

PERANAN ZINC DAN VITAMIN E SEBAGAI ANTIOKSIDAN TERHADAP SEPSIS AKIBAT INFEKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus*: SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

The Role of Zinc and Vitamin E as Antioxidants in Sepsis Caused by S. aureus Infection: A Systematic Literature Review

Olivia Des Vinca Albahana Napitupulu^{1*}, Gusbakti Rusip¹, Maya Sari Mutia¹

¹Doctoral Program (S3) in Medical Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry, and Health Science, Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

*Email: olivianapitupulu.on@gmail.com

ABSTRACT

Sepsis caused by S. aureus infection is a serious condition requiring effective interventions to improve clinical prognosis. This study aimed to review the role of zinc and vitamin E as antioxidants in sepsis management through a systematic literature review (SLR) following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. The research procedure consists of four main stages: identification, screening, eligibility, and inclusion, followed by qualitative data analysis. The review results showed that zinc and vitamin E significantly contribute to reducing NF-κB activation and inflammation, playing a crucial role in enhancing bacterial clearance and patient survival, particularly in neonates. Vitamin E functions as an antioxidant by preventing lipid peroxidation and increasing endogenous antioxidant levels such as glutathione and superoxide dismutase (SOD). Furthermore, vitamin E exhibits anti-inflammatory effects, as evidenced by the reduction of inflammatory biomarkers, including TNF-α and IL-6, which help protect vital organs such as the lungs and liver from inflammatory damage. Zinc, on the other hand, improves immune responses and reduces excessive inflammation, indicating that these two compounds can synergistically improve clinical outcomes in sepsis patients. This finding confirms that zinc and vitamin E supplementation has the potential to serve as an effective supportive strategy in reducing oxidative stress, modulating inflammation, and improving the prognosis of sepsis caused by Staphylococcus aureus.

Keywords: antioxidants, sepsis, *S. aureus*, Vitamin E, Zinc

ABSTRAK

Sepsis akibat infeksi bakteri *Staphylococcus aureus* merupakan kondisi serius yang memerlukan intervensi efektif untuk meningkatkan prognosis klinis. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau peranan zinc dan vitamin E sebagai antioksidan dalam pengelolaan sepsis melalui *systematic literature review* (SLR) dengan mengikuti pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Prosedur penelitian ini terdiri atas empat tahap utama: identifikasi, penyaringan, kelayakan, dan inklusi, diikuti oleh analisis data secara kualitatif. Kata kunci pencarian yang digunakan dalam studi ini meliputi "zinc," "vitamin E," "sepsis," "*S. aureus*," "antioksidan," dan "inflammatory biomarkers." Hasil review menunjukkan bahwa zinc dan vitamin E berkontribusi signifikan dalam mengurangi aktivasi NF-κB dan peradangan, yang berperan penting dalam meningkatkan pembersihan bakteri serta kelangsungan hidup pasien, terutama neonatus. Vitamin E berfungsi sebagai antioksidan dengan mencegah peroksidasi lipid dan meningkatkan kadar antioksidan endogen seperti glutathione dan superoxide dismutase (SOD). Selain itu, vitamin E juga memiliki efek anti-inflamasi yang terlihat dari penurunan biomarker inflamasi, termasuk TNF-α dan IL-6, yang berkontribusi pada perlindungan organ vital seperti paru-paru dan hati dari kerusakan inflamasi. Zinc, di sisi lain, memperbaiki respon imun dan mengurangi inflamasi berlebihan, menunjukkan bahwa kedua senyawa ini dapat bekerja

sinergis dalam meningkatkan hasil klinis pasien sepsis. Penelitian ini menegaskan pentingnya intervensi berbasis antioksidan dalam manajemen sepsis dan memberikan wawasan berharga untuk penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan zinc dan vitamin E sebagai terapi tambahan dalam pengobatan sepsis akibat infeksi *S. aureus*. Hasil ini menegaskan bahwa suplementasi zinc dan vitamin E berpotensi menjadi strategi suportif yang efektif dalam mengurangi stres oksidatif, memodulasi peradangan, dan memperbaiki prognosis sepsis akibat infeksi *Staphylococcus aureus*.

Kata kunci: *antioksidan, sepsis, Staphylococcus aureus, Vitamin E, Zinc*

PENDAHULUAN

Sepsis ditandai dengan respons imun yang tidak teratur terhadap infeksi, yang menyebabkan disfungsi organ dan peningkatan angka kematian. Salah satu aspek kritis dalam patogenesisnya adalah produksi reactive oxygen species (ROS) yang berlebihan, yang berkontribusi pada kerusakan sel dan inflamasi. Penelitian menunjukkan bahwa selama sepsis, sel-sel imun seperti monosit dan makrofag menjadi aktif, yang menyebabkan pelepasan sitokin pro-inflamasi dan ROS, memperburuk cedera jaringan dan disfungsi organ.¹

Ketidakeimbangan antara produksi ROS dan pertahanan antioksidan sangat penting, karena stres oksidatif tidak hanya merusak komponen seluler, tetapi juga memengaruhi jalur sinyal yang mengatur inflamasi.^{2,3} Sepsis masih menjadi masalah kesehatan global yang serius, dengan sekitar 48,9 juta kasus dan 11 juta kematian dilaporkan oleh Organisasi Kesehatan Dunia pada tahun 2017, yang menyumbang sekitar 20% dari total kematian global.⁴ Kondisi ini sangat umum di Indonesia, di mana penelitian menunjukkan tingkat kematian yang tinggi, sekitar 61% pada pasien dengan sepsis berat dan syok septik di unit perawatan intensif.⁵

Faktor-faktor yang berkontribusi pada statistik yang mengkhawatirkan ini termasuk peningkatan pembentukan ROS dan respons antioksidan yang menurun, yang memperburuk respons inflamasi yang terkait dengan sepsis.⁶ Insiden sepsis di Indonesia tetap sangat tinggi, dengan laporan menunjukkan angka mencapai 30,29% di berbagai

fasilitas kesehatan.⁷ Tingkat kematian yang terkait dengan sepsis bervariasi secara signifikan, berkisar antara 11,56% hingga 54%, tergantung pada populasi yang diteliti dan fasilitas kesehatan yang terlibat.⁶ Sebuah studi retrospektif di Rumah Sakit Abdul Wahab Sjahrane pada periode 2018 hingga 2020 mendokumentasikan 312 kasus sepsis, termasuk 69 kasus pada anak-anak, yang menyoroti dampak kritis kondisi ini pada populasi pediatrik.⁸

Sepsis diakui sebagai salah satu penyebab utama kematian pada anak-anak, dengan penelitian menunjukkan bahwa sepsis menyumbang porsi besar kematian dalam demografi ini.⁹ Secara khusus, tingkat kematian pada pasien anak dengan sepsis dapat mencapai hingga 76,1% di beberapa fasilitas kesehatan.¹⁰ Situasi ini diperburuk oleh ketimpangan regional dalam kualitas dan akses layanan kesehatan, terutama di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah seperti Indonesia, di mana beban sepsis secara tidak proporsional lebih tinggi.¹¹

Selain itu, interaksi antara respons pro-inflamasi dan anti-inflamasi memperumit manajemen klinis sepsis, yang menyoroti perlunya strategi terapeutik yang menargetkan stres oksidatif dan memulihkan keseimbangan redoks. Beban sepsis diperparah oleh infeksi umum seperti infeksi saluran pernapasan bawah, yang dikaitkan dengan peningkatan angka kematian di wilayah ini. Meskipun telah ada kemajuan dalam manajemen sepsis, tingkat kematian tetap sangat tinggi.¹²

Sepsis disebabkan oleh patogen bakteri, dengan kontribusi signifikan dari bakteri Gram-negatif dan Gram-positif.

Bakteri Gram-negatif menyumbang porsi besar kasus sepsis dengan kultur darah positif, di mana *Escherichia coli* dan spesies *Klebsiella* menjadi yang paling umum ditemukan.¹³ Sebaliknya, bakteri Gram-positif, khususnya *S. aureus*, juga memainkan peran penting, dengan strain yang resisten terhadap metisilin menjadi ancaman serius karena terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi.¹⁴ Munculnya resistensi antimikroba memperburuk keparahan sepsis, yang menyebabkan peningkatan angka kematian dan menyulitkan opsi pengobatan.

