

Kajian Literatur: Suplementasi Vitamin D Mengurangi Tingkat Keparahan dan Mengobati Covid-19 serta Mencegah Terinfeksi Covid-19

Ayuningtyas Istiqomah¹ and Wahyu Utami¹

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Pabelan, Sukoharjo, 57162

Reception date of the manuscript: 2022-07-16

Acceptance date of the manuscript: 2023-06-05

Publication date: 2023-08-31

Abstract—Supplementation can play a supporting role in COVID-19 patients, one of which is the provision of vitamin D supplementation. This study aims to discuss and examine the existing evidence regarding the effect of vitamin D supplementation in reducing severity and preventing/treating COVID-19. The method used is a literature study from various library sources that can be accessed using the PubMed and Google Scholar databases with the keywords [(“Vitamin D” OR “Vitamin D2” OR “Vitamin D3”) AND (“COVID-19” OR “Coronavirus Disease 2019” OR “SARS CoV 2”).]. Sixty-eight studies met the inclusion and exclusion criteria and are therefore included in this literature review. This study provides results regarding the correlation between vitamin D levels in the body and the severity of COVID-19 which is inversely proportional, where the lower the vitamin D levels, the higher the severity of COVID-19. In addition, the use of vitamin D supplementation has a positive effect on COVID-19 by reducing the risk of being infected with COVID-19, reducing the risk of death, and reducing the severity of COVID-19. This could be because vitamin D can enhance the innate immune system which is the body’s first line of defense against pathogens and regulate the adaptive immune system to reduce cytokine storms, and has a potential protective role against acute respiratory distress syndrome by inhibiting the renin-angiotensin pathway. Therefore, vitamin D supplementation can be used as an additional treatment for COVID-19.

Keywords—vitamin D; COVID-19; severity; deficiency

Abstrak—Pemberian suplementasi dapat memainkan peran pendukung pada pasien COVID-19, salah satunya adalah pemberian suplementasi vitamin D. Penelitian ini bertujuan untuk membahas dan menelaah bukti-bukti yang telah ada mengenai pengaruh suplementasi vitamin D dalam mengurangi tingkat keparahan serta mencegah dan mengobati COVID-19. Metode yang digunakan berupa studi pustaka dari berbagai sumber pustaka yang dapat diakses menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci [(“Vitamin D” OR “Vitamin D2” OR “Vitamin D3”) AND (“COVID-19” OR “Coronavirus Disease 2019” OR “SARS CoV 2”).]. Enam puluh delapan studi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga dimasukkan dalam kajian literatur ini. Penelitian ini memberikan hasil mengenai hubungan antara kadar vitamin D dalam tubuh dengan tingkat keparahan COVID-19 adalah berbanding terbalik, dimana semakin rendah kadar vitamin D maka semakin tinggi tingkat keparahan COVID-19. Selain itu, penggunaan suplementasi vitamin D berpengaruh positif terhadap COVID-19 dengan mengurangi risiko terinfeksi COVID-19, mengurangi risiko kematian, serta mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Hal ini dapat dikarenakan vitamin D dapat meningkatkan sistem kekebalan bawaan yang merupakan garis pertahanan pertama tubuh dalam melawan patogen dan mengatur sistem kekebalan adaptif untuk mengurangi badai sitokin, serta memiliki potensi peran protektif terhadap sindrom gangguan pernapasan akut dengan menghambat jalur *renin-angiotensin system*. Oleh karena itu, suplementasi vitamin D dapat digunakan sebagai pengobatan tambahan pada COVID-19.

Kata Kunci—vitamin D; COVID-19; keparahan; kekurangan

1. PENDAHULUAN

Pada akhir Desember 2019, terdapat laporan mengenai pasien dengan pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya, yang secara epidemiologis terkait dengan pasar makanan laut di Wuhan, Provinsi Hubei, China, yang saat ini menja-

di wabah virus baru di seluruh dunia dengan patogen yang disebut SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) dengan penyakit yang ditimbulkan berupa COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) (Wu et al., 2020; Zhu et al., 2020). COVID-19 dapat bermanifestasi dengan spektrum klinis yang luas berupa pasien tanpa gejala hingga sepsis dan disfungsi organ. COVID-19 dapat diklasifikasikan berdasarkan tingkat keparahan berupa ringan, sedang, berat, dan kritis. Gejala yang paling umum dialami pasien

Penulis koresponden: Wahyu Utami, wahyu.utami@ums.ac.id

yaitu demam, kelelahan, batuk kering, dan diare (Hassan et al., 2020; Wang et al., 2020). Terdapat pengobatan farmakologis yang dapat dilakukan untuk mengobati COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan penyakit, seperti pemberian vitamin C, vitamin B1, vitamin D, bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat karena ko-infeksi bakteri maka dapat diberikan antibiotik sesuai kondisi klinis, antivirus, serta deksametason (Burhan et al., 2022). Pemberian suplementasi seperti vitamin D dapat memainkan peran pendukung pada pasien COVID-19 (Shakoor et al., 2021). Vitamin D adalah suatu steroid yang termasuk ke dalam golongan secosteroid (cincin terbuka) yang mengalami pemecahan karbon pada cincin cyclopentano-perhydro-phenanthrene. Selain perannya dalam menjaga integritas tulang, vitamin ini juga dapat merangsang pematangan banyak sel termasuk sel kekebalan tubuh. Vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi melalui beberapa mekanisme berupa menginduksi cathelicidin dan defensins yang dapat menurunkan tingkat replikasi virus dan mengurangi konsentrasi sitokin pro-inflamasi yang menghasilkan peradangan yang melukai lapisan paru menyebabkan pneumonia, serta meningkatkan konsentrasi sitokin anti-inflamasi (Handono et al., 2018; Respati Rathomi, 2020). Suplementasi vitamin D menurunkan risiko infeksi saluran pernapasan akut termasuk infeksi influenza sebesar 12% secara keseluruhan. Selain itu, pemberian dosis harian atau mingguan vitamin D menurunkan risiko infeksi sebesar 19% dibandingkan dengan plasebo. Terdapat penelitian yang mengungkapkan hal yang sama, dimana pemberian suplementasi vitamin D menurunkan risiko infeksi pernapasan sebesar 11%, dan dosis 400-1000IU/hari selama setidaknya 12 bulan adalah yang paling protektif (Jolliffe et al., 2020; Martineau et al., 2017). Dari informasi tersebut para ahli berpendapat bahwa terdapat kemungkinan peran protektif vitamin D dalam pencegahan dan pengobatan infeksi COVID-19 (Grant et al., 2020). Selain itu, defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan keparahan atau kematian pada pasien COVID-19. Defisiensi vitamin D sering terjadi pada pasien dengan obesitas dan diabetes. Kondisi ini dilaporkan membawa kematian yang lebih tinggi pada COVID-19 (Kenneth Weir et al., 2020; Radujkovic et al., 2020). Kajian literatur ini dilakukan dengan menggunakan database PubMed dan Google Scholar dan berfokus pada artikel yang diterbitkan pada awal 2020 hingga akhir 2021, serta bertujuan untuk membahas dan menelaah bukti-bukti yang telah ada mengenai pengaruh suplementasi vitamin D dalam mengurangi tingkat keparahan serta mencegah dan mengobati COVID-19.

