, dan modulasi sistem imun.^{4,5} Vitamin D memiliki peran penting dalam mengoptimalkan fungsi sistem imun bawaan dengan menginduksi peptida antimikroba dalam sel epitel, neutrofil, dan makrofag, serta memodulasi respons imun adaptif.⁶ Studi di Amerika menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D pada pasien sepsis berisiko mortalitas saat dirawat di unit perawatan intensif.⁷

SEPSIS

Infeksi dapat menimbulkan sepsis yang ditandai dengan disfungsi organ akibat disregulasi respons imun.¹ Sepsis dapat terjadi tidak hanya melalui penyebaran langsung patogen ke aliran darah, tetapi juga secara tidak langsung seperti komplikasi pasca-operasi, trauma, terbakar, perdarahan, dan translokasi bakteri melalui reperfusion iskemik usus. Setelah patogen masuk, respons pejamu terhadap patogen dimediasi sistem imun bawaan dan adaptif.⁸

Sistem imun bawaan merupakan baris pertahanan pertama, sedangkan sistem imun adaptif terdiri dari sel-sel sistemik sangat khusus untuk mendeteksi patogen tertentu dan menimbulkan respons yang makin kuat setiap kali patogen terdeteksi. Setelah dipicu oleh stimulus awal, sel-sel sistem imun bawaan akan melepaskan sejumlah besar sitokin, kemokin, produk aktivasi komplemen, dan molekul endogen intraseluler baik pada fase awal maupun fase lanjut dari sepsis; demikian pula respons imun adaptif yang diinduksi karena interaksi antara *antigen-presenting cells* (APC) dan patogen. Saat antigen telah dikenal, sel-sel sistem imun adaptif, seperti sel T *naïve*, akan berproliferasi untuk menghasilkan sel-sel efektor, yang akan melepaskan profil sitokin yang berbeda.^{8,9}

Patofisiologi Sepsis

Sepsis adalah proses inflamasi sistemik yang berat sebagai respons terhadap invasi patogen. Respons imun berlebihan yang dimediasi oleh pelepasan berbagai mediator inflamasi, dapat menyebabkan syok, kerusakan organ multiple, dan bahkan kematian.⁸

Alamat Korespondensi email: austin.simon10@gmail.com



Setelah infeksi awal, patogen mulai bermultiplikasi secara lokal dan terjadi persaingan antara kemampuan patogen untuk berkembang biak dan menyebar dengan kemampuan pejamu untuk menahan dan membunuh patogen. Persaingan ini dimulai setelah sistem imun bawaan mendeteksi serangan mikroorganisme melalui *pathogen recognition receptors*, yang diekspresikan pada barier epitel serta pada sel-sel imun seperti sel-sel dendritik dan makrofag. Salah satu *pathogen recognition receptors* disebut *toll-like receptors* yang mengenali motif makromolekul dari mikroorganisme, disebut *pathogen-associated molecular patterns*; contohnya lipopolisakarida, peptidoglikan, asam lipoteikoat, flagelin, dan asam deoksiribonukleat bakteri.¹⁰ Stimulasi *toll-like receptors* memicu kaskade transduksi sinyal yang kemudian akan mengaktifkan *nuclear factor* κ B (NF- κ B) dan selanjutnya ditranslokasi ke inti serta menimbulkan pelepasan sitokin dan kemokin. Hal ini menyebabkan vasodilatasi lokal, peningkatan permeabilitas vaskular, perekrutan neutrofil dan monosit, dan koagulopati lokal.¹¹ Kontrol ketat proses awal sangat penting untuk perlindungan pejamu. Patogen yang ditahan dan dieradikasi dapat melindungi pejamu. Namun, jika inokulum tinggi dan patogen dapat menghindari pertahanan pejamu, atau jika respons pejamu lambat untuk mengontrol multiplikasi patogen, dapat terjadi infeksi dan inflamasi sistemik (sepsis).^{12,13}

Pada keadaan sepsis, sitokin proinflamasi yang dilepaskan makrofag seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 (IL-1), dan IL-6 akan meningkatkan inflamasi sistemik dan disfungsi barier epitel, sedangkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan *transforming growth factor*- β (TGF- β) akan mengimbangi respons imun yang berlebihan.¹⁴ Istilah sitokin menggambarkan suatu bagian fungsional mediator protein kecil dengan berat molekul rendah (sebagian besar <40 kDa), yang diproduksi secara teratur untuk mempengaruhi aktivasi dan diferensiasi respons imun. Ketika dilepaskan, sitokin proinflamasi menyebabkan aktivasi respons imun bawaan dan adaptif, ditandai dengan produksi sitokin efektor lebih lanjut.¹³

