



Perbandingan Pemberian Injeksi Vitamin D dan Tiamin terhadap Kadar Prokalsitonin pada Pasien Sepsis di ICU RSUP H. Adam Malik

Aulia Kamal Ansari¹, Bastian Lubis^{2*}, Muhammad Ihsan², Yuki Yunanda³

1. Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara - RSUP H. Adam Malik, Medan, Indonesia
3. Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestrcicar.v43i2.399

ABSTRAK

Latar Belakang: Sepsis merupakan sindrom respons inflamasi sistemik yang disebabkan oleh infeksi. Kadar prokalsitonin sering digunakan sebagai biomarker untuk menilai keparahan dan respons terapi. Vitamin D dan tiamin diketahui memiliki efek imunomodulator yang dapat berperan dalam menurunkan inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian vitamin D dan tiamin terhadap penurunan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan.

Metode: Penelitian ini merupakan uji klinis dengan desain kuasi-eksperimental. Sebanyak 30 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi dua kelompok secara acak, tiap kelompok terdiri dari 15 orang. Satu kelompok mendapatkan vitamin D dan kelompok lainnya mendapat tiamin. Kadar prokalsitonin diukur pada hari pertama (H-1) dan hari ketiga (H-3). Analisis statistik menggunakan uji Wilcoxon dan Mann-Whitney.

Hasil: Rerata kadar prokalsitonin pada kelompok vitamin D menurun secara signifikan dari $17,1 \pm 17,6$ ng/mL pada H-1 menjadi $12,4 \pm 10,6$ ng/mL pada H-3 ($p=0,025$). Pada kelompok tiamin, kadar prokalsitonin juga menurun dari $26,3 \pm 33,7$ ng/mL menjadi $20,6 \pm 31,1$ ng/mL, namun tidak signifikan secara statistik ($p=0,112$). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok pada H-1 maupun H-3 (masing-masing $p=0,576$ dan $p=0,575$).

Simpulan: Pemberian vitamin D menunjukkan efektivitas yang lebih baik dalam menurunkan kadar prokalsitonin dibandingkan tiamin pada pasien sepsis di ICU, meskipun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antar kelompok. Vitamin D berpotensi menjadi terapi adjuvan dalam penatalaksanaan sepsis.

Kata Kunci: Prokalsitonin; sepsis; tiamin; Vitamin D



Comparison of Vitamin D and Thiamine Injections on Procalcitonin Levels in Sepsis Patients in the ICU at H. Adam Malik Hospital

Aulia Kamal Ansari¹, Bastian Lubis^{2*}, Muhammad Ihsan², Yuki Yunanda³

1. Study Program of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara - H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia
2. Departement of Anesthesiology and Intensive Therapy, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara - H. Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia
3. Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*corresponding author

DOI:10.55497/majanestrcicar.v43i2.399

ABSTRACT

Background: Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by infection, and procalcitonin levels are commonly used as a biomarker to assess severity and therapeutic response. Vitamin D and thiamine are known to have immunomodulatory effects that may help reduce inflammation. The aim of this study is to evaluate the effect of vitamin D and thiamine administration on reducing procalcitonin levels in sepsis patients admitted to the ICU of H. Adam Malik General Hospital, Medan.

Methods: This study was a quasi-experimental clinical trial involving 30 sepsis patients who met the inclusion and exclusion criteria. Participants were randomly assigned into two groups of 15: one group received vitamin D, and the other received thiamine. Procalcitonin levels were measured on day 1 (baseline) and day 3. Statistical analysis was conducted using the Wilcoxon and Mann-Whitney tests.

Results: The mean procalcitonin level in the vitamin D group significantly decreased from 17.1 ± 17.6 ng/mL on day 1 to 12.4 ± 10.6 ng/mL on day 3 ($p=0.025$). In the thiamine group, levels decreased from 26.3 ± 33.7 ng/mL to 20.6 ± 31.1 ng/mL, but the change was not statistically significant ($p=0.112$). There were no significant differences between the two groups at day 1 or day 3 ($p=0.576$ and $p=0.575$, respectively).