2. BAHAN DAN METODE

Metode yang digunakan berupa studi pustaka dari berbagai sumber pustaka yang dapat diakses menggunakan database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci [“(Vitamin D” OR “Vitamin D2” OR “Vitamin D3”) AND (“COVID-19” OR “Coronavirus Disease 2019” OR “SARS CoV 2”)]. Dalam penelitian ini kriteria inklusi dan eksklusi yang digunakan terdapat pada Tabel 1. dimana strategi yang digunakan untuk mencari artikel menggunakan PICOS framework. Proses review digambarkan pada Gambar 1. Berdasarkan hasil penelusuran pada dua database yaitu PUBMED dan Google Scholar didapatkan sebanyak 944 jurnal dari PUBMED dan 1094 jurnal dari Google Scholar. Sete-

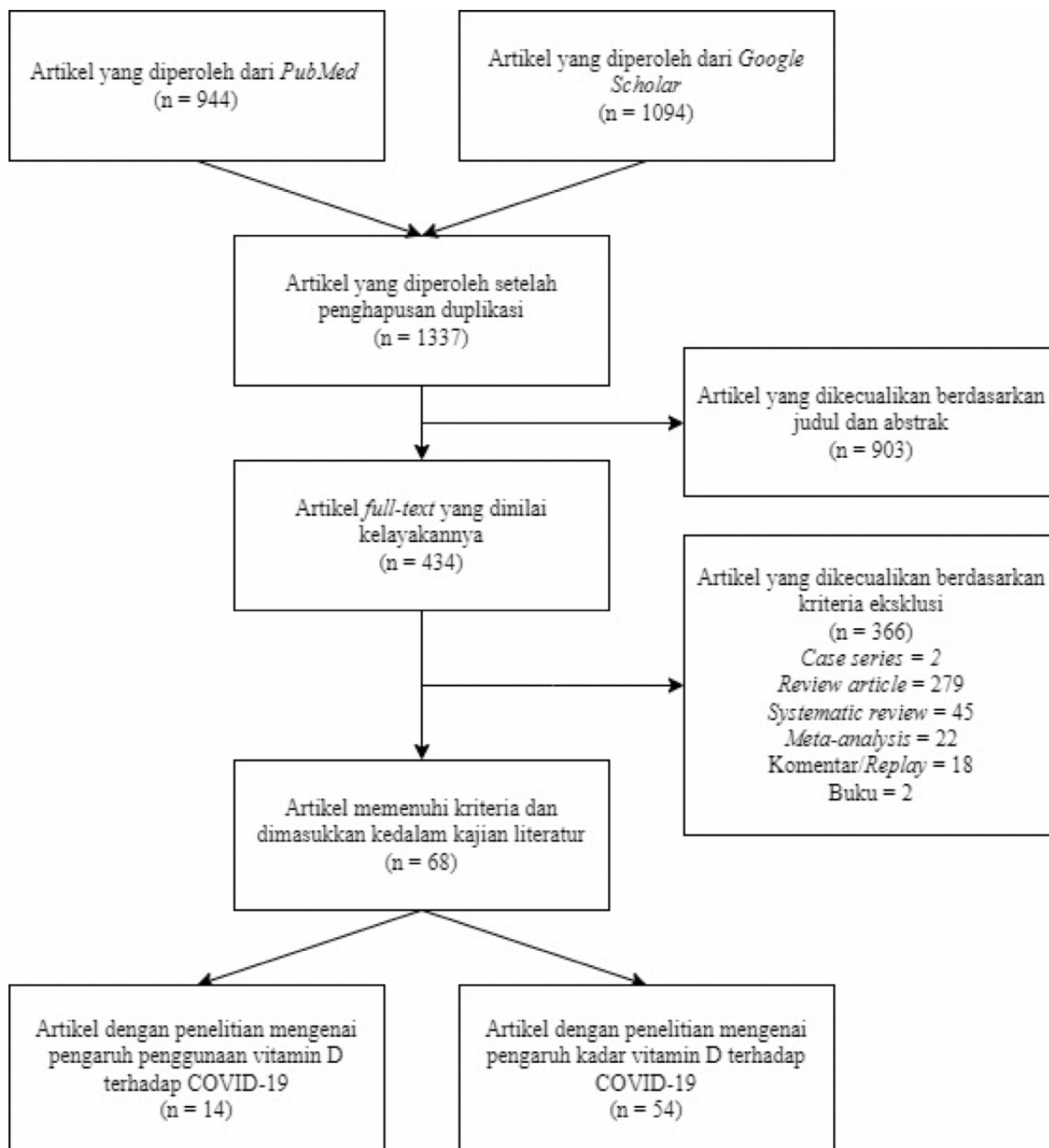
lah penghapusan duplikasi, didapatkan 1337 jurnal untuk diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dari studi ini, 903 artikel dikeluarkan berdasarkan judul dan abstrak, meninggalkan 434 artikel yang akan dinilai untuk kelayakan yang mengakibatkan pengecualian dari 366 studi. Alasan pengecualian adalah case series (n = 2), review artikel (n = 279), *systematic review* (n = 45), meta analysis (n = 22), komentar/*replay* (n = 18), dan buku (n = 2). Akhirnya, 68 studi memenuhi kriteria dan dimasukkan dalam kajian literatur ini.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari total 68 artikel yang disertakan dibagi lagi menjadi dua, dimana 54 artikel yang ditunjukkan pada Tabel 2 berupa ringkasan studi penelitian mengenai pengaruh kadar vitamin D dalam tubuh terhadap COVID-19, serta 14 artikel yang ditunjukkan pada Tabel 3 berupa ringkasan studi penelitian mengenai pengaruh penggunaan vitamin D terhadap COVID-19.

Mekanisme Peran Vitamin D dalam Infeksi COVID-19

Status vitamin D merupakan penentu utama kesehatan tulang pada bayi, anak-anak dan remaja, tetapi semakin banyak bukti yang terkumpul bahwa vitamin D juga memiliki efek ekstra-skeletal yang penting (Antonucci et al., 2018). Selain memiliki peran dalam homeostasis tulang dengan mengatur metabolisme kalsium dan fosfor, vitamin D juga memberikan efek non kalsemia. Reseptor vitamin D dan enzim pengatur vitamin D diekspresikan dalam berbagai jenis sel. Lebih dari 200 gen genom manusia diatur oleh vitamin D, dimana dari gen-gen tersebut banyak yang terlibat dalam jalur non kalsemia. Efek non kalsemia vitamin D antara lain peningkatan produksi insulin, penurunan sintesis renin dan peningkatan kekuatan otot rangka, selain itu di satu sisi memiliki efek imunomodulator yang mengendalikan aktivasi kekebalan dan di sisi lain meningkatkan pertahanan anti infeksi (Mathyssen et al., 2017). 1,25(OH)2D atau calcitriol, bentuk vitamin D yang aktif secara hormonal, memodulasi dua jenis kekebalan yang terpisah namun saling berinteraksi yaitu *innate* dan *adaptive*. 1,25(OH)2D diproduksi oleh dua hidrok-silasi berurutan, yaitu oleh 25-hidroksilase di hati (CYP2R1, yang ada di situs ekstra-hepatik) dan oleh 25-hidroksivitamin D 1 α -hidroksilase (CYP27B1) di sel epitel tubulus proksimal ginjal dibantu oleh jaringan dan sel di luar ginjal seperti endotel, makrofag, dan sel dendritik yang merupakan sel imun (Christakos et al., 2012; Wei Christakos, 2015). Sistem kekebalan bawaan (*innate immune system*) adalah garis pertahanan pertama melawan patogen yang menyerang seperti virus, dimana sistem ini sudah dibuat sebelumnya, mengandalkan ekspresi konstitutif dari pengenalan pola reseptor seperti TLRs untuk mengidentifikasi patogen tersebut. 1,25(OH)2D meningkatkan pertahanan itu dengan menginduksi peptida antimikroba seperti cathelicidin yang mengarah pada penghancuran dan pembersihan virus melalui beberapa mekanisme, membantu mengumpulkan neutrofil, monosit/makrofag, dan sel dendritik yang selanjutnya akan membunuh dan membersihkan patogen ini, dan memulai respon imun adaptif (*adaptive immune response*). Walaupun bermanfaat, aktivasi kronis dari respon kekebalan bawaan belum tentu menguntungkan karena dapat mengakibatkan badai sitokin. 1,25(OH)2D bekerja untuk mengurangi respons imun bawaan kronis melalui sejumlah mekanisme termasuk me-