Kemokin seperti IL-8 dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) yang dilepaskan makrofag, mengaktifkan dan meningkatkan migrasi neutrofil menuju

lokasi inflamasi, serta organ-organ jauh. Infiltrasi neutrofil yang terlalu banyak akan menimbulkan inflamasi yang berlebihan dan cedera organ multipel yang berat dengan melepaskan mediator proinflamasi seperti *myeloperoxidase* (MPO), *nitrite oxide* (NO), *reactive oxygen species* (ROS), TNF, dan IL-6.¹³

Sel dendritik imatur berubah menjadi matur saat berinteraksi dengan patogen dan bertindak sebagai APC untuk mengaktifkan sistem imun adaptif dengan meningkatkan fungsi sel T melalui presentasi antigen. Makrofag juga dapat bertindak sebagai APC dengan memakan, memproses, dan mempresentasikan patogen ke sel T dan meningkatkan aktivasi dan diferensiasi mereka. Sel T yang teraktivasi kemudian akan berdiferensiasi menjadi profil sitokin yang berbeda, yaitu *T helper 1* (Th1): IL-2, TNF- α , and interferon gamma (IFN- γ); Th2: IL-4, IL-5, dan IL-10; dan Th17: IL-17 yang masing-masing mendukung imunitas seluler dan humoral. Interleukin-10 mempunyai peran mengontrol produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan juga mengurangi infiltrasi neutrofil dari berbagai organ sehingga mencegah cedera organ multipel.^{8,13} Mekanisme pada infeksi lokal juga terjadi pada infeksi sistemik atau sepsis tapi bersifat meluas, yaitu vasodilatasi sistemik dan peningkatan permeabilitas vaskular yang mengarah ke syok septik, aktivasi neutrofil dan monosit yang menimbulkan cedera organ multipel, dan koagulopati sistemik yang menimbulkan koagulasi intravaskular diseminata dan akhirnya kematian.¹²

Vitamin D

Vitamin D adalah unik karena bisa disintesis di kulit dari paparan sinar matahari. Vitamin D ada dalam dua bentuk, yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan D3 (*cholecalciferol*). Vitamin D2 dapat dijumpai pada jamur yang terpapar sinar matahari. Manusia mensintesis vitamin D3 setelah terpapar sinar ultraviolet, merupakan bentuk alami. Tanpa vitamin D, hanya 10% sampai 15% kalsium dan sekitar 60% fosfor diserap di usus.¹⁵ Vitamin D, selain berasal dari produk konversi sinar ultraviolet terhadap *7-dehydrocholesterol* di kulit, juga dapat diperoleh dari asupan makanan, seperti telur, ikan, mentega, produk susu difortifikasi, dan suplemen yang mengandung vitamin D. Vitamin D kemudian dikonversi menjadi *25-hydroxyvitamin D* atau *calcifediol* oleh hati dengan enzim *25-hydroxylase* atau

CYP2R1 dan kemudian diubah menjadi *1,25-dihydroxyvitamin D* atau *calcitriol* oleh ginjal dengan enzim *1- α -hydroxylase* (CYP27B1) untuk meningkatkan efisiensi penyerapan kalsium di usus.^{5,16,17}

Institute of Medicine melaporkan risiko rickets, fraktur, dan kelainan tulang lainnya lebih tinggi pada kadar 25-hydroxyvitamin D <12 ng/mL. *Institute of Medicine* mengestimasi bahwa sasaran yang perlu dicapai adalah kadar *calcifediol* 16 ng/mL. Kadar *calcifediol* 20 ng/mL digunakan sebagai batasan yang dapat melindungi kesehatan tulang 97,5% populasi.^{3,18} Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP), status vitamin D didefinisikan sufisien jika kadar *calcifediol* 21 sampai 100 ng/mL, insufisien jika kadar *calcifediol* 16 sampai 20 ng/mL, dan defisien jika kadar *calcifediol* <16 ng/mL.¹⁹

Diperkirakan 1 miliar orang di seluruh dunia mengalami kekurangan vitamin D.¹⁵ Kekurangan vitamin D dapat dijumpai pada pengguna tabir surya, sindrom malabsorpsi lemak, sarkoidosis, tuberkulosis, infeksi jamur kronis, beberapa limfoma, hiperparatiroidisme primer, obesitas, sindrom nefrotik, penggunaan antikonvulsan, antikolesterol, dan obat HIV.²⁰