Bukti menunjukkan bahwa resistensi antimikroba berhubungan dengan sejumlah besar kematian secara global, yang menyoroti dampak kritisnya terhadap hasil sepsis.¹⁵ Manajemen sepsis yang efektif memerlukan pemahaman menyeluruh tentang etiologi bakteri dan pola resistensi patogen ini untuk mengarahkan strategi terapeutik yang tepat.¹⁶

Pneumonia yang disebabkan oleh *S. aureus* menunjukkan tingkat kematian yang jauh lebih tinggi (hingga 41%) dibandingkan dengan *Streptococcus pneumoniae* (sekitar 13%).¹⁷ Perbedaan ini disebabkan oleh respons inflamasi yang lebih agresif yang dipicu oleh *S. aureus*, yang ditandai dengan pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6.¹⁸ Meskipun sitokin ini penting dalam melawan infeksi, jika tidak teratur dengan baik, mereka dapat menyebabkan kerusakan jaringan.¹⁹

Sebaliknya, *Streptococcus pneumoniae*, meskipun merupakan penyebab umum pneumonia, cenderung memicu respons inflamasi yang lebih ringan, yang berkontribusi pada tingkat kematian yang lebih rendah.²⁰ Mekanisme patofisiologis yang mendasari respons ini menyoroti peran penting sitokin dalam hasil pneumonia, menekankan perlunya strategi terapeutik yang ditargetkan untuk mengurangi kerusakan inflamasi yang terkait dengan infeksi *S. aureus*.²⁰

Zinc memainkan peran penting sebagai antioksidan dan modulator imun dalam konteks sepsis, terutama yang disebabkan oleh infeksi bakteri *S. aureus*. Sebagai kofaktor untuk enzim antioksidan utama seperti superoxide dismutase (SOD), zinc membantu mengurangi stres oksidatif dengan menetralkan radikal bebas (ROS) yang diproduksi berlebihan selama sepsis dan menyebabkan kerusakan sel serta jaringan.²¹

Aksi antioksidan ini melindungi sel imun, seperti makrofag dan neutrofil, dari kerusakan oksidatif, sehingga memungkinkan mereka berfungsi lebih efektif dalam mengendalikan infeksi.²² Zinc juga mengatur respons inflamasi dengan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , yang biasanya meningkat dalam sepsis dan memperburuk peradangan sistemik.²³ Selain itu, zinc berperan dalam menjaga integritas penghalang epitel dan endotel, mencegah kerusakan penghalang ini yang dapat menyebabkan translokasi bakteri dan memperburuk kondisi sepsis. Sifat antimikroba zinc juga berkontribusi pada efektivitasnya dengan menghambat pertumbuhan *S. aureus* melalui gangguan metabolisme bakteri dan stabilitas membran.

Defisiensi zinc, yang melemahkan fungsi imun dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, dikaitkan dengan hasil yang buruk dalam kasus sepsis, menekankan pentingnya kadar zinc yang cukup untuk mengurangi keparahan dan komplikasi sepsis. Dengan mendukung fungsi imun, mengurangi stres oksidatif, dan memberikan efek antimikroba, zinc menjadi terapi tambahan yang menjanjikan dalam penanganan sepsis akibat *S. aureus*, meskipun penelitian klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan penggunaannya terapeutiknya dalam konteks ini.²⁴

Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zinc memperburuk inflamasi dan stres oksidatif, yang mengarah pada peningkatan angka kematian pada

kondisi sepsis.²⁵ Zinc sangat penting bagi fungsi sistem imun, memengaruhi produksi sitokin dan fagositosis, yang sering terganggu pada kondisi defisiensi zinc.²⁶ Suplementasi zinc terbukti mengurangi penanda stres oksidatif seperti malondialdehyde (MDA) dan matrix metalloproteinase-8 (MMP-8), sehingga meningkatkan hasil klinis pada pasien sepsis.²⁶

Selain itu, kemampuan zinc untuk menghambat jalur NF- κ B membantu mengurangi respons inflamasi, yang menunjukkan potensinya sebagai terapi dalam pengelolaan sepsis. Secara keseluruhan, menjaga kadar zinc yang cukup sangat penting untuk meningkatkan pertahanan antioksidan dan meningkatkan angka kelangsungan hidup pada pasien sepsis.²⁷

Selain Zinc, Vitamin E memiliki peran penting sebagai antioksidan dalam menangani sepsis akibat infeksi bakteri *S. aureus*. Sebagai antioksidan yang larut dalam lemak, vitamin E membantu melindungi membran sel dari kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas, terutama reaksi oksidatif yang meningkat tajam selama sepsis.²⁵

Dalam kondisi sepsis, produksi berlebihan radikal bebas dan reaksi oksidatif dapat merusak berbagai komponen sel, yang memperburuk kerusakan jaringan dan memperparah inflamasi sistemik. Vitamin E, khususnya dalam bentuk alfa-tokoferol, berfungsi sebagai pemutus rantai radikal bebas dengan menetralkan peroksidasi lipid, sehingga membantu mengurangi kerusakan oksidatif pada membran sel dan komponen-komponen penting lainnya.

Selain itu, vitamin E berperan dalam memperbaiki fungsi kekebalan tubuh dengan meningkatkan respons imun seluler, sehingga memperkuat kemampuan tubuh untuk melawan infeksi bakteri seperti *S. aureus*. Dalam konteks sepsis, vitamin E juga diketahui mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang biasanya meningkat dan memicu

kerusakan lebih lanjut pada jaringan selama proses inflamasi sistemik.²¹

Oleh karena itu, suplementasi vitamin E dapat membantu mengurangi peradangan dan meningkatkan daya tahan tubuh terhadap stres oksidatif selama sepsis.²¹ Namun, meskipun berbagai studi menunjukkan potensi antioksidan dari vitamin E dan zinc, masih terdapat keterbatasan dalam literatur yang secara spesifik membahas mekanisme dan efektivitas keduanya dalam konteks sepsis yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus*. Saat ini, belum banyak kajian sistematis yang secara komprehensif merangkum dan membandingkan temuan-temuan terkait peranan zinc dan vitamin E sebagai antioksidan dalam mendukung pengelolaan sepsis akibat infeksi bakteri tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi peran zinc dan vitamin E sebagai antioksidan dalam mendukung manajemen sepsis akibat infeksi *S. aureus* melalui tinjauan sistematis terhadap literatur yang tersedia, guna mengisi kekosongan kajian terpadu mengenai kontribusi kedua mikronutrien ini dalam konteks tersebut.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *Systematic Literature Review* (SLR) dengan mengikuti pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Desain ini dipilih untuk memberikan tinjauan yang komprehensif dan sistematis terhadap literatur yang ada mengenai peranan zinc dan vitamin E sebagai antioksidan terhadap sepsis akibat infeksi bakteri. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur mencakup: "zinc," "vitamin E," "antioxidants," "sepsis," "*S. aureus*," dan "systematic review." Kata kunci ini dikombinasikan menggunakan operator Boolean (AND, OR) untuk mendapatkan hasil yang relevan dari berbagai basis data, seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar.

Penggunaan kata kunci "systematic review" dimaksudkan untuk menyaring literatur yang telah melalui proses telaah sistematis sebelumnya, namun tetap diutamakan hasil penelitian primer yang relevan agar temuan yang ditinjau bersifat langsung dan lebih aplikatif.

Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini dilakukan dalam empat tahap utama sesuai dengan alur PRISMA, yaitu:

Identification: tahap ini melibatkan pencarian literatur yang relevan melalui database elektronik seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan zinc, vitamin E, antioksidan, dan sepsis akibat infeksi bakteri. Literatur yang diidentifikasi termasuk artikel penelitian, tinjauan, dan meta-analisis yang diterbitkan dalam rentang waktu tertentu.