Conclusion: Vitamin D administration showed a greater reduction in procalcitonin levels compared to thiamine in sepsis patients in the ICU. Although the between-group difference was not statistically significant, vitamin D has potential as an adjunctive therapy in sepsis management.

Keywords: Procalcitonin; sepsis; thiamine; vitamin D

PENDAHULUAN

Sepsis merupakan salah satu kondisi medis yang serius dan mengancam jiwa, ditandai dengan respons inflamasi sistemik akibat infeksi yang menyebabkan disfungsi organ. Sepsis menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di ICU, dengan angka kematian yang masih tinggi, yaitu berkisar antara 30–40%. Meskipun berbagai terapi suportif dan antibiotik telah diterapkan, tingkat keberhasilan penanganan sepsis masih belum optimal. Salah satu tantangan utama adalah terbatasnya intervensi adjuntif yang dapat secara efektif menurunkan respon inflamasi berlebihan.¹⁻³

Selain itu, prevalensi defisiensi vitamin D dan tiamin pada pasien ICU cukup tinggi, namun sering tidak terdeteksi dan tidak tertangani secara khusus, padahal kedua mikronutrien ini memiliki peran penting dalam modulasi imun dan metabolisme energi seluler. Vitamin D diketahui memiliki efek imunomodulator yang dapat menekan respon inflamasi, sedangkan tiamin berperan dalam fungsi mitokondria dan metabolisme energi, yang sangat penting dalam kondisi stres metabolik seperti sepsis. Sayangnya, hingga kini masih minim data lokal yang secara spesifik menilai pengaruh pemberian injeksi vitamin D dan tiamin terhadap inflamasi seperti prokalsitonin, yang merupakan indikator penting dalam menilai derajat infeksi dan respon terhadap terapi.⁴⁻⁶

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek pemberian injeksi vitamin D dan tiamin terhadap kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik. Melalui perbandingan ini, diharapkan dapat diketahui apakah salah satu dari kedua intervensi tersebut lebih efektif dalam menurunkan kadar prokalsitonin sebagai biomarker inflamasi, sehingga dapat menjadi dasar ilmiah untuk penggunaan terapi adjuntif yang tepat dalam penatalaksanaan sepsis. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan rekomendasi klinis berbasis bukti bagi penerapan di fasilitas pelayanan kesehatan kritis lainnya. Dalam penelitian ini, variabel independen adalah jenis terapi yang diberikan, yaitu injeksi vitamin D dan injeksi tiamin, sedangkan variabel dependen adalah kadar prokalsitonin pasien sepsis

setelah pemberian terapi. Dengan pendekatan ini, penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi nyata dalam meningkatkan luaran klinis pasien sepsis dan menurunkan angka kematian akibat kondisi ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *Randomized Clinical Trial* (RCT) dengan metode *double-blind*, yang berarti baik subjek penelitian maupun peneliti yang terlibat dalam pemberian terapi dan evaluasi tidak mengetahui jenis intervensi yang diberikan. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek pemberian injeksi vitamin D dan tiamin terhadap kadar prokalsitonin sebagai biomarker inflamasi pada pasien sepsis yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) RSUP H. Adam Malik Medan. Sebanyak 30 pasien sepsis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan direkrut dalam penelitian ini. Seluruh pasien yang telah memberikan *informed consent* akan dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok intervensi vitamin D dan kelompok intervensi tiamin, masing-masing terdiri dari 15 pasien.

Proses randomisasi dilakukan oleh peneliti independen menggunakan sistem *random number generator* berbasis komputer. Setelah proses skrining dan persetujuan pasien, alokasi kelompok disimpan dalam amplop tertutup untuk menjaga *allocation concealment*, sehingga tidak dapat diprediksi oleh peneliti utama atau tim medis yang terlibat langsung dalam perawatan pasien. Blinding dilakukan secara *double-blind*, di mana baik pasien maupun tenaga medis yang memberikan obat tidak mengetahui jenis terapi yang diberikan. Injeksi vitamin D dan tiamin disiapkan dalam bentuk sediaan dan volume yang serupa oleh apoteker rumah sakit yang ditugaskan khusus dan tidak terlibat dalam pengumpulan data. Obat dikemas dalam vial yang diberi kode acak dan identik secara visual untuk menjaga kerahasiaan intervensi.