Sumber utama vitamin D adalah paparan sinar matahari alami dan penyebab utama kekurangan vitamin D adalah kurangnya paparan sinar matahari. Menggunakan tabir surya dengan faktor perlindungan sinar matahari 30 mengurangi sintesis vitamin D di kulit lebih dari 95%. Ada hubungan terbalik antara *calcifediol* dan indeks massa tubuh (IMT) >30 kg/m², sehingga kekurangan vitamin D berhubungan dengan obesitas. Pasien sindrom malabsorpsi lemak sering tidak dapat menyerap vitamin D yang larut dalam lemak, dan pasien sindrom nefrotik kehilangan *calcifediol* terikat protein melalui urin. Pasien yang mengonsumsi berbagai obat-obatan, termasuk antikonvulsan dan obat-obatan AIDS/HIV, berisiko kekurangan vitamin D karena obat ini meningkatkan katabolisme *calcifediol* dan *calcitriol*. Pasien sarkoidosis, tuberkulosis, dan infeksi jamur kronis, beberapa limfoma, dan hiperparatiroidisme primer yang mengalami peningkatan metabolisme *calcifediol* menjadi *calcitriol* juga berisiko tinggi untuk kekurangan vitamin D.¹⁵



Kadar *calcitriol* dalam sirkulasi terutama ditentukan oleh aktivitas enzim CYP27B1 ginjal. Namun, tipe sel lainnya termasuk sel-sel imun juga mengekspresikan enzim CYP27B1 dan mampu mengubah *calcifediol* menjadi *calcitriol*.²¹

Vitamin D dan Sepsis

Peran penting vitamin D dalam sistem imun manusia pada awalnya ditunjukkan dengan ditemukannya reseptor vitamin D di hampir semua tipe sel imun, termasuk CD4+ dan CD8+ dari sel T yang teraktivasi, sel B, neutrofil, makrofag, dan sel dendritik.²² Sel-sel ini memicu respons imun bawaan dan adaptif terhadap patogen. Hubungan vitamin D dan sistem imun adalah kompleks, dasarnya adalah vitamin D memodulasi respons imun adaptif dan mengaktifkan imunitas bawaan.²³

Monosit dan makrofag berperan penting dalam sistem imun bawaan sebagai sel yang berhadapan dengan patogen dan dalam hal fagositosis. *Calcitriol* (bentuk aktif vitamin D) dapat meningkatkan efek antimikroba dari makrofag dan monosit termasuk kemampuan fagositosis. Kompleks reseptor vitamin D (pada sel-sel imun bawaan) dan *calcitriol* secara langsung akan mengaktifkan transkripsi peptida antimikroba, yaitu *cathelicidin* (LL-37) dan defensin- β yang memiliki aktivitas antimikroba luas terhadap bakteri Gram positif dan Gram negatif, serta virus tertentu dan jamur. *Calcitriol* juga menghambat aktivasi lipopolisakarida dan vasodilatasi endotel pembuluh darah pada sepsis, sehingga mencegah koagulasi intravaskular diseminata.^{6,21} Peran vitamin D pada sistem imun bawaan dan infeksi adalah pemberian *calcitriol* meningkatkan kadar *cathelicidin* sepuluh kali lipat pada pasien *cystic fibrosis* dengan infeksi saluran napas.²⁴ Penelitian di Swedia juga menyebutkan bahwa pemberian *calcifediol* meningkatkan kadar *cathelicidin* secara signifikan pada pasien dengan infeksi saluran kemih.²⁵ Peptida antimikroba seperti *cathelicidin* berperan sebagai pertahanan awal saluran napas terhadap patogen yang terinhalasi. *Cathelicidin* juga diekspresikan dan disekresi oleh sel epitel kandung kemih yang melindungi saluran kemih dari infeksi patogen.^{24,25}

Dalam hal imunitas adaptif, vitamin D mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel T dan sel B serta memodulasi produksi