Gambar. 1: Proses Pengambilan Sampel

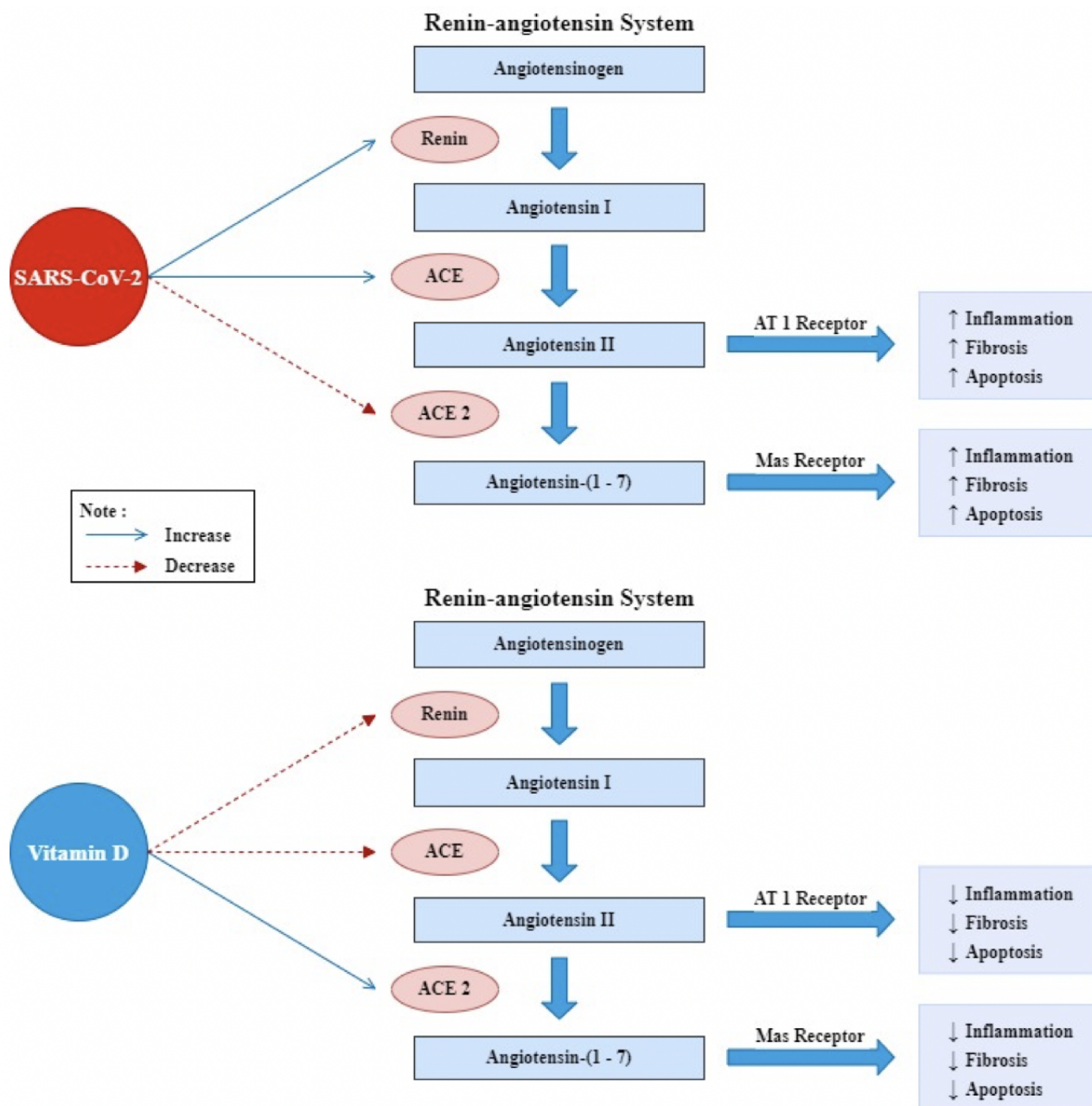
nurunkan regulasi TLR dan penghambatan TNF/NF4κB dan IFNγ signaling pathways. Sistem imun adaptif memberikan respons yang lebih spesifik, tetapi membutuhkan waktu lebih lama untuk berkembang, walaupun setelah berkembang akan memberikan respons yang kuat terhadap invasi organisme. Namun, respons ini jika tidak dikendalikan juga dapat merusak. Vitamin D melalui metabolit aktifnya mengatur imunitas adaptif dengan membatasi kemampuan sel dendritik untuk mempresentasikan antigen ke sel T, dan *menggeser profil* sel T dari subset Th1 dan Th17 proinflamasi menjadi subset Th2 dan Treg, yang menghambat proses proinflamasi (Bilezikian et al., 2020).

Peran lain vitamin D dalam patogenesis COVID-19 adalah melalui kemampuannya untuk menghambat jalur RAS (*Renin-angiotensin System*). Tempat awal infeksi SARS-CoV-2 adalah paru-paru dimana tempat virus masuk ke dalam sel melalui reseptor ACE 2 (*Angiotensin-converting*

Enzyme 2). Cedera paru yang disebabkan oleh iskemik dan reperfusi disebabkan oleh peningkatan ekspresi ACE/angiotensin II, dan angiotensin I, serta penurunan kadar ACE 2/angiotensin (1-7). Vitamin D adalah modulator RAS endokrin negatif serta menghambat ekspresi dan pembentukan renin. Vitamin ini dapat menginduksi aktivitas ACE 2/angiotensin (1-7)/mas receptor axis dan menghambat renin dan ACE/angiotensin II/AT 1 receptor axis (Gambar 2), sehingga meningkatkan ekspresi dan konsentrasi ACE 2, mas receptor dan angiotensin (1-7) dan memiliki potensi peran protektif terhadap *acute lung injury* (ALI)/sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Mahdavi, 2020).

Pengaruh Defisiensi Vitamin D terhadap Tingkat Keparahan COVID-19

Studi ini menemukan bahwa lebih dari 50% pasien COVID-19 mengalami defisiensi vitamin D yang ditandai



Gambar. 2: Potensi Efek Terapi Vitamin D pada COVID-19

dengan hasil pemeriksaan kadar vitamin D kurang dari 20 ng/mL. Menurut pedoman terbaru yang diterbitkan (Sizar et al., 2022), konsentrasi serum 25(OH)D kurang dari 20 ng/ml disebut status kekurangan (*deficiency*). Berdasarkan dokumen yang sama, konsentrasi 25(OH)D antara 20-30 ng/ml digambarkan sebagai status tidak mencukupi dan 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dianggap sebagai status cukup. Sebagian besar studi yang terdapat pada Tabel 2 memberikan hasil bahwa defisiensi vitamin D memberikan efek negatif terhadap COVID-19, yaitu meningkatkan risiko infeksi SARS-CoV-2, keparahan penyakit, tingkat kematian, kebutuhan IMV (*Invasive Mechanical Ventilation*), kebutuhan terapi oksigen lainnya, kebutuhan dan durasi rawat inap di rumah sakit, serta kebutuhan masuk ICU (*Intensive Care Unit*).