Kadar prokalsitonin akan diukur sebelum dan setelah intervensi sebagai variabel dependen, sedangkan jenis terapi yang diberikan (vitamin D atau tiamin) merupakan variabel independen. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti ilmiah awal terkait efektivitas kedua intervensi

dalam menurunkan kadar Procalcitonin, yang dapat digunakan sebagai dasar pertimbangan dalam pemberian terapi adjuntif sepsis di ICU. Meskipun jumlah sampel relatif kecil, yaitu 30 subjek, penelitian ini bersifat eksploratif dan dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan dengan skala yang lebih besar.

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian vitamin D dan tiamin dalam menurunkan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Subjek penelitian merupakan pasien yang terdiagnosis sepsis dan menjalani perawatan di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Sebanyak 30 pasien yang memenuhi kriteria

inklusi dan eksklusi dipilih sebagai sampel dalam penelitian ini.

Tabel 1 ini membandingkan karakteristik dasar pasien sepsis yang dirawat di ICU dan dibagi menjadi dua kelompok perlakuan, kelompok vitamin D (n=15) dan kelompok tiamin (n=15). Variabel yang dianalisis meliputi umur, jenis kelamin, PBW (perkiraan berat badan), sumber infeksi, dan parameter hemodinamik (tekanan darah sistolik dan diastolik, laju pernapasan, denyut jantung, dan saturasi oksigen). Nilai p diperoleh dari uji statistik yang sesuai. T-test independent untuk variabel yang berdistribusi normal (umur, hemodinamik), Mann-Whitney untuk variabel yang tidak berdistribusi normal (PBW), dan Chi-Square untuk variabel kategorikal (jenis kelamin, sumber infeksi).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Kelompok Vitamin D (N = 15)	Kelompok Tiamin (N = 15)	Nilai p
Usia, mean \pm SD	54,9 \pm 11,8	51,4 \pm 13,7	0,465 ^a
Jenis Kelamin, n (%)			
Laki-laki	8(53,3%)	7 (46,7%)	0,315 ^b
Perempuan	7 (46,7%)	8 (53,3%)	
PBW, mean \pm SD	64,7 \pm 4,6	65,4 \pm 3,8	0,983 ^c
Sumber Infeksi, n (%)			
Abdominal	1 (6,7%)	3 (20%)	
Dermis	1 (6,7%)	1 (6,7%)	
Respirasi	9 (60%)	10 (66,7%)	
Serebral	2 (13,3%)	-	
Urinari	2 (13,3%)	1 (6,7%)	
Hemodinamik, n (%)			
TDS	113,7 \pm 11,2	111,3 \pm 11,2	0,575 ^a
TDD	73,7 \pm 11,2	71 \pm 10,9	0,515 ^a
RR	18,1 \pm 15,6	19,3 \pm 3,1	0,366 ^a
HR	98,9 \pm 5,2	101,4 \pm 5,5	0,219 ^a
SpO ₂	96,2 \pm 1,4	96,9 \pm 1,4	0,208 ^a

^aT-Test Independent, ^bChi-Square, ^cMann Whitney

Rata-rata usia pada kedua kelompok cukup mirip (54,9 vs 51,4 tahun) dengan nilai p sebesar 0,465, menandakan tidak ada perbedaan yang signifikan. Distribusi usia yang seimbang menunjukkan bahwa variabel ini dapat

digunakan untuk analisis lanjutan. Hal serupa terlihat pada distribusi jenis kelamin, yang relatif merata (sekitar 50% laki-laki dan 50% perempuan) dengan nilai p = 0,315, sehingga tidak menunjukkan perbedaan proporsi yang

bermakna secara statistik. PBW antara kelompok juga hampir sama (64,7 kg vs 65,4 kg), dengan hasil uji Mann-Whitney menunjukkan nilai p sebesar 0,983, yang memperkuat kesimpulan bahwa tidak terdapat perbedaan distribusi yang signifikan. Oleh karena itu, PBW juga layak dianalisis lebih lanjut.