imunoglobulin.⁶ Makrofag dan sel dendritik matur dapat menginduksi imunitas yang dimediasi oleh sel T dan sel B adaptif setelah berinteraksi dengan patogen sehingga terjadi respons imun adaptif. Makrofag dan sel dendritik matur juga mengekspresikan enzim CYP27B1 dan akan mensintesis *calcitriol* dari *calcifediol*. Salah satu tipe sel T adalah sel Th (*T helper*). *Calcitriol* dapat menekan proliferasi sel Th serta memodulasi produksi sitokin dari sel Th.²⁶ Aktivasi sel Th setelah berinteraksi dengan antigen dan MHC II menghasilkan generasi Th dengan profil sitokin berbeda: Th1 (IL-2, interferon gamma, TNF- α) dan Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) yang masing-masing mendukung imunitas seluler dan humoral.^{26,27} *Calcitriol* akan menurunkan sitokin Th1 dan meningkatkan respons sel Th2.²⁶ Sel Th2 akan berinteraksi dengan sel B yang berikatan dengan antigen dan mengaktifkannya, sehingga terjadi proses proliferasi dan diferensiasi sel B. Sel B (*antibody secreting cells/ASC*) yang telah berdiferensiasi akan menghasilkan antibodi (imunoglobulin) untuk melawan patogen. *Calcitriol* berperan menurunkan proliferasi sel B, sehingga mengontrol secara efisien proses respons imun.²¹ Sel Th lain yang dipengaruhi oleh vitamin D adalah sel efektor, *memory*, dan sel Th17 yang mensekresi IL-17.^{21,27} *Calcitriol* akan menekan produksi IL-17 melalui penekanan transkripsi langsung dari ekspresi gen IL-17. Sel T lain yang juga diinduksi oleh *calcitriol* adalah sel *T regulator* (Treg). *T regulator* berperan menekan respons imun yang distimulasi oleh sel T lainnya sebagai bagian dari mencegah respons imun berlebihan ataupun respons autoimun.^{21,26,27}

Penelitian di Amerika¹⁷ menyebutkan bahwa pada pasien sepsis dijumpai insufisiensi vitamin D (kadar *calcifediol* <30 ng/mL) disertai penurunan kadar LL-37 sebagai peptida antimikroba. Pada pasien sepsis, protein pengikat vitamin D (Gc-globulin) selain berfungsi sebagai pembawa *calcifediol* dan *calcitriol* juga berfungsi mengikat *actin monomer*, sehingga mencegah polimerisasi menjadi *F-actin*. Polimerisasi *actin* yang dilepaskan oleh jaringan cedera pada sepsis akan menimbulkan agregasi trombosit, sehingga terjadi emboli mikro pada *end-organs*. Hal ini dicegah oleh Gc-globulin.²⁸ *Actin* yang berikatan dengan Gc-globulin menurunkan kadar Gc-globulin, sehingga vitamin D dan metabolitnya terbuang melalui ginjal, menyebabkan insufisiensi vitamin

D pada sepsis.¹⁷ Penelitian lain di Amerika menyebutkan bahwa risiko sepsis dan risiko mortalitas pada pasien berusia ≥ 18 tahun dengan defisiensi vitamin D (kadar *calcifediol* ≤ 15 ng/mL) adalah 1,6 kali lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa defisiensi vitamin D.⁵

Mekanisme potensial peningkatan risiko sepsis pada pasien kekurangan vitamin D berhubungan dengan efek stimulasi sistem imun bawaan dan supresi reaktivitas imun; terbukti ada cacat fungsi makrofag, seperti kemotaksis, fagositosis, produksi sitokin proinflamasi, dan pembentukan *cathelicidin*.^{29,30} Mekanisme lain yang meningkatkan risiko kematian pasien sepsis dengan kekurangan vitamin D yaitu vasodilatasi dan inflamasi endotel pembuluh darah disertai berkurangnya Gc-globulin.³¹ Hasil studi lain di Amerika juga menyebutkan bahwa ada hubungan antara sepsis pada anak dan kadar *calcifediol* <30 ng/mL dan kadar LL-37 (*cathelicidin*) rendah. *Cathelicidin* adalah peptida kecil yang berperan penting dalam mekanisme imunitas bawaan terhadap infeksi dan membunuh patogen dengan cara merusak membran sel.³² Sebuah studi di Amerika menyebutkan bahwa pasien anak yang kekurangan vitamin D (kadar *calcifediol* <20 ng/mL) mempunyai risiko mengalami syok septik dan suplemen vitamin D pada anak sebelum sakit dapat mencegah kekurangan vitamin D sehingga dapat mengurangi keparahan penyakit.³³

Penelitian di Turki menyebutkan bahwa 84% neonatus pada kelompok sepsis memiliki kadar *calcifediol* <11 ng/mL.³⁴ Hasil penelitian di India menyimpulkan bahwa prevalensi pasien anak sepsis dengan kekurangan vitamin D (kadar *calcifediol* <20 ng/mL) lebih tinggi (51%) dibandingkan dengan kontrol (17%) dan 90% kematian pada anak dengan kekurangan vitamin D.³⁵