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Risiko Infeksi SARS-CoV-2

Terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D dengan risiko infeksi SARS-CoV-2, dimana pasien dengan kekurangan vitamin D memiliki risiko yang tinggi terinfeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan kemungkinan status kekurangan vitamin D pada saat tes COVID-19 memiliki peningkatan risiko relatif positif untuk COVID-19 (risiko relatif, 1,77; 95% CI, 1,12-2,81; p = 0,02) dibandingkan dengan pasien dengan kemungkinan status cukup pada saat pengujian COVID-19 (Meltzer et al., 2020). Penelitian Cozier et al. (2021) juga menyebutkan bahwa dibandingkan dengan wanita dengan kadar 25(OH)D 30 ng/mL atau lebih, Wanita dengan kadar 20–29 ng/mL memiliki risiko 1,48 kali lebih besar untuk terinfeksi COVID-19 dibandingkan dengan kadar <20 ng/mL (p = 0,02). Sebanyak 15 penelitian menyebutkan bahwa ke-

lompok positif COVID-19 secara signifikan memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok negatif COVID-19 (Abdollahi et al., 2020; Al-Azzawy et al., 2021; Alguwaihes et al., 2021; Baktash et al., 2020; D'Avolio et al., 2020; Desai et al., 2021; Gaudio et al., 2021; Hastie et al., 2020; Hernandez et al., 2021; Katz et al., 2020; Kerget et al., 2020; Luo et al., 2021; Mardani et al., 2020; Merzon et al., 2020; Sulli et al., 2021). Namun, penelitian Al-Daghri et al. (2021) dan Zafar et al. (2021) menyebutkan bahwa kadar 25(OH)D tidak berbeda signifikan antara kelompok positif COVID-19 dan negatif COVID-19 (masing-masing, $p = 0,06$ dan $p = 0,96$), Zafar et al. (2021) menyebutkan bahwa pada penelitian tersebut terdapat tantangan berkaitan dengan sensitivitas hasil swab dan dilema klinis terhadap pasien yang menunjukkan gejala dan tanda COVID-19 dengan hasil swab negatif, yang dirawat berdasarkan klinis sebagai TAP (*Treat as Positive*).

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Jumlah Biomarker Inflamasi

Terdapat hubungan antara kadar serum vitamin D dengan jumlah penanda inflamasi (*inflammatory markers*) dalam tubuh, dimana pasien dengan kadar vitamin D yang lebih rendah memiliki penanda inflamasi yang lebih tinggi (CRP, fibrinogen, ferritin, PTH, dan ACE) dan jumlah limfosit yang lebih rendah (Atanasovska et al., 2021; Baktash et al., 2020; Bayramoglu et al., 2021; Berhandus et al., 2021; Hernandez et al., 2021; Jevalikar et al., 2021; Kerget et al., 2020; Maghbooli et al., 2020; Mardani et al., 2020; Ünsal et al., 2021). Hal ini menunjukkan bahwa disregulasi imun pada COVID-19 ditandai dengan peningkatan biomarker inflamasi, hal ini akan meningkatkan risiko mengalami badai sitokin yang berakibat pada ARDS, koagulopati, dan ensefalopati (Fajgenbaum June, 2020). Selain itu, terdapat biomarker lain seperti LDH dan D-dimer yang menunjukkan kadar yang lebih tinggi pada pasien dengan defisiensi vitamin D (Atanasovska et al., 2021; Baktash et al., 2020; Hernandez et al., 2021).

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Tingkat Keparahan Infeksi

Kadar serum vitamin D berbanding terbalik dengan tingkat keparahan COVID-19, dimana tingkat keparahan infeksi COVID-19 lebih rendah pada pasien dengan kecukupan vitamin D dibandingkan pasien dengan kekurangan vitamin D (Al-Azzawy et al., 2021; Berhandus et al., 2021; Karahan Katkat, 2021; Maghbooli et al., 2020). Namun, terdapat penelitian yang menyebutkan bahwa kadar 25(OH)D tidak berbeda signifikan pada beberapa kelompok tingkat keparahan infeksi, yaitu penelitian Davoudi et al. (2021), Jevalikar et al. (2021), dan Pizzini et al. (2020). Penelitian tersebut belum dapat dijadikan sebagai penentu bahwa kadar vitamin D tidak dapat digunakan sebagai faktor penentu tingkat keparahan infeksi COVID-19, hal ini dikarenakan pada penelitian yang dilakukan oleh Atanasovska et al. (2021) dan Campi et al. (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan gejala parah memiliki kadar vitamin D yang lebih rendah. Selain itu, nilai APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) lebih tinggi pada pasien dengan kekurangan vitamin D dibandingkan pasien dengan kecukupan vitamin D (Beigmohammadi et al., 2021; Notz et al., 2021). APACHE II adalah sistem penilaian untuk mengukur keparahan penyakit pada pasien dewasa yang dirawat di unit perawatan intensif, di-

mana semakin tinggi nilai APACHE II maka semakin tinggi potensi kematian (Peitzman et al., 2013). Rasio PaO₂/FiO₂ dapat digunakan untuk mengukur tingkat keparahan hipoksemia pada pasien dengan ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), serta dapat digunakan sebagai faktor risiko kematian pada pasien COVID-19, dimana semakin rendah rasio PaO₂/FiO₂ maka semakin tinggi risiko kematian pada pasien (Sulli et al., 2021). Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar serum vitamin D dengan rasio PaO₂/FiO₂, dimana semakin tinggi kadar serum vitamin D maka semakin tinggi rasio PaO₂/FiO₂ (Kerget et al., 2020; Mazziotti et al., 2021; Sulli et al., 2021). Selain itu, penelitian yang dilakukan Adami et al. (2021) menunjukkan bahwa pasien yang memiliki kadar PaO₂ yang tinggi juga akan memiliki kadar serum vitamin D yang tinggi.

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Kebutuhan Rawat Inap

Defisiensi vitamin D berkaitan dengan kebutuhan rawat inap pada pasien COVID-19, dimana penelitian Merzon et al. (2020) dan Radujkovic et al. (2020) menyebutkan bahwa kadar vitamin D pada pasien rawat inap lebih rendah dibandingkan dengan pasien rawat jalan (masing-masing, $p < 0,001$ dan $p = 0,001$), namun penelitian Gavioli et al. (2020) menyebutkan bahwa jumlah pasien rawat inap pada kelompok kekurangan vitamin D (vitamin D deficient) tidak berbeda signifikan dengan kelompok kecukupan vitamin D (vitamin D sufficient) [154 (87%) vs 218 (84%); $p = 0,37$]. Pasien dengan defisiensi vitamin D memiliki durasi rawat inap yang lebih lama dibandingkan pasien dengan kecukupan vitamin D (Afaghi et al., 2021; Nasiri et al., 2021). Namun, terdapat beberapa penelitian tidak menemukan hubungan yang signifikan antara serum 25(OH)D dan durasi rawat inap, yaitu Bychinin et al. (2021), Gavioli et al. (2020), dan Reis et al. (2021) (masing-masing, $p = 0,14$; $p = 0,25$; dan $p = 0,057$). Penggunaan nilai cutoff yang berbeda untuk mendefinisikan ketidakcukupan dan kecukupan vitamin D mungkin dapat menjelaskan sebagian dari perbedaan hasil tersebut, serta adanya perbedaan sociodemographics dimana penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat perbedaan signifikan mengenai durasi rawat inap pada pasien kekurangan dan kecukupan vitamin D merupakan penelitian yang dilakukan di negara Iran atau benua Asia, sedangkan penelitian yang menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dilakukan di benua Eropa dan Amerika.