Mayoritas pasien pada kedua kelompok mengalami infeksi saluran pernapasan (60% dan 66,7%). Variasi sumber infeksi lainnya seperti infeksi abdominal dan dermal cukup kecil dan

tersebar merata. Meskipun ada kategori dengan frekuensi rendah, distribusi secara keseluruhan tetap dianggap representatif.

Untuk parameter hemodinamik (sistolik, diastolik, laju napas, denyut jantung, dan saturasi oksigen), rata-rata nilai pada kedua kelompok hampir sama. Semua nilai $p > 0,05$, menandakan tidak ada perbedaan yang signifikan. Keceragaman ini menunjukkan bahwa parameter vital tersebut stabil dan valid untuk dianalisis pada tahap selanjutnya.

Tabel 2. Perbandingan kadar prokalsitonin pada pemeriksaan hari-1 dan hari-3

Waktu	Kelompok Vitamin D (n=15)	Kelompok Tiamin (N = 15)	Nilai p Antar Kelompok ^a	Nilai p Perubahan dalam Kelompok ^b
T0 (Hari-1)	17,1 ± 17,6	26,3 ± 33,7	0,576	
T1 (Hari-3)	12,4 ± 10,6	20,6 ± 31,1	0,575	
Perubahan (T0 vs T1)	-	-	-	0,025 (Vitamin D) 0,112 (Tiamin)