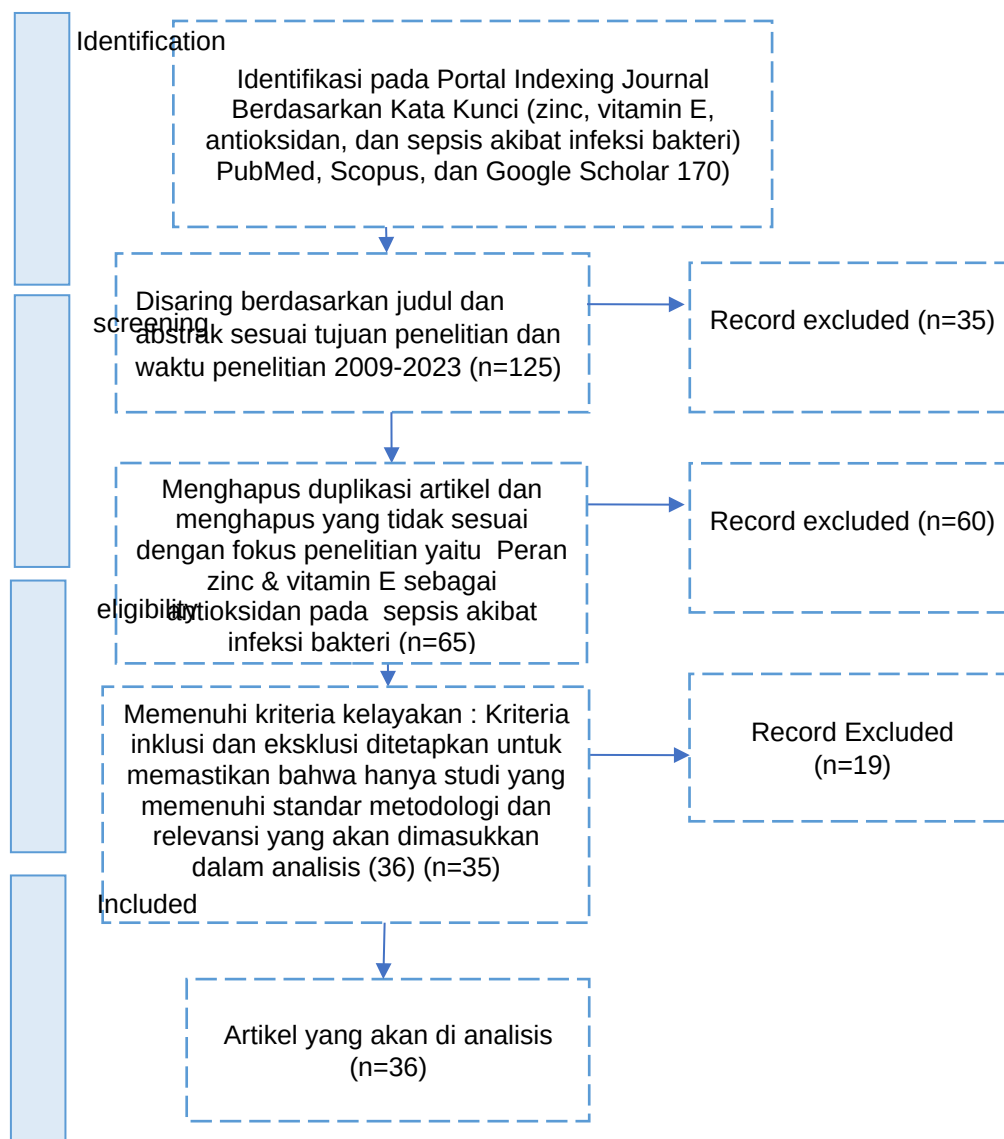
Screening: Setelah literatur diidentifikasi, tahap selanjutnya adalah melakukan penyaringan awal berdasarkan judul dan abstrak untuk menentukan relevansi artikel dengan fokus penelitian. Artikel yang tidak sesuai kriteria, seperti yang tidak membahas zinc atau vitamin E dalam konteks sepsis, akan dihapus dari daftar. Artikel yang dipilih untuk tinjauan sistematis harus diterbitkan antara 2009 hingga 2023 untuk memastikan relevansi dengan kondisi terkini. Studi yang dimasukkan menggunakan desain penelitian yang kuat, seperti randomized controlled trials, cohort studies, atau

systematic reviews, dan berfokus pada topik intervensi zinc dan vitamin E dalam peradangan atau sepsis, baik pada neonatus maupun populasi lainnya. Artikel yang mencantumkan data populasi, metode intervensi, hasil yang diukur, dan kesimpulan yang jelas, serta yang tersedia dalam bahasa Inggris atau Indonesia, akan dipertimbangkan.

Sebaliknya, artikel yang diterbitkan sebelum 2009 atau di luar rentang waktu yang ditentukan akan dikecualikan. Studi dengan metodologi lemah, seperti laporan kasus atau editorial, yang tidak mendukung kesimpulan berbasis bukti, serta artikel yang tidak menyediakan akses penuh ke teks lengkap juga akan diabaikan. Penelitian yang tidak relevan dengan fokus utama, seperti intervensi pada populasi non-manusia atau kondisi medis yang tidak terkait, akan dikeluarkan dari analisis.

Analisis Data

Tahap terakhir dari penelitian ini adalah analisis data, yang dilakukan dengan pendekatan kualitatif. Data yang dikumpulkan dari artikel yang terpilih akan dianalisis untuk mengidentifikasi tema-tema utama, pola, dan hubungan antara zinc serta vitamin E sebagai antioksidan dan pengaruhnya terhadap sepsis akibat infeksi bakteri. Hasil analisis akan disajikan dalam bentuk narasi deskriptif yang mengintegrasikan temuan dari berbagai studi untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam tentang peranan kedua senyawa tersebut dalam konteks sepsis.



Gambar 1. Prosedur Penelitian PRISMA

HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Tahun Penelitian

Tahun	Kode Penelitian	n	Persentase (%)
2010	24	1	2,78
2012	34, 51, 56	3	8,33
2013	26, 38, 42, 50, 32, 53	6	16,67
2014	29, 35, 46	3	8,33
2015	36, 28, 27	3	8,33
2016	31, 44, 52, 59	4	11,11
2017	30, 33, 37, 48, 45	5	13,89
2020	47, 55	2	5,56
2021	40, 41, 58	3	8,33
2022	57, 54	2	5,56
2023	21, 39, 43, 49	4	11,11

Tabel 1 menunjukkan distribusi frekuensi penelitian berdasarkan tahun menunjukkan variasi yang cukup signifikan dalam jumlah studi yang diterbitkan. Tahun dengan jumlah penelitian terbanyak adalah 2013 dengan enam penelitian (16,67%), yang menunjukkan adanya peningkatan perhatian terhadap topik tersebut pada periode tersebut. Diikuti oleh tahun 2017 dengan lima penelitian (13,89%), yang juga menunjukkan perhatian yang cukup besar terhadap topik tersebut. Sementara itu, tahun 2016 dan 2023 masing-masing memiliki empat penelitian (11,11%), yang juga mencerminkan minat yang cukup tinggi pada tahun tersebut.

Tahun dengan jumlah penelitian yang lebih sedikit adalah 2020, 2022, dan 2010, masing-masing dengan dua penelitian (5,56%). Hal ini menunjukkan bahwa pada tahun-tahun tersebut, minat

terhadap topik yang diteliti relatif lebih rendah dibandingkan dengan tahun-tahun lainnya. Tahun 2021 memiliki tiga penelitian (8,33%), menunjukkan adanya penurunan sedikit dibandingkan tahun 2013 dan 2017.