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Kebutuhan Masuk ICU

Pasien yang mengalami defisiensi vitamin D memiliki risiko masuk ICU yang tinggi (Afaghi et al., 2021; Asghar et al., 2021; Jain et al., 2020). Selain itu, pasien yang dirawat di ICU memiliki kadar 25(OH)D yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak dirawat di ICU ($p = 0,0003$) (Campi et al., 2021). Namun, penelitian yang dilakukan oleh Cereda et al. (2021) dan Jevalikar et al. (2021) menyebutkan bahwa jumlah pasien yang dirawat di ICU antara kelompok kekurangan dan kecukupan vitamin D tidak memiliki perbedaan yang signifikan (masing-masing, $p = 0,26$ dan $p = 0,17$). Jumlah pasien yang membutuhkan terapi oksigen lebih tinggi pada kelompok yang mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan dengan kecukupan vitamin D, tetapi jumlah pasien yang membutuhkan terapi tersebut tidak terdapat per-

bedaan yang signifikan antara kelompok defisiensi vitamin D dan kecukupan vitamin D (Jevalikar et al., 2021; Ünsal et al., 2021). Terapi oksigen yang dimaksud berupa kebutuhan ventilasi mekanis invasif, ventilasi non-invasif (yaitu *non-rebreather mask*, *venturi*, *high flow nasal cannula*), atau terapi kanula hidung. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pasien yang mengalami defisiensi memiliki risiko membutuhkan ventilasi mekanis invasif (*invasive mechanical ventilation/IMV*) dan ventilasi non-invasif (*non-invasive ventilation/NIV*) yang tinggi (Afaghi et al., 2021; Angelidi et al., 2021; Asghar et al., 2021; Baktash et al., 2020). Hanya satu penelitian yang menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan mengenai kebutuhan ventilasi mekanis pada pasien kekurangan dan kecukupan vitamin D, yaitu penelitian Vassiliou et al. (2020). Walaupun demikian, penelitian Notz et al. (2021) menunjukkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D memiliki durasi terapi ventilasi mekanis yang lebih lama dibandingkan pasien dengan kecukupan vitamin D.

Pengaruh Kadar Vitamin D terhadap Risiko Kematian

Defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien COVID-19 yang ditunjukkan dalam beberapa penelitian, yaitu Abrishami et al. (2021), Afaghi et al. (2021), Alsafar et al. (2021), Angelidi et al. (2021), Asghar et al. (2021), Bennouar et al. (2020), Carpagnano et al. (2021), De Smet et al. (2021), Dror et al. (2021), dan Vassiliou et al. (2020). Namun, beberapa penelitian menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan mengenai jumlah kematian pada kelompok pasien kekurangan dan kecukupan vitamin D (Al-Jarallah et al., 2021; Cereda et al., 2021; Gavioli et al., 2020; Jevalikar et al., 2021). Penelitian yang dilakukan Bychinin et al. (2021) dan Karahan and Katkat (2021) menyebutkan bahwa kadar 25(OH)D pada pasien yang meninggal lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang hidup. Namun, empat penelitian menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan mengenai kadar 25(OH)D pada pasien meninggal dan pasien hidup, yaitu penelitian Alsegai et al. (2021), Arvinte et al. (2020), Tehrani et al. (2021), dan Zafar et al. (2021). Defisiensi vitamin D meningkatkan keparahan COVID-19, sehingga dapat disarankan pemberian suplementasi vitamin D untuk mengurangi keparahan tersebut. Sebuah protokol menyebutkan bahwa cholecalciferol segera diresepkan sesuai dengan hasil tes darah sebagai suplementasi nutrisi awal pasien COVID-19 yang mengalami defisiensi vitamin D [50.000 IU/minggu jika 25(OH)D <20 ng/mL dan 25.000 IU/minggu jika 25(OH)D 20 sampai <30 ng/mL] (Caccialanza et al., 2020).

Suplementasi Vitamin D Sebagai Pengobatan/Pencegahan COVID-19

Pandemi COVID-19 hingga saat ini telah menyebabkan puluhan juta infeksi di seluruh dunia dan ribuan kematian. Namun, sebagian besar alternatif pengobatan masih bersifat eksploratif. Pendekatan pengobatan terbaik, seperti penyakit lainnya, adalah pencegahan dimana sekarang telah terdapat vaksin terhadap SARS-CoV-2 yang saat ini dalam tahap awal distribusi. Namun, terdapat langkah lain yang dapat dilakukan untuk mencegah COVID-19 atau setidaknya mengurangi komplikasinya yaitu alternatif pengobatan potensial berupa pemberian suplementasi vitamin D (Grant et al., 2020). Ta-

bel 3 menunjukkan pengaruh penggunaan vitamin D terhadap COVID-19.

Pengaruh Penggunaan Vitamin D terhadap Jumlah Biomarker Inflamasi

Disregulasi imun pada COVID-19 ditandai dengan peningkatan biomarker inflamasi. Penelitian Lakkireddy et al. (2021) menunjukkan bahwa *inflammatory marker* (penanda inflamasi) pada kelompok suplementasi vitamin D3 60.000 IU/hari selama 8-10 hari menunjukkan penurunan yang sangat signifikan antara sebelum dan setelah pengobatan ($p < 0,01$), berbeda dengan kelompok tanpa suplementasi vitamin D yang tidak menunjukkan penurunan yang signifikan ($p > 0,05$). Penanda inflamasi yang terdapat pada penelitian tersebut berupa CRP (*C-reactive protein*), Il-6 (Interleukin-6), dan N/L ratio (*Neutrophil/Lymphocyte ratio*).

Pengaruh Penggunaan Vitamin D terhadap Keparahan Infeksi

Penggunaan suplementasi vitamin D berkaitan dengan gejala klinis COVID-19, dimana penelitian Sanchez-Zuno et al. (2021) menyebutkan bahwa setelah follow-up selama 7 hingga 14 hari dengan variabel berupa adanya gejala lebih dari tiga, kelompok suplementasi harian vitamin D3 10.000 IU (0%) memiliki gejala yang lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok tanpa suplementasi (20%) ($p = 0,04$). Selain itu, penelitian Annweiler et al. (2020) menyebutkan bahwa pasien geriatri yang menerima suplemen vitamin D bolus oral (dosis vitamin D3 50.000 IU/bulan, atau 80.000 IU/100.000 IU setiap 2-3 bulan) selama satu tahun sebelumnya memiliki keparahan COVID-19 yang rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak mendapatkan suplementasi vitamin D3 [pasien fase akut: 3 (10,3%) vs 10 (31,3%)] ($p = 0,047$), namun pada pasien yang biasanya tidak dilengkapi dengan vitamin D kemudian menerima suplemen oral 80.000 IU vitamin D3 dalam beberapa jam setelah diagnosis COVID-19 memiliki keparahan yang tidak berbeda signifikan dengan pasien tanpa suplementasi vitamin D [pasien fase akut: 4 (25,0%) vs 10 (31,3%)] ($p = 0,75$). Keparahan tersebut diukur menggunakan skala OSCI (*Ordinal Scale for Clinical Improvement*) untuk COVID-19, dimana fase akut COVID-19 didefinisikan dengan skor OSCI 5. OSCI membedakan antara beberapa tingkat keparahan klinis COVID-19 sesuai dengan hasil dan perawatan khusus yang diperlukan, dengan skor mulai dari 0 (tidak ada tanda klinis atau virologi infeksi) hingga 8 (kematian). Dari kedua penelitian tersebut maka dapat diasumsikan bahwa suplementasi vitamin D jangka panjang secara teratur memberikan tubuh lingkungan vitamin D yang diinginkan yang memungkinkan berbagai efek menguntungkan diekspresikan dan diperkuat dalam perlindungan terhadap COVID-19. Sebaliknya, diasumsikan bahwa suplementasi vitamin D yang dimulai setelah diagnosis COVID-19 dinilai terlambat untuk memberikan efek vitamin D yang dapat dengan efektif melawan infeksi.

Pengaruh Penggunaan Vitamin D terhadap Kebutuhan Rawat Inap

Penggunaan suplementasi vitamin D berkaitan dengan kebutuhan rawat inap pada pasien COVID-19, dimana frekuensi konsumsi vitamin D3 pada kelompok rawat jalan lebih tinggi daripada kelompok rawat inap ($p = 0,001$) (Bagheri et al., 2020). Namun, pemberian suplementasi vitamin D ti-

dak mempengaruhi durasi rawat inap pasien COVID-19. Hal ini ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan Elamir et al. (2021) dengan pemberian calcitriol 0,5 µg/hari selama 14 hari, Murai et al. (2021) dengan pemberian vitamin D3 oral dosis tunggal 200.000 IU, dan Lakkireddy et al. (2021) dengan pemberian vitamin D3 60.000 IU/hari selama 8-10 hari menunjukkan durasi rawat inap yang tidak berbeda signifikan antara kelompok pemberian suplementasi vitamin D dengan kelompok tanpa pemberian suplementasi vitamin D (masing-masing, $p = 0,14$; $p = 0,62$; dan $p = 0,9$). Rawat inap di rumah sakit bersifat subjektif dan multifaktorial, sehingga tidak dapat dikaitkan dengan dampak fisik penyakit saja.