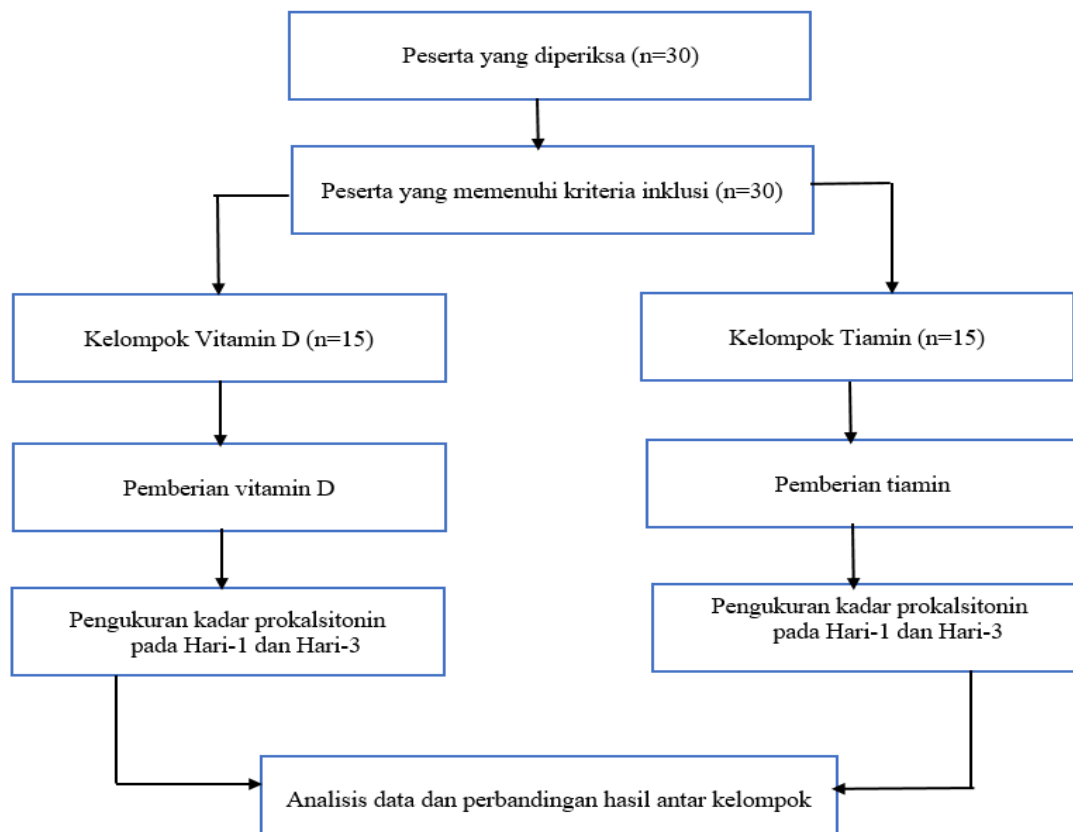
^aMann-Whitney, ^bWilcoxon

Tabel 2 di atas memperlihatkan perbandingan kadar prokalsitonin pada dua waktu pemeriksaan, yaitu Hari-1 (T0) dan Hari-3 (T1), antara dua kelompok perlakuan, yaitu kelompok vitamin D dan kelompok tiamin. Analisis perbandingan antar kelompok pada masing-masing waktu menggunakan uji Mann-Whitney menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar prokalsitonin pada kelompok vitamin D dan tiamin, baik pada T0 ($p=0,576$) maupun pada T1 ($p=0,575$). Namun, jika dilihat perubahan kadar prokalsitonin dalam masing-masing kelompok dari T0 ke T1 menggunakan uji Wilcoxon, hanya kelompok vitamin D yang menunjukkan penurunan kadar prokalsitonin yang signifikan ($p=0,025$), sedangkan kelompok tiamin tidak menunjukkan perubahan signifikan ($p=0,112$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun kadar prokalsitonin antara kedua kelompok tidak berbeda secara signifikan pada waktu pengukuran yang sama, pemberian vitamin D berpotensi menurunkan kadar prokalsitonin secara signifikan dalam waktu 3 hari dibandingkan pemberian Tiamin. Dengan demikian, Vitamin D mungkin memiliki efek lebih baik dalam menurunkan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian vitamin D memberikan efek yang lebih nyata dalam menurunkan kadar prokalsitonin dibandingkan pemberian tiamin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSUP H. Adam Malik Medan. Kedua kelompok memiliki karakteristik dasar yang sebanding, termasuk usia, jenis kelamin, berat badan prediksi, sumber infeksi, serta parameter hemodinamik seperti tekanan darah, frekuensi napas, nadi, dan saturasi oksigen, dengan nilai $p > 0,05$ pada seluruh variabel, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok vitamin D dan tiamin sebelum perlakuan.

Pada pengukuran kadar prokalsitonin hari ke-1, rerata kadar pada kelompok vitamin D adalah $17,1 \pm 17,6$ ng/mL dan menurun menjadi $12,4 \pm 10,6$ ng/mL pada hari ke-3. Penurunan ini bersifat signifikan secara statistik dengan nilai $p = 0,025$ (uji Wilcoxon). Sebaliknya, pada kelompok tiamin, kadar prokalsitonin hari ke-1 adalah $26,3 \pm 33,7$ ng/mL dan menurun menjadi $20,6 \pm 31,1$ ng/mL pada hari ke-3, namun penurunan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,112$). Perbandingan kadar prokalsitonin antara kelompok vitamin D dan tiamin, baik pada hari



Gambar 1. Flowchart prosedur penelitian

ke-1 maupun hari ke-3, menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ($p = 0,576$ dan $p = 0,575$, uji Mann-Whitney), meskipun terdapat tren penurunan yang lebih konsisten pada kelompok vitamin D.

Temuan ini konsisten dengan beberapa studi sebelumnya yang melaporkan bahwa vitamin D memiliki efek imunomodulator melalui regulasi sitokin inflamasi dan penurunan stres oksidatif. Studi oleh Smith *et al.* dan Han *et al.* melaporkan bahwa suplementasi vitamin D pada pasien sepsis dapat menurunkan biomarker inflamasi, termasuk prokalsitonin, dan berkontribusi terhadap perbaikan klinis. Vitamin D bekerja dengan menekan aktivasi jalur NF- κ B dan menurunkan ekspresi IL-6 dan TNF- α , yang berperan penting dalam respon inflamasi sepsis. Sementara itu, tiamin, meskipun penting dalam metabolisme energi dan sebagai kofaktor enzim mitokondria, tidak secara langsung menurunkan respon inflamasi. Studi oleh Donnino *et al.* menyatakan bahwa pemberian tiamin secara tunggal belum menunjukkan hasil yang signifikan dalam menurunkan biomarker inflamasi,

kecuali dikombinasikan dengan vitamin C dan hidrokortison dalam protokol *Hydrocortisone, Ascorbic acid, Thiamine* (HAT).⁷⁻⁹