Tahun 2014, 2015, dan 2012 masing-masing memiliki tiga penelitian (8,33%), menunjukkan minat yang konsisten meskipun tidak sebanyak tahun-tahun dengan jumlah penelitian lebih tinggi. Secara keseluruhan, meskipun terdapat fluktuasi dalam jumlah studi yang diterbitkan, penurunan yang signifikan hanya terjadi pada tahun-tahun terakhir, khususnya setelah tahun 2017. Pola ini menunjukkan adanya fluktuasi dalam jumlah penelitian terkait di setiap tahun, yang mungkin dipengaruhi oleh tren penelitian atau fokus kebijakan dan pendanaan penelitian pada waktu tertentu.²⁵

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Artikel Berdasarkan Metode Penelitian

Metode Penelitian	Kode Penelitian	n	Persentase (%)
Eksperimental	28, 33, 29, 24, 46, 36, 43, 48, 52, 53	10	27,78
Model Hewan	21, 26, 27, 41, 31, 34, 32, 45, 54	9	25,00
Studi Eksperimental Kombinasi	40, 50, 56, 57, 55	5	13,89
Tinjauan Literatur	44, 47, 58, 59	4	11,11
Studi Observasional Prospektif	35, 37, 42	3	8,33
Studi In Vitro	39, 30, 49	3	8,33
Uji Klinis Teracak (RCT)	38	1	2,78
Studi Nested Case-Control	51	1	2,78

Tabel 2 menunjukkan distribusi frekuensi artikel berdasarkan metode penelitian menunjukkan bahwa metode eksperimental (27,78%) dan model hewan (25%) merupakan yang paling dominan dari total penelitian. Dalam konteks ini, metode eksperimental merujuk pada studi yang secara langsung mengintervensi variabel tertentu—seperti pemberian zinc dan vitamin E—pada subjek uji, baik melalui desain acak maupun kelompok kontrol, untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap parameter biologis terkait sepsis. Berbeda dengan model hewan dan studi in vitro yang juga bersifat eksperimental, kategori "eksperimental"

dalam data ini lebih mengacu pada studi dengan pendekatan sistematis pada manusia atau model tertentu dalam pengaturan laboratorium yang ketat, bukan semata-mata penggunaan hewan atau kultur sel.

Model hewan dipilih karena memungkinkan simulasi proses biologis kompleks sepsis secara menyeluruh dalam organisme hidup, memberikan pemahaman utuh terhadap respons imun dan patofisiologi penyakit. Studi in vitro (8,33%) memberikan wawasan mendalam pada tingkat seluler atau molekuler, memperjelas mekanisme spesifik dari intervensi atau jalur biologis tertentu.

Metode studi eksperimental kombinasi (13,89%) menunjukkan integrasi pendekatan intervensional dengan observasi, memperkaya interpretasi hasil. Tinjauan literatur (11,11%) memberikan konteks teoretis dan memperkuat dasar konseptual studi-studi eksperimental. Sementara itu, studi observasional prospektif (8,33%) dan studi in vitro (8,33%) masing-masing berkontribusi dengan mengamati fenomena secara alami atau melalui uji laboratorium spesifik.

Adapun uji klinis teracak (RCT) dan studi nested case-control masing-masing hanya menyumbang 2,78%, namun tetap memiliki nilai penting dalam validasi temuan dan eksplorasi faktor risiko terkait sepsis. Dominasi metode eksperimental dan model hewan mencerminkan fokus penelitian terhadap pemahaman mekanisme patofisiologis serta efektivitas intervensi, yang esensial dalam pengembangan strategi terapi klinis untuk sepsis.

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Artikel Berdasarkan Jenis Sampel Penelitian

Jenis Sampel	Kode Penelitian	n	Persentase (%)
Model Hewan	26, 24, 27, 33, 36, 34, 48, 44, 45, 46 32, 50	12	32,35
Pasien Sepsis	41, 37, 43, 38, 42, 53	6	14,71
Campuran/Subjek Beragam	39, 40, 29, 35, 31	5	14,71
Manusia Dewasa	47, 59	2	5,88
Wistar Rats	52, 56, 57	3	8,82
Lainnya	49, 55, 58	3	8,82
Sel atau Kultur In Vitro	28, 30	2	5,88
Pasien dengan Kondisi Spesifik	21, 51, 54	3	8,82

Tabel 3 menunjukkan distribusi frekuensi berdasarkan jenis sampel menunjukkan bahwa kategori "Model Hewan" mendominasi dengan 11 studi, yang setara dengan 32,35% dari keseluruhan studi yang dianalisis. Ini menegaskan bahwa penelitian di bidang ini sangat bergantung pada model hewan untuk menguji hipotesis biologis dan memahami mekanisme penyakit secara sistemik.

Kelompok "Campuran/Subjek Beragam" dan "Pasien Sepsis" masing-masing menyumbang 14,71%, dengan 5 studi di tiap kategori. Studi dalam kategori "Campuran" melibatkan berbagai jenis subjek sehingga memberikan hasil yang lebih umum dan relevan secara klinis, sementara studi "Pasien Sepsis" memperlihatkan fokus penting pada kondisi kritis yang relevan dengan praktik medis nyata.

Kategori lain seperti "Wistar Rats," "Lainnya," dan "Pasien dengan Kondisi Spesifik" masing-masing berkontribusi sebesar 8,82% dari total studi. "Wistar Rats" digunakan untuk memperdalam pemahaman pada model hewan spesifik, sedangkan "Lainnya" mencakup desain penelitian yang tidak dapat diklasifikasikan dengan ketat ke dalam kategori tertentu.

Kemudian, "Manusia Dewasa" dan "Sel atau Kultur In Vitro" masing-masing menyumbang 5,88%, menunjukkan bahwa sebagian kecil penelitian mengadopsi pendekatan berbasis populasi manusia langsung atau teknik kultur sel untuk eksplorasi mendalam pada tingkat molekuler.

Secara keseluruhan, variasi jenis sampel ini menggambarkan upaya penelitian yang komprehensif, mengombinasikan pendekatan in vivo, in vitro, serta penelitian langsung pada

pasien untuk memperluas pemahaman tentang mekanisme penyakit dan potensi intervensi terapeutik.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Artikel Berdasarkan Biomarker yang Digunakan

Biomarker	Kode Nomor Penelitian	n	Persentase (%)
Sitokin Inflamatori (IL-6, IL-8, TNF- α)	28, 39, 40, 26, 24, 48, 43, 44,	1	36,11
	45, 32, 50, 54, 55	3	
Penanda Stres Oksidatif (MDA, SOD, GPx)	28, 52, 56, 57, 55, 53	6	16,67
Serum Zinc dan Transporternya	24, 27, 41, 48, 37	5	13,89
CRP (C-Reactive Protein)	39, 40, 42, 54	4	11,11
Biomarker Spesifik Organ (Enzim Hati, Marker Jantung)	24, 48, 52, 53	4	11,11
Penanda Mortalitas/Survival Rate	21, 33, 35, 37	4	11,11
Fungsi Imun (Calprotectin, LBP, ICAM-1)	26, 43, 24	3	8,33
Penanda Klinis Lain (Albumin, Laktat)	48, 51, 54	3	8,33

Dalam analisis biomarker pada tabel 4 menunjukkan sitokin inflamatori seperti IL-6, IL-8, dan TNF- α mendominasi dengan 36,11% dari total penelitian, teridentifikasi dalam 13 studi. Penanda stres oksidatif, termasuk MDA, SOD, dan GPx, mencakup 16,67% dengan 6 penelitian, sementara serum zinc dan transporternya berkontribusi 13,89% dengan 5 penelitian. CRP (C-Reactive Protein) ditemukan dalam 4

studi, mencakup 11,11%, dan fungsi imun yang diukur dengan calprotectin, LBP, dan ICAM-1 terdiri dari 8,33% dalam 3 penelitian. Selain itu, biomarker spesifik organ dan penanda mortalitas/survival rate masing-masing memiliki 11,11% dari total penelitian, sedangkan penanda klinis lain seperti albumin dan laktat berkontribusi 8,33% dengan 3 penelitian.