Pengaruh Penggunaan Vitamin D terhadap Kebutuhan Masuk ICU

Penelitian Castillo et al. (2020) menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D berupa calcifediol oral 0.532 mg pada hari pertama serta 0,266 mg pada hari ketiga dan ketujuh kemudian setiap minggu signifikan mengurangi kebutuhan masuk ICU ($p < 0,001$). Namun, penelitian Elamir et al. (2021) dan Murai et al. (2021) menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok suplementasi vitamin D dengan tanpa suplementasi vitamin D (masing-masing, $p = 0,33$ dan $p = 0,30$). Hal tersebut dapat disebabkan adanya perbedaan penggunaan suplementasi dimana Castillo et al. (2020) menggunakan calcifediol oral 0.532 mg pada hari pertama serta 0,266 mg pada hari ketiga dan ketujuh kemudian setiap minggu, sedangkan Elamir et al. (2021) dan Murai et al. (2021) masing-masing menggunakan calcitriol 0,5 µg/hari selama 14 hari dan vitamin D3 oral dosis tunggal 200.000 IU. Selain itu, penelitian Arroyo-Díaz et al. (2021) dan Murai et al. (2021) menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan mengenai kebutuhan IMV (Invasive Mechanical Ventilation) antara kelompok suplementasi vitamin D dengan tanpa suplementasi vitamin D (masing-masing, $p > 0,05$ dan $p = 0,09$). Namun, pasien yang diberikan vitamin D3 1000 IU oral, magnesium 150 mg, dan vitamin B12 500 mcg saat masuk lebih sedikit membutuhkan inisiasi terapi oksigen selama rawat inap ($p = 0,006$) (Tan et al., 2020).

Pengaruh Penggunaan Vitamin D terhadap Risiko Kematian

Pasien yang diberikan suplementasi vitamin D memiliki risiko kematian yang lebih rendah selama rawat inap, hal ini ditunjukkan pada enam penelitian dimana empat penelitian menggunakan studi cohort (Alcala-Diaz et al., 2021; Annweiler et al., 2021; Cangiano et al., 2020; Ling et al., 2020), satu penelitian menggunakan studi cross sectional (Arroyo-Díaz et al., 2021), dan satu penelitian menggunakan studi quasi-experimental (Annweiler et al., 2020). Namun, pada dua studi randomized clinical trial menyebutkan bahwa antara kelompok suplementasi vitamin D dan kelompok tanpa suplementasi vitamin D tidak terdapat perbedaan signifikan untuk mortalitas di rumah sakit. Kedua studi tersebut adalah penelitian Elamir et al. (2021) dengan pemberian calcitriol 0,5 µg/hari selama 14 hari dan Murai et al. (2021) dengan pemberian vitamin D3 oral dosis tunggal 200.000 IU. Penelitian Sabico et al. (2021) menunjukkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D pada pasien dengan usia rata-rata $49,8 \pm 14,3$ tahun selama 2 minggu menyebabkan peningkatan kadar serum 25(OH)D yang signifikan pada kelompok pemberian 5000 IU dibandingkan dengan pemberian 1000 IU ($p =$

0,003). Hal ini sesuai dengan rekomendasi para ahli mengenai suplementasi vitamin D untuk mengobati dan mencegah defisiensi vitamin D sehingga dapat mencapai konsentrasi serum 25(OH)D lebih dari 30 ng/mL, lebih baik dengan kisaran 40-60 ng/mL. Pemberian suplementasi pada bayi sampai 1 tahun sebesar 400-1000 IU/hari (10-25 mg), untuk anak di atas 1 tahun sebesar 600-1000 IU/hari (15-25 mg), dan untuk orang dewasa sebesar 1500-2000 IU/hari (37,5-50 mg) (Pludowski et al., 2018). Studi yang meneliti dosis dan durasi pemberian vitamin D pada populasi berisiko seperti kehamilan, gangguan sistem kekebalan tubuh, obesitas, diabetes, dan sebagainya masih terbatas.

4. KESIMPULAN

Sebagian besar studi memberikan hasil bahwa vitamin D berpengaruh positif terhadap COVID-19, yaitu mengurangi risiko terinfeksi COVID-19, mengurangi risiko kematian, serta mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Selain itu, sebagian besar studi menunjukkan bahwa semakin rendah kadar vitamin D dalam tubuh maka semakin tinggi tingkat keparahan COVID-19. Masih terbatasnya studi yang meneliti dosis dan durasi pemberian vitamin D pada populasi berisiko seperti kehamilan, gangguan sistem kekebalan tubuh, obesitas, diabetes, dan sebagainya dapat menjadi acuan untuk penelitian yang akan datang.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Abdollahi, A., Kamali Sarvestani, H., Rafat, Z., Ghaderkhani, S., Mahmoudi-Aliabadi, M., Jafarzadeh, B., Mehr-tash, V. (2020). The Association Between the Level of Serum 25(OH) Vitamin D, Obesity, and Underlying Diseases with the Risk of Developing COVID-19 Infection: A Case-Control Study of Hospitalized Patients in Tehran, Iran. *Journal of Medical Virology*, 93(4), 2359-2364. <https://doi.org/10.1002/JMV.26726>
- Abrishami, A., Dalili, N., Mohammadi Torbati, P., Asgari, R., Arab-Ahmadi, M., Behnam, B., Sanei-Taheri, M. (2021). Possible Association of Vitamin D Status with Lung Involvement and Outcome in Patients with COVID-19: a Retrospective Study. *European Journal of Nutrition*, 60(4), 2249-2257. <https://doi.org/10.1007/S00394-020-02411-0>
- Adami, G., Giollo, A., Fassio, A., Benini, C., Bertoldo, E., Bertoldo, F., Orsolini, G., Idolazzi, L., Viapiana, O., Giannini, S., Passeri, G., Tacconelli, E., Micheletto, C., Gatti, D., Rossini, M. (2021). Vitamin D and Disease Severity in Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Reumatismo*, 72(4), 189-196. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2020.1333>
- Afaghi, S., Tarki, F. E., Rahimi, F. S., Besharat, S., Mirhaidari, S., Karimi, A., Alamdari, N. M., Surgery, L., Afaghi, S., Tarki, F. E., Rahimi, F. S., Besharat, S., Mirhaidari, S., Karimi, A. (2021). Prevalence and Clinical Outcomes of Vitamin D Deficiency in COVID-19 Hospitalized Patients: A Retrospective Single-Center Analysis. *Tohoku J. Exp. Med*, 255(2), 127-134. <https://doi.org/10.1620/tjem.255.127>
- Al-Azzawy, M. A., Qader, S. M., Mirdan, A. A. (2021). Study of the Relationship between Vitamin D Level and the Increase in the Severity of Covid-19 Infection in Kirkuk City. *Medico Legal Update*, 21(2), 1383-1387. <https://doi.org/10.37506/MLU.V21I2.2884>