Dengan demikian, penelitian ini memberikan bukti awal bahwa suplementasi vitamin D berpotensi sebagai terapi adjuvan pada pasien sepsis untuk membantu menurunkan inflamasi sistemik, ditandai dengan penurunan kadar prokalsitonin. Meskipun belum terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok, tren penurunan yang signifikan pada kelompok vitamin D mengindikasikan perlunya penelitian lanjutan dengan jumlah sampel lebih besar dan periode *follow-up* lebih panjang guna mengevaluasi manfaat klinis secara menyeluruh. Hasil dari penelitian ini juga menunjukkan bahwa tingkat penurunan prokalsitonin yang signifikan pada kelompok vitamin D dapat menjadi indikator bahwa vitamin D tidak hanya berperan sebagai nutrisi dasar, tetapi juga sebagai molekul imunoregulator. Dalam konteks patofisiologi sepsis, aktivasi sistem imun bawaan yang berlebihan menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang merangsang produksi

prokalsitonin. Vitamin D diketahui berperan dalam menghambat ekspresi *Toll-like receptors* (TLR) pada sel imun dan menurunkan pelepasan sitokin inflamasi, sehingga mengurangi stimulus produksi prokalsitonin. Dengan demikian, penurunan signifikan pada kadar prokalsitonin dalam kelompok vitamin D pada hari ke-3 merupakan cerminan dari berkurangnya beban inflamasi sistemik.^{10,11}

Selain itu, perlu dicermati bahwa kadar awal prokalsitonin pada kelompok tiamin lebih tinggi dibandingkan kelompok vitamin D, meskipun tidak berbeda bermakna secara statistik. Hal ini bisa menunjukkan bahwa beban inflamasi awal kelompok tiamin sedikit lebih berat, yang mungkin memengaruhi respons penurunan biomarker inflamasi yang diukur. Tiamin sendiri berfungsi sebagai kofaktor penting dalam dekarboksilasi piruvat dan berperan dalam mengurangi stres oksidatif melalui jalur metabolisme energi. Namun, karena tidak secara langsung memodulasi jalur inflamasi seperti vitamin D, efek terhadap kadar prokalsitonin tidak sekuat vitamin D. Hal ini sejalan dengan hasil studi Sahakian dan Dyakov, yang menyebutkan bahwa tiamin tidak menunjukkan manfaat terhadap angka kematian di rumah sakit. Namun, penggunaannya dapat dipertimbangkan pada pasien dengan disfungsi ginjal. Penelitian di masa depan sebaiknya lebih lanjut mengeksplorasi efek protektif tiamin terhadap ginjal.¹²

Dari segi aplikasi klinis, hasil penelitian ini memberikan justifikasi untuk mempertimbangkan pemberian vitamin D sebagai bagian dari terapi suportif pasien sepsis, terutama pada pasien dengan defisiensi vitamin D yang cukup umum ditemukan di ICU. Meskipun penelitian ini memiliki keterbatasan berupa ukuran sampel yang kecil dan durasi follow-up yang pendek, hasil awal ini tetap memberikan implikasi penting bagi strategi manajemen sepsis yang lebih holistik. Di masa depan, diperlukan penelitian lanjutan dengan desain acak terkendali, pengukuran kadar vitamin D awal pasien, serta evaluasi terhadap parameter klinis lain seperti skor SOFA, durasi rawat ICU, atau angka mortalitas untuk memperoleh kesimpulan yang lebih menyeluruh dan dapat diaplikasikan secara luas dalam praktik klinis.¹⁵