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Artikel Berdasarkan Zat yang Digunakan dalam Penelitian

Zat	Kode Nomor Penelitian	n	Persentase (%)
Zinc	28, 21, 39, 40, 33, 29, 35, 26, 24, 27,	20	55,56
	41, 48, 30, 37, 43, 48, 44, 42, 45, 32		
Vitamin E (α -Tocopherol)	38, 52, 56, 54, 57, 55, 53	7	19,44
Zinc & Selenium	28, 56	2	5,56
Vitamin E & Vitamin C	57, 54	2	5,56
Multivitamin dan Mineral (Zinc, vit E, dll)	58, 59	2	5,56
Vitamin E & Vitamin A	59	1	2,78
Vitamin E & Omega-3 Fatty Acids	58	1	2,78
Zinc & Titanium Dioxide Nanocomposite	49	1	2,78

Tabel 5 menunjukkan analisis terhadap jenis zat yang diteliti dalam penelitian ini menunjukkan bahwa Zinc merupakan komponen yang paling banyak digunakan, dengan total 20 studi atau 55,56% dari keseluruhan 36 studi yang dianalisis. Hal ini menandakan pentingnya Zinc dalam konteks kesehatan dan penelitian ilmiah,

terutama mengingat peranannya yang vital dalam berbagai proses biokimia dan fisiologis. Selanjutnya, Vitamin E (α -Tocopherol) juga mendapatkan perhatian yang signifikan dengan 7 studi atau 19,44%, menunjukkan bahwa zat ini dipandang sebagai suplemen penting yang memiliki potensi manfaat kesehatan. Sementara itu, kombinasi

Zinc dan Selenium, serta Vitamin E dengan Vitamin C, masing-masing hanya melibatkan 2 studi, yang menunjukkan bahwa meskipun kombinasi ini ada, penelitian mengenai mereka relatif kurang dibandingkan dengan Zinc dan Vitamin E. Selain itu, beberapa kombinasi lain, seperti Vitamin E dan Vitamin A, serta Vitamin E dan Omega-3 Fatty Acids, memiliki

kontribusi yang lebih kecil, dengan hanya 1 studi masing-masing. Secara keseluruhan, data ini mencerminkan fokus yang kuat pada Zinc dan Vitamin E dalam penelitian multivitamin dan mineral, mencerminkan minat yang berkembang dalam memahami efek sinergis dari berbagai zat gizi terhadap kesehatan.

Tabel 6. Peran Zinc sebagai Antioksidan terhadap Sepsis

Peran Zinc Sebagai Antioksidan Terhadap Sepsis	Kode Nomor Penelitian	Nama & Tahun
Meningkatkan fungsi mitokondria, mengurangi stres oksidatif, dan peradangan	28, 29, 30, 31, 32, 21	K. Mertens et al, 2015 ²⁸ . Prasad, 2014 ²⁹ ; Magdalena Jarosz et al, 2017 ³⁰ ; Samir Abd El Monem Bashandy et al, 2016 ³¹ ; Kalavakunda Vijayaraghavan et al, 2013 ³² , Briassoulis ²¹
Mengurangi aktivasi NF-κB dan peradangan	26, 24, 26, 30	Shengying Bao et al, 2010 ²⁶ ; Daren L. Knoell et al, 2010 ²⁴ ; Ming Jie Liu et al, 2013 ²⁶ ; Magdalena Jarosz et al, 2017 ³⁰
Meningkatkan pembersihan bakteri dan kelangsungan hidup melalui modifikasi imun	33, 24, 27, 34	Hammad A Ganatra et al, 2016 ³³ ; Daren L. Knoell et al, 2010 ²⁴ ; Inga Wessels et al, 2015 ²⁷ ; Jeffrey E. Nowak et al, 2012 ³⁴
Mengurangi peradangan dan memperbaiki fungsi organ	35, 36, 37, 38	Siarhei Slinko et al, 2014 ³⁵ ; Janine Hoeger et al, 2015 ³⁶ ; Janine Hoeger et al, 2017 ³⁷ , Wilson (2013) ³⁸
Mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan hasil klinis pada neonatus	39, 40, 41, 42	Jie Guo et al, 2023 ³⁹ Shoib S. Siddiqui et al, 2021 ⁴⁰ ; Yuhei Irie et al, 2021 ⁴¹ ; Heloisa Amaral Gaspar et al, 2013 ⁴²
Memodulasi ekspresi gen inflamasi dan menurunkan respon imun yang berlebihan	43, 44, 45	Qin Zhao et al, 2023 ⁴³ ; Kristen T. Crowell et al, 2016 ⁴⁴ ; Kristen T. Crowell et al, 2017 ⁴⁵
Mengurangi kerusakan organ melalui regulasi stres oksidatif	46, 47	Ming Jie Liu et al, 2014 ⁴⁶ ; Ghaidafeh Akbari, 2020 ⁴⁷
Mengurangi efek defisiensi zinc pada inflamasi dan memperbaiki hasil klinis	48, 49	Matthew N. Alder et al, 2017 ⁴⁸ ; Mary Sheloni Missier et al, 2023 ⁴⁹

Pada tabel 6, zinc berperan penting sebagai antioksidan dalam konteks sepsis, dengan berbagai penelitian menunjukkan manfaatnya. Selain itu, zinc juga terbukti mengurangi aktivasi NF-κB dan peradangan, serta meningkatkan pembersihan bakteri dan kelangsungan hidup melalui modifikasi sistem imun. Dalam konteks perbaikan organ, zinc dapat mengurangi peradangan dan memperbaiki fungsi organ. Pada neonatus, zinc berfungsi

mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan hasil klinis. Penelitian juga menunjukkan bahwa zinc dapat memodulasi ekspresi gen inflamasi, menurunkan respon imun yang berlebihan, serta mengurangi kerusakan organ melalui regulasi stres oksidatif. Selain itu, zinc berperan dalam mengurangi efek defisiensi zinc pada inflamasi dan memperbaiki hasil klinis.

Tabel 7. Peranan Vitamin E Terhadap Sepsis

Peran vitamin E Sebagai Antioksidan Terhadap Sepsis	Kode No. Penelitian	Nama dan Tahun
Antioksidan dan Perlindungan Sel: Mencegah peroksidasi lipid, meningkatkan kadar antioksidan (glutathione, SOD).	50, 51, 52, 53	Harrera (2013) ⁵⁰ , Mustafa Atli et al. (2011) ⁵¹ , Feki (2016) ⁵² , Janka (2013) ⁵³
Anti-inflamasi: Mengurangi biomarker inflamasi seperti TNF- α , IL-6.	52, 54, 55	Feki (2016) ⁵² , Kumar (2022) ⁵⁴ , Samadi (2020) ⁵⁵
Melindungi Organ Vital: Melindungi paru, hati, dan organ lain dari kerusakan akibat inflamasi.	56, 54, 53	M.Rocha (2012) ⁵⁶ , Kumar (2022) ⁵⁴ , Janka (2013) ⁵³
Efek Imunomodulasi: Meningkatkan respons imun dan mengurangi inflamasi berlebihan.	57, 58, 59	Wahab Adekunle Oyeyemi (2022) ⁵⁷ , Hira Shakoor (2021) ⁵⁸ , Kristine Koekkoek (2016) ⁵⁹

Pada tabel 7, vitamin E memainkan peran penting sebagai antioksidan dalam pengelolaan sepsis, dengan beberapa penelitian menunjukkan manfaatnya. Vitamin E berfungsi sebagai antioksidan dan pelindung sel dengan mencegah peroksidasi lipid dan meningkatkan kadar antioksidan seperti glutathione dan SOD. Selain itu, vitamin E memiliki efek anti-inflamasi dengan mengurangi biomarker inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Penelitian juga menunjukkan bahwa vitamin E melindungi organ vital, termasuk paru-paru dan hati, dari kerusakan akibat inflamasi. Selain itu, vitamin E berperan dalam imunomodulasi, meningkatkan respons imun dan mengurangi inflamasi berlebihan, sehingga berkontribusi pada pemulihan yang lebih baik pada pasien sepsis.