- Al-Daghri, N. M. N., Amer, O. O. E., Alotaibi, N. N. H., Al-disi, D. A., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alfawaz, H., Hussain, S. D., Alnaami, A. M., Sabico, S. (2021). Vitamin D Status of Arab Gulf Residents Screened for SARS-CoV-2 and its Association with COVID-19 Infection: a Multi-Centre Case–Control study. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 166. <https://doi.org/10.1186/S12967-021-02838-X>
- Al-Jarallah, M., Rajan, R., Dashti, R., Saber, A. Al, Pan, J., Zhanna, K. D., Abdelnaby, H., Aboelhassan, W., Almutairi, F., Abdullah, M., Alotaibi, N., Saleh, M. Al, Nasrallah, N. Al, Al-Bader, B., Malhas, H., Ramadhan, M., Hamza, M., Brady, P. A., Al-Zakwani, I., Alroomi, M. (2021). In-hospital Mortality in SARS-CoV-2 stratified by serum 25-Hydroxy-Vitamin D levels: A Retrospective Study. *Wiley Journal of Medical Virology*, 93(10), 5880–5885. <https://doi.org/10.1002/jmv.27133>
- Alcala-Diaz, J. F., Limia-Perez, L., Gomez-Huelgas, R., Martin-Escalante, M. D., Cortes-Rodriguez, B., Zambrana-Garcia, J. L., Entrenas-Castillo, M., Perez-Caballero, A. I., López-Carmona, M. D., Garcia-Alegria, J., Rodríguez-Mancheño, A. L., Larriva, M. del S. A., Pérez-Belmonte, L. M., Jungreis, I., Bouillon, R., Quesada-Gomez, J. M., Lopez-Miranda, J. (2021). Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/NU13061760>
- Alguwaihes, A. M. A., Sabico, S., Hasanato, R., Al-Sofiani, M. E., Megdad, M., Albader, S. S., Al-sari, M. H., Alelayan, A., Alyusuf, E. Y., Alzaharani, S. H., Al-Daghri, N. M., Jammah, A. A. (2021). Severe Vitamin D Deficiency is Not Related to SARS-CoV-2 Infection but May Increase Mortality Risk in Hospitalized Adults: a Retrospective Case–Control Study in an Arab Gulf Country. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(5), 1415–1422. <https://doi.org/10.1007/S40520-021-01831-0>
- Alsafar, H., Grant, W. B., Hijazi, R., Uddin, M., Alkaabi, N., Tay, G., Mahboub, B., Al Anouti, F., Anouti, F. Al. (2021). COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients*, 13(5), 1714. <https://doi.org/10.3390/NU13051714>
- Alsegai, O., Sridharan, K., Hammad, M., Hammad, M. M. (2021). Evaluation of Serum Vitamin D Levels in COVID-19 Positive Critically Ill Adults. *Pharmacia*, 68(2), 347–351. <https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.68.E64167>
- Angelidi, A. M., Belanger, M. J., Lorinsky, M. K., Karamanis, D., Chamorro-Pareja, N., Ognibene, J., Palaio-dimos, L., Mantzoros, C. S. (2021). Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic Proceedings*, 96(4), 875. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2021.01.001>
- Annweiler, C., Beaudenon, M., Simon, R., Guenet, M., Oteppo, M., Célarier, T., Gautier, J. (2021). Vitamin D Supplementation Prior to or During COVID-19 Associated with Better 3-Month Survival in Geriatric Patients: Extension Phase of the GERIA-COVID Study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 213, 105958. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2021.105958>
- Annweiler, G., Corvaisier, M., Gautier, J., Dubée, V., Le-grand, E., Sacco, G., Annweiler, C. (2020). Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients*, 12(11), 1–12. <https://doi.org/10.3390/NU12113377>
- Antonucci, R., Locci, C., Clemente, M. G., Chicconi, E., Antonucci, L. (2018). Vitamin D Deficiency in Childhood: Old Lessons and Current Challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 247–260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>
- Arroyo-Díaz, J. A., Julve, J., Vlachó, B., Corcoy, R., Ponte, P., Román, E., Navas-Méndez, E., Llauroadó, G., Franch-Nadal, J., Domingo, P., Mauricio, D. (2021). Previous Vitamin D Supplementation and Morbidity and Mortality Outcomes in People Hospitalised for COVID19: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2021.758347>
- Arvinte, C., Singh, M., Marik, P. E. (2020). Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Medicine in Drug Discovery*, 8, 100064. <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064>
- Asghar, M. S., Yasmin, F., Dapke, K., Shah, S. M. I., Zafar, M. D. Bin, Khan, A. A., Mohiuddin, O., Surani, S. (2021). Evaluation of Vitamin-D Status and Its Association with Clinical Outcomes Among COVID-19 Patients in Pakistan. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 106(1), 150–155. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.21-0577>
- Atanasovska, E., Petrussevska, M., Zendelovska, D., Spasovska, K., Stevanovikj, M., Kasapinova, K., Gjorgjievskaja, K., Labachevski, N. (2021). Vitamin D Levels and Oxidative Stress Markers in Patients Hospitalized with COVID-19. *Redox Report: Communications in Free Radical Research*, 26(1), 184. <https://doi.org/10.1080/13510002.2021.1999126>
- Bagheri, M., Haghollahi, F., Shariat, M., Jafarabadi, M., Aryamloo, P., Rezayof, E. (2020). Supplement Usage Pattern in a Group of COVID-19 Patients in Tehran. *Journal of Family Reproductive Health*, 14(3), 158. <https://doi.org/10.18502/JFRH.V14I3.4668>
- Baktash, V., Hosack, T., Patel, N., Shah, S., Kandiah, P., Van Den Abbeele, K., Mandal, A. K. J. J., Missouris, C. G., Abbeele, K. Van Den, Mandal, A. K. J. J., Missouris, C. G. (2020). Vitamin D Status and Outcomes for Hospitalised Older Patients with COVID-19. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1149), 442–447. <https://doi.org/10.1136/POSTGRADMEDJ-2020-138712>
- Bayramoglu, E., Akkoc, G., Ağbaş, A., Akgün, Ö., Yurdakul, K., Selçuk Duru, H. N., Eleveli, M. (2021). The Association Between Vitamin D Levels and the Clinical Severity and Inflammation Markers in Pediatric COVID-19 Patients: Single-Center Experience from a Pandemic Hospital. *European Journal of Pediatrics*, 180(8), 2699–2705.