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam kadar prokalsitonin antara kelompok pasien yang menerima vitamin D dan kelompok yang menerima tiamin pada hari pertama maupun hari ketiga pengukuran. Namun, pemberian vitamin D secara signifikan menurunkan kadar prokalsitonin dari hari pertama ke hari ketiga, sedangkan pemberian tiamin tidak menunjukkan penurunan yang signifikan. Hal ini mengindikasikan bahwa vitamin D memiliki potensi efek yang lebih baik dalam menurunkan kadar prokalsitonin pada pasien sepsis yang dirawat di ICU dibandingkan tiamin. Oleh karena itu, vitamin D dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan yang efektif untuk menurunkan marker inflamasi pada pasien sepsis.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Z, Ting Y, Li M, Li Y, Tan Y, Long Y. From immune dysregulation to organ dysfunction: understanding the enigma of Sepsis. *Front Microbiol.* 2024 Aug 26;15:1415274. doi: 10.3389/fmicb.2024.1415274.
2. Marques A, Torre C, Pinto R, Sepodes B, Rocha J. Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock: Modulating Pro- and Anti-Inflammatory Mechanisms. *J Clin Med.* 2023 Apr 15;12(8):2892. doi: 10.3390/jcm12082892.
3. Girardis M, Coloretti I, Antonelli M, Berlot G, Busani S, Cortegiani A, et al. Adjunctive immunotherapeutic agents in patients with sepsis and septic shock: a multidisciplinary consensus of 23. *J Anesth Analg Crit Care.* 2024. 4, 28. doi:10.1186/s44158-024-00165-3.
4. Sistanian F, Sedaghat A, Badpeyma M, Rezaiyan MK, Moghaddam AB, Ranjbar G, et al. Low plasma vitamin D is associated with increased 28-day mortality and worse clinical outcomes in critically ill patients. *BMC Nutr.* 2024 Jan 9;10(1):6. doi: 10.1186/s40795-023-00801-1.

5. Miroliaee AE, Salamzadeh J, Shokouhi S, Fatemi A, Ardehali SH, Hajiesmaeili MR, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Procalcitonin as Prognostic Biomarker in Patients with Ventilator Associated Pneumonia Complicated with Vitamin D Deficiency. *Iran J Pharm Res.* 2017 Summer;16(3):1254-1263.
6. Cutuli SL, Ferrando ES, Cammarota F, Franchini E, Caroli A, Lombardi G, et al. Update on vitamin D role in severe infections and sepsis. *J Anesth Analg Crit Care.* 2024. 4, 4. doi:10.1186/s44158-024-00139-5
7. Smith AD, Jones RJ, Patel RK, et al. Vitamin D supplementation reduces inflammatory biomarkers in patients with sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2021;49(2):e123–30.
8. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L, et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: A pilot double-blind randomized controlled trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020;20:100222. doi:10.1016/j.jcte.2020.100222.
9. Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, Giberson T, et al: Center for Resuscitation Science Research Group. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016 Feb;44(2):360-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000001572.
10. Ashoor TM, Abd Elazim AEH, Mustafa ZAE, Anwar MA, Gad IA, Mamdouh Esmat I. Outcomes of High-Dose Versus Low-Dose Vitamin D on Prognosis of Sepsis Requiring Mechanical Ventilation: A Randomized Controlled Trial. *Intensive Care Med.* 2024 Oct;39(10):1012-1022. doi: 10.1177/08850666241250319.
11. Wolf TA, Wimalawansa SJ, Razzaque MS. Procalcitonin as a biomarker for critically ill patients with sepsis: Effects of vitamin D supplementation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 Oct;193:105428. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105428.
12. Sahakian Y, Dyakov D. The effects of thiamine on patients with sepsis and septic shock. *J Emerg Crit Care Med* 2022;6:1. doi: 10.21037/jeccm-21-74.
13. 13. Díaz-Ruíz R, Poca M, Román E, Cuyàs B, Bañares I, Morales Á, et al. Treatment of Vitamin D Deficiency in Decompensated Patients with Cirrhosis Is Associated with Improvement in Frailty. *Med Sci (Basel).* 2025 Mar 13;13(1):30. doi: 10.3390/medsci13010030.