Rekomendasi asupan harian vitamin D untuk bayi berusia 0 hingga 1 tahun adalah 400 IU/hari dan anak berusia 1 tahun ke atas adalah 600 IU/hari. Untuk bayi berusia 0 hingga 1 tahun dengan kekurangan vitamin D dianjurkan pemberian vitamin D 2.000 IU/hari atau 50.000 IU sekali seminggu selama 6 minggu diteruskan dengan dosis 400 sampai 1.000 IU/hari, sedangkan untuk anak berusia 1 sampai 18 tahun diterapi dengan vitamin D



2.000 IU/hari atau 50.000 IU sekali seminggu selama 6 minggu diteruskan dengan dosis 600 sampai 1.000 IU/hari.²⁰

SIMPULAN

Status imun pejamu merupakan faktor penting yang menentukan luaran pada sepsis. Vitamin

D mempunyai peran di dalam sistem imun; bentuk aktifnya yaitu *calcitriol* mempunyai fungsi dalam mekanisme pertahanan humoral dan seluler. Pada pasien anak dengan sepsis dijumpai penurunan kadar *25-hydroxyvitamin D* dan risiko sepsis meningkat pada pasien kekurangan vitamin D. Risiko mortalitas lebih

tinggi pada pasien sepsis yang kekurangan vitamin D dibandingkan pasien sepsis yang mempunyai kadar vitamin D normal. Suplementasi vitamin D pada anak sebelum sakit dapat mengurangi keparahan penyakit dan menurunkan mortalitas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Latief A, Chairulfatah A, Alam A, Pudjiadi AH, Malisie RF, Hadinegoro SRS. Diagnosis dan tatalaksana sepsis pada anak. Ikatan Dokter Anak Indonesia; 2016.
2. Saraswati DD, Pudjiadi AH, Djer MM, Supriatno B, Syarif DR, Kurniati N. Faktor risiko yang berperan pada mortalitas sepsis. *Sari Pediatri* 2014;15:281-8.
3. Hebbar KB, Wittkamp M, Alvarez JA, McCracken CE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency in pediatric critical illness. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014;1:170-5.
4. Grant WB. Solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D may reduce the risk of septicemia. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:37-42.
5. Braun A, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Liu Y, Giovannucci E, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2011;39:671-7.
6. Kempker JA, Han JE, Tangpricha V, Ziegler TR, Martin GS. Vitamin D and sepsis: An emerging relationship. *Dermatoendocrinol*. 2012;4:101-8.
7. Rech MA, Hunsaker T, Rodriguez J. Deficiency in 25-hydroxyvitamin D and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *AJCC*. 2014;23:72-9.
8. Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2013;93:329-42.
9. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:776-87.
10. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:32-43.
11. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol*. 2008;83:536-45.
12. Seeley EJ, Matthay MA, Wolters PJ. Inflection points in sepsis biology: From local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303:355-63.
13. Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: Potent immunoregulators and potential therapeutic targets - An updated view. *Mediators Inflamm*. 2013;165974:1-16.
14. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
15. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:118-26.
16. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res*. 2009;65:106-13.
17. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28.
18. Ganji V, Zhang X, Tangpricha 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;142:498-507.
19. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013;18:277-91.
20. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30.
21. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5:2502-21.
22. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10:482-96.
23. Bartley J. Vitamin D: Emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:1359-69.
24. Yim S, Dhawan P, Raganath C, Christakos S, Diamond G. Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros*. 2007;6:403-10.
25. Hertting O, Holm Å, Lütthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One*. 2010;5:e15580.
26. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: New perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:80-90.
27. Hewison M. Vitamin D and the immune system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:365-79.
28. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta*. 2006;372:33-42.
29. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2004;75:39-48.
30. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
31. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42:97-107.
32. Ismail AM, Abdelrahman SH, Elsayed AH, Alkhesheh GA, Sadaney MAE. A study of vitamin D status and cathelicidine plasma levels in pediatric population with sepsis. *J Am Sci*. 2015;11:1-6.
33. Madden K, Feldman HA, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children. *Pediatrics*. 2012;130:1-8.
34. Cetinkaya M, Cekmez F, Buyukkale G, Ercan TE, Demir F, Tunc T. Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. *J Perinatol*. 2015;35:39-45.
35. Satheesh P, Verma S, Singhi S, Bansal A. Prevalence of vitamin D deficiency among children with sepsis, its association with sepsis severity and its outcome in a pediatric ICU. *Crit Care*. 2013;17:35.