PEMBAHASAN

Peran Zinc Sebagai Antioksidan Terhadap Sepsis

Zinc berperan penting sebagai antioksidan dalam konteks sepsis, terutama dengan meningkatkan fungsi mitokondria, mengurangi stres oksidatif, dan memodulasi peradangan. Pemberian zinc telah terbukti meningkatkan fungsi mitokondria, yang sangat penting untuk produksi energi dan metabolisme seluler selama sepsis. Hal ini menjadi sangat relevan karena disfungsi mitokondria merupakan ciri khas sepsis dan berkontribusi terhadap kegagalan organ.¹ Selain itu, suplementasi zinc telah dikaitkan

dengan pengurangan penanda stres oksidatif, seperti malondialdehyde (MDA), dan tingkat matrix metalloproteinase-8 (MMP-8), yang menunjukkan kerusakan seluler dan peradangan.²⁹ Pengurangan stres oksidatif ini sangat penting untuk menjaga integritas dan fungsi seluler selama episode sepsis.

Selanjutnya, kemampuan zinc dalam memodulasi respons peradangan sudah terdokumentasi dengan baik. Zinc terbukti menghambat aktivasi faktor transkripsi kappa-light-chain-enhancer dari sel B yang diaktifkan (NF- κ B), yang merupakan pengatur utama respons peradangan.²⁵ Dengan mengurangi aktivasi NF- κ B, suplementasi zinc dapat menurunkan kadar sitokin pro-inflamasi, sehingga mengurangi rangkaian peradangan yang sering memperburuk kondisi sepsis (Mertens et al., 2015). Modulasinya terhadap peradangan tidak hanya membantu meningkatkan hasil klinis tetapi juga memperbaiki fungsi organ yang sering terganggu selama sepsis.¹⁵

Selain sifat antioksidannya, zinc juga meningkatkan pembersihan bakteri dan kelangsungan hidup melalui modifikasi imun. Penelitian telah menunjukkan bahwa suplementasi zinc dapat memperbaiki respons imun, yang mengarah pada pembersihan bakteri yang lebih baik dalam model sepsis.²⁸ Hal ini sangat relevan pada populasi neonatus, di mana kekurangan zinc telah dikaitkan dengan peningkatan

kerentanan terhadap infeksi dan hasil klinis yang lebih buruk.⁴³ Dengan meningkatkan fungsi imun dan pembersihan bakteri, suplementasi zinc dapat berdampak signifikan terhadap tingkat kelangsungan hidup pada pasien sepsis, terutama pada populasi rentan seperti neonatus.³⁰

Lebih jauh lagi, peran zinc dalam mengurangi kerusakan organ selama sepsis ditekankan oleh efek regulasinya terhadap stres oksidatif dan peradangan. Kekurangan zinc telah dikaitkan dengan peningkatan peradangan dan kerusakan oksidatif, yang dapat menyebabkan disfungsi organ yang parah. Dengan mengembalikan kadar zinc, mungkin untuk mengurangi efek merugikan ini, sehingga meningkatkan hasil klinis secara keseluruhan.²⁴

Bukti menunjukkan bahwa menjaga kadar zinc yang memadai sangat penting untuk fungsi imun yang optimal dan pemulihan dari sepsis, menyoroti pentingnya suplementasi zinc dalam praktik klinis. Secara keseluruhan, zinc berfungsi sebagai antioksidan vital dalam manajemen sepsis dengan meningkatkan fungsi mitokondria, mengurangi stres oksidatif dan peradangan, meningkatkan respons imun, dan pada akhirnya memperbaiki hasil klinis. Perannya yang multifaset menekankan perlunya menangani kekurangan zinc pada pasien sepsis untuk mengoptimalkan pemulihan dan kelangsungan hidup.

Peran vitamin E Sebagai Antioksidan Terhadap Sepsis

Vitamin E berperan penting sebagai antioksidan dalam konteks sepsis, yaitu respons inflamasi sistemik yang parah yang sering ditandai oleh stres oksidatif dan disfungsi organ. Tindakan multifasetnya meliputi pencegahan peroksidasi lipid, modulasi respons inflamasi, perlindungan organ vital, dan peningkatan fungsi imun. Pertama, vitamin E dikenal karena kemampuannya untuk mencegah peroksidasi lipid, yang merupakan

kontributor signifikan terhadap kerusakan seluler selama sepsis. Ia bertindak sebagai antioksidan pemutus rantai, secara efektif menangkap spesies oksigen reaktif (ROS) dan dengan demikian melindungi membran sel dari kerusakan oksidatif.²⁹

Penelitian telah menunjukkan bahwa suplementasi vitamin E dapat mengurangi penanda stres oksidatif dan meningkatkan fungsi organ pada pasien sepsis, menyoroti perannya dalam melindungi terhadap peroksidasi lipid.⁶⁰ Secara khusus, kombinasi vitamin E dengan antioksidan lain, seperti vitamin C, telah terbukti meningkatkan kapasitas antioksidan secara keseluruhan, lebih lanjut mengurangi kerusakan oksidatif.

Selain sifat antioksidannya, vitamin E juga menunjukkan efek anti-inflamasi dengan mengurangi kadar sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang sering meningkat selama sepsis. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin E dapat menyebabkan penurunan signifikan pada biomarker inflamasi ini, sehingga berkontribusi pada respons imun yang lebih seimbang.²⁴ Efek imunomodulasi ini sangat penting dalam sepsis, di mana peradangan yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan lebih lanjut dan kegagalan organ. Lebih lanjut, vitamin E telah terbukti melindungi organ vital, termasuk paru-paru dan hati, dari efek merugikan peradangan yang terkait dengan sepsis.

Studi pada model hewan telah menunjukkan bahwa vitamin E dapat mengurangi kerusakan jaringan paru-paru yang diinduksi oleh sepsis, yang menunjukkan potensinya sebagai agen terapeutik dalam mengelola disfungsi organ. Efek perlindungan vitamin E pada sistem organ diatribusikan kepada kemampuannya untuk menstabilkan membran sel dan mengurangi stres oksidatif, yang sangat penting dalam menjaga integritas organ selama episode sepsis.⁶⁰

Terakhir, efek imunomodulasi vitamin E sangat penting dalam

meningkatkan respons imun selama sepsis. Dengan meningkatkan status antioksidan sel, vitamin E dapat meningkatkan fungsi sel imun, sehingga mendorong respons yang lebih efektif terhadap infeksi sambil sekaligus mengurangi risiko peradangan yang berlebihan. Tindakan ganda ini sangat penting dalam konteks sepsis, di mana keseimbangan antara respons imun yang memadai dan pencegahan kerusakan jaringan sangat krusial untuk hasil pasien. Kesimpulannya, vitamin E berfungsi sebagai antioksidan yang kuat dengan peran signifikan dalam melawan stres oksidatif, memodulasi peradangan, melindungi organ vital, dan meningkatkan fungsi imun dalam konteks sepsis. Tindakan multifasetnya menjadikannya komponen berharga dalam manajemen kondisi kritis ini.

Sepsis Akibat Infeksi *Staphylococcus aureus*

Berdasarkan analisis terhadap 36 artikel penelitian yang dikaji, tidak seluruh literatur secara eksplisit membahas sepsis yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Mayoritas studi berfokus pada kondisi sepsis secara umum tanpa menyebutkan secara spesifik etiologi bakteri penyebabnya, termasuk apakah disebabkan oleh *S. aureus*, bakteri gram negatif, atau patogen lainnya. Hanya sebagian kecil studi yang menyebutkan keterlibatan *S. aureus*, baik dalam konteks model hewan yang diinokulasi dengan bakteri tersebut maupun dalam studi pasien yang diidentifikasi mengalami infeksi bakteri gram positif. Ketidakhadiran fokus eksklusif pada *S. aureus* ini mencerminkan bahwa arah penelitian lebih mengarah pada memahami respons imun, stres oksidatif, dan efektivitas intervensi nutrisi atau suplementasi seperti zinc dan vitamin E dalam konteks sepsis secara luas, bukan secara spesifik pada satu agen penyebab. Hal ini penting untuk dicatat dalam penarikan kesimpulan, sebab keberagaman agen penyebab sepsis dapat memengaruhi

jalur patofisiologi serta efektivitas terapi yang diteliti.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis terhadap 36 artikel penelitian, zinc dan vitamin E masing-masing menunjukkan peran signifikan sebagai antioksidan dalam pengelolaan sepsis, terutama yang disebabkan oleh infeksi *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Zinc berfungsi untuk mengurangi stres oksidatif, memodulasi peradangan, serta meningkatkan fungsi mitokondria dan respons imun, yang semuanya berkontribusi pada peningkatan kelangsungan hidup pasien sepsis. Penurunan penanda stres oksidatif dan peradangan, seperti IL-6 dan TNF- α , serta perbaikan fungsi organ, menjadi bukti penting bahwa suplementasi zinc dapat memperbaiki hasil klinis pada pasien sepsis, baik pada model hewan maupun manusia dewasa. Vitamin E juga memiliki peran penting dalam pengelolaan sepsis, dengan mekanisme yang mencakup pencegahan peroksidasi lipid, perlindungan organ vital, dan modulasi respons inflamasi. Suplementasi vitamin E terbukti dapat mengurangi kerusakan oksidatif, menurunkan biomarker inflamasi, dan melindungi organ vital seperti paru-paru dan hati dari efek inflamasi yang merusak selama sepsis.

Ketika zinc dan vitamin E diberikan secara bersamaan, keduanya bekerja secara sinergis untuk mengurangi stres oksidatif dan peradangan, serta meningkatkan pembersihan bakteri, yang sangat penting dalam kondisi sepsis akibat *S. aureus*. Meskipun mayoritas penelitian yang dianalisis melibatkan model hewan dan pasien sepsis campuran, penting untuk dicatat bahwa keberagaman agen penyebab sepsis dapat memengaruhi jalur patofisiologi serta efektivitas terapi. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut pada populasi neonatus dan dalam konteks spesifik infeksi *S. aureus* diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas kombinasi zinc dan vitamin E

dalam memperbaiki kelangsungan hidup serta fungsi organ pada pasien sepsis. Studi jangka panjang dan penelitian klinis lebih luas sangat dibutuhkan untuk menentukan dosis optimal dan durasi pemberian terapi ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Paudel B, Ruiz N, Shah A, Zimmermann EM, Kamel AY. Tu1923 Severe Case Of Nutrition Deficiency Dermatoses Secondary To Roux-En-Y Gastric Bypass. *Gastroenterology*. 2023;164(6). doi:10.1016/s0016-5085(23)03682-x
2. Vives-Bauza C, Gonzalo R, Manfredi G, Garcia-Arumi E, Andreu AL. Enhanced ROS production and antioxidant defenses in cybrids harbouring mutations in mtDNA. *Neurosci Lett*. 2006;391(3). doi:10.1016/j.neulet.2005.08.049
3. Forni C, Facchiano F, Bartoli M, et al. Beneficial role of phytochemicals on oxidative stress and age-related diseases. *Biomed Res Int*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/8748253
4. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, Saito H, Pittet D. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: The 2018 World Health Organization Save Lives: Clean Your Hands campaign. *Crit Care*. 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2011-3
5. Cavaillon J, Singer M, Skirecki T. Sepsis therapies: learning from 30 years of failure of translational research to propose new leads. *EMBO Mol Med*. 2020;12(4). doi:10.15252/emmm.201810128
6. Yunanto A, Iskandar, Suhartono E. In-vitro effects of some antibiotic drugs on saliva thiocyanate and oxidation protein products levels on newborn at risk of sepsis. *Int J Pharm Clin Res*. 2016;8(1). doi:0975155-6
7. Salsabila K, Toha NMA, Rundjan L, et al. Early-onset neonatal sepsis and antibiotic use in Indonesia: a descriptive, cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2022;22(1). doi:10.1186/s12889-022-13343-1
8. Syukri Arisqan F. Analisis Faktor Risiko Sepsis Neonatorum di Indonesia. *J Med Utama*. 2021;02(02). doi:2715-9728
9. Sepsis: Kriteria Diagnosa Dan Tatalaksana. *J Implementa Husada*. 2021;2(3). doi:10.30596/jih.v2i3.11866
10. Dharma BDA, Mulyantari NK, Prabawa IPY. Analisis korelasi kadar serum prokalsitonin dengan jumlah leukosit pada penderita dengan kecurigaan sepsis di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(1). doi:10.15562/ism.v11i1.525
11. Irawan E, Medison I, Anggraini F, Mizarti D. Sepsis Et Causa Empiema Dekstra Et Causa Community Acquired Pneumonia Dengan Komorbid Diabetes Melitus. *J Kedokt Yars*. 2020;28(2). doi:10.33476/jky.v28i2.1418
12. Achmad C R. Sepsis Dan Syok Septik Pada Penderita Tumor Ganas Kepala dan Leher. *J THT-KL*. 2021;2(1):48-61. doi:2-12-0009-48-61
13. Pramana Okaniawan PE, Setyawati Sri Krisna Dewi IA. Diagnosis Dan Pendekatan Terapi Pasien Peritonitis. *Ganesha Med*. 2022;2(2). doi:10.23887/gm.v2i2.52053
14. Meiliana ML, Lestari YE. Pengaruh Pemberian Steroid Sebagai Terapi Adjuvan Terhadap Parameter Inflamasi Pasien Pneumonia Komunitas Berat Di Rumah Sakit "X" Kota Bandar Lampung. *J Med Malahayati*. 2024;7(4). doi:10.33024/jmm.v7i4.12853
15. Lubis B, Hasby AY, Putra AO, Yanni GN, Amelia P. Hubungan Neutrophil – Lymphocyte Ratio (NLR) Terhadap Mortalitas Pasien Sepsis di Unit Perawatan Intensif RSUP Haji Adam Malik Pada Tahun 2018. *Maj Anest Crit Care*. 2021;39(1). doi:10.55497/majanestcritcar.v39i1.213
16. Sadiyanto D, Sudadi, Wisudarti Cfr. Nilai Diagnostik Eosinopenia Pada Sepsis Di Icu Rsup Dr. Sardjito. *J Komplikasi Anestesi*. 2023;4(2). doi:10.22146/jka.v4i2.7291

17. Wu X, Gordon O, Jiang W, et al. Interaction between streptococcus pneumoniae and staphylococcus aureus generates OH radicals that rapidly kill staphylococcus aureus strains. *J Bacteriol.* 2021;201(21). doi:10.1128/JB.00474-19
18. Aguilera-Alonso D, Nieto SK, Montojo MFA, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia in Children After 13-Valent Pneumococcal Vaccination (2008–2018): Epidemiology, clinical characteristics and outcomes. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5). doi:10.1097/INF.0000000000003503
19. Lu M, Fu M, Zhang Y, Shen T, Xie H, Liu D. Septicaemia with deep venous thrombosis and necrotising pneumonia caused by acute community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in an infant with a three-year follow-up: a case report. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1). doi:10.1186/s12879-022-07166-z
20. Thuy DB, Campbell J, Thuy CT, et al. Colonization with staphylococcus aureus and klebsiella pneumoniae causes infections in a vietnamese intensive care unit. *Microb Genomics.* 2021;7(2). doi:10.1099/mgen.0.000514
21. Briassoulis G, Briassoulis P, Ilia S, Miliaraki M, Briassouli E. The Anti-Oxidative, Anti-Inflammatory, Anti-Apoptotic, and Anti-Necroptotic Role of Zinc in COVID-19 and Sepsis. *Antioxidants.* 2023;12(11). doi:10.3390/antiox12111942
22. Shahid S, Nisar MI, Jehan F, et al. Co-carriage of Staphylococcus aureus and Streptococcus pneumoniae among children younger than 2 years of age in a rural population in Pakistan. *Clin Epidemiol Glob Heal.* 2023;21. doi:10.1016/j.cegh.2023.101293
23. Wang SL, Wang JL, Sun SH, et al. Clinical Characteristics and Microbial Profiles of Paediatric Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia in China. *Jundishapur J Microbiol.* 2022;15(11). doi:10.5812/jjm-132894
24. Knoell DL, Liu MJ. Impact of zinc metabolism on innate immune function in the setting of sepsis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010;80(4-5). doi:10.1024/0300-9831/a000034
25. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients.* 2017;9(6). doi:10.3390/nu9060624
26. Liu MJ, Bao S, Gálvez-Peralta M, et al. ZIP8 Regulates Host Defense through Zinc-Mediated Inhibition of NF- κ B. *Cell Rep.* 2013;3(2). doi:10.1016/j.celrep.2013.01.009
27. Wessels I, Cousins RJ. Zinc dyshomeostasis during polymicrobial sepsis in mice involves zinc transporter Zip14 and can be overcome by zinc supplementation. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2015;309(9). doi:10.1152/ajpgi.00179.2015
28. Mertens K, Lowes DA, Webster NR, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *BJA Br J Anaesth.* 2015;114(6):990-999. doi:https://doi.org/10.1093/bja/aev073
29. Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front Nutr.* 2014;1. doi:10.3389/fnut.2014.00014
30. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology.* 2017;25(1):11-24. doi:doi.org/10.1007/s10787-017-0309-4
31. Bashandy SAEM, Omara EAA, Ebaid H, Amin MM, Soliman MS. Role of zinc as an antioxidant and anti-inflammatory to relieve cadmium oxidative stress induced testicular damage in rats. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2016;6(12):1056-1064. doi:https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.08.016
32. Kalavakunda Vijayaraghavan KV, Subramanian Iyyampillai SI, Subramanian SP. Antioxidant potential of zinc-flavonol complex studied in

- streptozotocin-diabetic rats. *CABI database*. 2013;2(1). doi:doi/full/10.5555/20133191851
33. Ganatra HA, Varisco BM, Harmon K, Lahni P, Opoka A, Wong HR. Zinc supplementation leads to immune modulation and improved survival in a juvenile model of murine sepsis. *Innate Immun*. 2017;23(1):67-76. doi:https://doi.org/10.1177/17534259166770
34. Nowak JE, Harmon K, Caldwell CC, Wong HR. Prophylactic zinc supplementation reduces bacterial load and improves survival in a murine model of sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(5):e323-e329. doi:10.1097/PCC.0b013e31824fbd90
35. Slinko S, Piraino G, Hake PW, et al. Combined zinc supplementation with proinsulin C-peptide treatment decreases the inflammatory response and mortality in murine polymicrobial sepsis. *Shock*. 2014;41(4):292-300. doi:DOI: 10.1097/SHK.000000000000127
36. Hoeger J, Simon TP, Doemming S, et al. Alterations in zinc binding capacity, free zinc levels and total serum zinc in a porcine model of sepsis. *Biometals*. 2015;28:693-700. doi:https://doi.org/10.1007/s10534-015-9858-4
37. Hoeger J, Simon TP, Beeker T, Marx G, Haase H, Schuerholz T. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients-A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176069. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176069
38. Wilson JX. Evaluation of Vitamin C for Adjuvant Sepsis Therapy. *Antioxidants Redox Signal*. 2013;19(17). doi:10.1089/ars.2013.5401
39. Guo J, Miao Y, Nie F, et al. Zn-Shik-PEG nanoparticles alleviate inflammation and multi-organ damage in sepsis. *J Nanobiotechnology*. 2023;21(1):448. doi:10.1186/s12951-023-02224-3
40. Siddiqui SS, Dhar C, Sundaramurthy V, et al. Sialoglycan recognition is a common connection linking acidosis, zinc, and HMGB1 in sepsis. *Proc Natl Acad Sci*. 2021;118(10):e2018090118. doi:https://doi.org/10.1073/pnas.2018090118
41. Irie Y, Hoshino K, Kawano Y, et al. Relationship between serum zinc level and sepsis-induced coagulopathy. *Int J Hematol*. 2021;115(2):1-9. doi:10.1007/s12185-021-03225-4
42. Gaspar HA, Barreto AC, Carvalho WB, Delgado AF. Zinc deficiency in systemic inflammatory response syndrome: cause or consequence? *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(6):654. doi:10.1097/PCC.0b013e318291811f
43. Zhao Q, Gong Z, Wang J, et al. A Zinc and Calcium-Rich Lysosomal Nanoreactor Rescues Monocyte/Macrophage Dysfunction under Sepsis. *Adv Sci*. 2023;10(6). doi:10.1002/adv.202205097
44. Crowell KT, Kelleher SL, Soybel DI, Lang CH. Marginal dietary zinc deprivation augments sepsis-induced alterations in skeletal muscle TNF- α but not protein synthesis. *Physiol Rep*. 2016;4(21):e13017. doi:s://doi.org/10.14814/phy2.13017
45. Crowell KT, Phillips BE, Kelleher SL, Soybel DI, Lang CH. Immune and metabolic responses in early and late sepsis during mild dietary zinc restriction. *J Surg Res*. 2017;210(12):47-58. doi:https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.10.020
46. Liu MJ, Bao S, Napolitano JR, et al. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling. *PLoS One*. 2014;9(4):e94934. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094934
47. Akbari G. Role of zinc supplementation on ischemia/reperfusion injury in various organs. *Biol Trace Elem Res*. 2020;196(1):1-9. doi:10.1007/s12011-019-01892-3
48. Alder MN, Opoka AM, Lahni P,

- Hildeman DA, Wong HR. Olfactomedin-4 is a candidate marker for a pathogenic neutrophil subset in septic shock. *Crit Care Med.* 2017;45(4):e426-e432. doi:DOI: 10.1097/CCM.0000000000002102
49. Missier MS, Ramakrishnan M, Paulpandian SDS, Rajeshkumar S, Tania M. Antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory activity zinc-titanium dioxide nanocomposite. *Bioinformation.* 2023;19(5):638. doi:doi: 10.6026/97320630019638
50. Herrera A, Pineda J, Antonio MT. Toxic effects of perinatal arsenic exposure on the brain of developing rats and the beneficial role of natural antioxidants. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013;36(1). doi:10.1016/j.etap.2013.03.018
51. Atli M, Erikoglu M, Kaynak A, Esen HH, Kurban S. The effects of selenium and vitamin E on lung tissue in rats with sepsis. *Clin Investig Med.* 2012;35(2):E48-E54. doi:doi/abs/10.25011/cim.v35i2.16288
52. El-Feki MA, Amin HM, Abdalla AA, Fesal M. Immunomodulatory and antioxidant effects of alpha-lipoic acid and vitamin E on lipopolysaccharide-induced liver Injury in rats. *Middle East J Appl Sci.* 2016;6(03):460-467. doi:2077-4613
53. Janka V, Ladislav K, Jozef F, Ladislav V. Restoration of antioxidant enzymes in the therapeutic use of selenium in septic patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2013;125(11):316-325. doi:10.1007/s00508-013-0371-x
54. Kumar S, Saxena J, Srivastava VK, et al. The interplay of oxidative stress and ROS scavenging: antioxidants as a therapeutic potential in sepsis. *Vaccines.* 2022;10(10):1575. doi:2076-393X/10/10/1575
55. Samadi M, Shirvani H, Rahmati-Ahmadabad S. A study of possible role of exercise and some antioxidant supplements against coronavirus disease 2019 (COVID-19): A cytokines related perspective. *Apunt Sport Med.* 2020;55(207):115. doi:doi: 10.1016/j.apunsm.2020.06.003
56. Rocha M, Herance R, Rovira S, Hernandez-Mijares A, M Victor V. Mitochondrial dysfunction and antioxidant therapy in sepsis. *Infect Disord Targets (Formerly Curr Drug Targets-Infectious Disord.* 2012;12(2):161-178. doi:https://doi.org/10.2174/187152612800100189
57. Oyeyemi WA, Akinola AO, Daramola O oluwapo O, et al. Vitamin E and quercetin attenuated the reproductive toxicity mediated by lead acetate in male Wistar. *Bull Natl Res Cent.* 2022;46(1):22. doi:10.1186/s42269-022-00709-z
58. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021;143(112):1-9. doi:https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003
59. Koekkoek WAC, van Zanten ARH. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract.* 2016;31(4):457-474. doi:https://doi.org/10.1177/0884533616653832
60. Zheng J, Chen H, Wang T, et al. Quality Improvement of Tomato Fruits by Preharvest Application of Chitosan Oligosaccharide. *Horticulturae.* 2023;9(3). doi:10.3390/horticulturae9030300