- Beigmohammadi, M. T., Bitarafan, S., Abdollahi, A., Amoozadeh, L., Salahshour, F., Mahmoodi ali abadi, M., Soltani, D., Motallebnejad, Z. A. (2021). The Association Between Serum Levels of Micronutrients and the Severity of Disease in Patients with COVID-19. *Nutrition*, 111400. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2021.111400>
- Bennouar, S., Cherif, A. B., Kessira, A., Bennouar, D. E., Abdi, S. (2020). Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *Journal of the American College of Nutrition*, 40(2), 104–110. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1856013>
- Berhandus, C., Ongkowijaya, J. A., Pandelak, K. (2021). Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *E-Clinic*, 9(2), 370–378. <https://doi.org/10.35790/ecl.9.2.2021.33043>
- Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., Formenti, A. M., Gupta, A., Madhavan, M. V., Nair, N., Babalyan, V., Hutchings, N., Napoli, N., Accili, D., Binkley, N., Landry, D. W., Giustina, A. (2020). Mechanism in Endocrinology Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*, 183(5), R133–R147. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0665>
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. A., Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., Arif, S. K., Wulung, N. G. L., Adityaning-sih, D., Syam, A. F., Rasmin, M., Rengganis, I., Sukrisman, L., Damayanti, T., Wiyono, W. H., Prasenhadi, Dharmawan, I. (2022). Pedoman Tatalaksana COVID-19 (Edisi 4). Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), dan Ikatan D.
- Bychinin, M. V., Klypa, T. V., Mandel, I. A., Andreichenko, S. A., Baklaushev, V. P., Yusubalieva, G. M., Kolyshkina, N. A., Troitsky, A. V. (2021). Low Circulating Vitamin D in Intensive Care Unit–Admitted COVID-19 Patients as a Predictor of Negative Outcomes. *The Journal of Nutrition*, 151(8), 2199–2205. <https://doi.org/10.1093/JN/NXAB107>
- Caccialanza, R., Laviano, A., Lobascio, F., Montagna, E., Bruno, R., Ludovisi, S., Corsico, A. G., Di Sabatino, A., Belliato, M., Calvi, M., Iacona, I., Grugnetti, G., Bonadeo, E., Muzzi, A., Cereda, E. (2020). Early Nutritional Supplementation in Non-critically Ill Patients Hospitalized for the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Rationale and Feasibility of a Shared Pragmatic Protocol. *Nutrition*, 74, 110835. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>
- Campi, I., Gennari, L., Merlotti, D., Mingiano, C., Frosali, A., Giovanelli, L., Torlasco, C., Pengo, M. F., Heilbron, F., Soranna, D., Zambon, A., Di Stefano, M., Aresta, C., Bonomi, M., Cangiano, B., Favero, V., Fatti, L., Perego, G. B., Chiodini, I., ... Persani, L. (2021). Vitamin D and COVID-19 Severity and Related Mortality: a Prospective Study in Italy. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 566. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06281-7>
- Cangiano, B., Fatti, L. M., Danesi, L., Gazzano, G., Croci, M., Vitale, G., Gilardini, L., Bonadonna, S., Chiodini, I., Caparello, C. F., Conti, A., Persani, L., Stramba-Badiale, M., Bonomi, M. (2020). Mortality in an Italian Nursing Home During COVID-19 Pandemic: Correlation with Gender, Age, ADL, Vitamin D Supplementation, and Limitations of the Diagnostic Tests. *Aging (Albany NY)*, 12(24), 24522. <https://doi.org/10.18632/AGING.202307>
- Carpagnano, G. E., Di Lecce, V., Quaranta, V. N., Zito, A., Buonamico, E., Capozza, E., Palumbo, A., Di Gioia, G., Valerio, V. N., Resta, O. (2021). Vitamin D Deficiency as a Predictor of Poor Prognosis in Patients with Acute Respiratory Failure Due to COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(4), 765–771.
- Castillo, M. E., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., Quesada Gomez, J. M., Castillo, M. E., Costa, L. M. E., Barrios, J. M. V., Díaz, J. F. A., Miranda, J. L., Bouillon, R., Gomez, J. M. Q. (2020). Effect of Calcifediol Treatment and Best Available Therapy Versus Best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical Study. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 203. <https://doi.org/10.1016/J.JSBMB.2020.105751>
- Cereda, E., Bogliolo, L., Klersy, C., Lobascio, F., Masi, S., Crotti, S., De Stefano, L., Bruno, R., Corsico, A. G., Di Sabatino, A., Perlini, S., Montecucco, C., Caccialanza, R., Belliato, M., Ludovisi, S., Mariani, F., Ferrari, A., Musella, V., Muggia, C., ... Di Terlizzi, F. (2021). Vitamin D 25OH Deficiency in COVID-19 Patients Admitted to a Tertiary Referral Hospital. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 40(4), 2469. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2020.10.055>
- Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., Mady, L. J. (2012). Vitamin D: Metabolism. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.03.003>
- Cozier, Y. C., Castro-Webb, N., Hochberg, N. S., Rosenberg, L., Albert, M. A., Palmer, J. R. (2021). Lower Serum 25(OH)D Levels Associated with Higher Risk of COVID-19 Infection in U.S. Black Women. *PLoS ONE*, 16(7), e0255132. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0255132>
- D'avolio, A., Avataneo, V., Manca, A., Cusato, J., De Nicolò, A., Lucchini, R., Keller, F., Cantù, M. (2020). 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/NU12051359>
- Davoudi, A., Najafi, N., Aarabi, M., Tayebi, A., Nikaen, R., Izadyar, H., Salar, Z., Delavarian, L., Vaseghi, N., Daftarian, Z., Ahangarkani, F. (2021). Lack of Association Between Vitamin D Insufficiency and Clinical Outcomes of Patients with COVID-19 Infection. *BMC Infectious Diseases*, 21, 450. <https://doi.org/10.1186/S12879-021-06168-7>
- De Smet, D., De Smet, K., Herroelen, P., Gryspeerdt, S., Martens, G. A., Smet, D. De, Smet, K. De, Herroelen, P., Gryspeerdt, S., Martens, G. A. (2021). Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Asso-

- ciated With COVID-19 Stage and Mortality. *American Journal of Clinical Pathology*, 155(3), 381–388. <https://doi.org/10.1093/AJCP/AQAA252>
- Desai, A. P., Dirajlal-Fargo, S., Durieux, J. C., Tribut, H., Labbato, D., McComsey, G. A. (2021). Vitamin K D Deficiencies Are Independently Associated With COVID-19 Disease Severity. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(10). <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAB408>
- Dror, A. A., Morozov, N. G., Daoud, A., Namir, Y., Orly, Y., Shachar, Y., Lifshitz, M., Segal, E., Fischer, L., Mizrahi, M., Eisenbach, N., Rayan, D., Gruber, M., Bashkin, A., Kaykov, E., Barhoum, M., Edelstein, M., Sela, E. (2021). Pre-Infection 25-Hydroxyvitamin D3 Levels and Association with Severity of COVID-19 Illness. *PLOS ONE*, 17(2), e0263069. <https://doi.org/10.1101/2021.06.04.21258358>
- Elamir, Y. M., Amir, H., Lim, S., Rana, Y. P., Lopez, C. G., Feliciano, N. V., Omar, A., Grist, W. P., Via, M. A. (2021). A Randomized Pilot Study Using Calcitriol in Hospitalized COVID-19 Patients. *Bone*, 154. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2021.116175>
- Fajgenbaum, D. C., June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *The New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMRA2026131>
- Gaudio, A., Murabito, A. R., Agodi, A., Montineri, A., Castellino, P., Research, D. O. C. O. C., Barchitta, M., Castellino, N., Noto, M. Di, Longo, A., San Lio, P. M., Manuele, R., Marino, E., Scuto, S., Xourafa, A., Zanolì, L., Zocco, S., Research, D. O. C. O. C. (2021). Vitamin D Levels Are Reduced at the Time of Hospital Admission in Sicilian SARS-CoV-2-Positive Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(7), 3491. <https://doi.org/10.3390/IJERPH18073491>
- Gavioli, E. M., Miyashita, H., Hassaneen, O., Siau, E. (2020). An Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Patients with COVID-19 in New York City. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1869626>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/NU12040988>
- Handono, K., Kalim, H., Hani Susianti, Wahono, C. S., Hasanah, D., Dewi, E. S., Rahman, P. A. (2018). Vitamin D dan Autoimunitas. UB Press. Hassan, S. A., Sheikh, F. N., Jamal, S., Ezech, J. K., Akhtar, A. (2020). Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*, 12(3). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.7355>
- Hastie, C. E., Mackay, D. F., Ho, F., Celis-Morales, C. A., Katikireddi, S. V., Niedzwiedz, C. L., Jani, B. D., Welsh, P., Mair, F. S., Gray, S. R., O'Donnell, C. A., Gill, J. M., Sattar, N., Pell, J. P. (2020). Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 561–565. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2020.04.050>
- Hernandez, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., Garcia-Unzueta, M., Hernandez-Hernandez, M. A., Lopez-Hoyos, M., Munoz-Cacho, P., Olmos, J. M., Gutierrez-Cuadra, M., Ruiz-Cubillan, J. J., Crespo, J., Martinez-Taboada, V. M. (2021). Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 106(3), e1343–e1353.
- Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., Narain, S. (2020). Analysis of Vitamin D Level Among Asymptomatic and Critically Ill COVID-19 Patients and its Correlation with Inflammatory Markers. *Nature*, 10(20191).
- Jevalikar, G., Mithal, A., Singh, A., Sharma, R., Farooqui, K. J., Mahendru, S., Dewan, A., Budhiraja, S. (2021). Lack of Association of Baseline 25-Hydroxyvitamin D Levels with Disease Severity and Mortality in Indian Patients Hospitalized for COVID-19. *Scientific Reports*, 36(4), 492–497. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-85809-Y>
- Jolliffe, D. A., Camargo, C. A., Sluyter, J. D., Aglipay, M., Aloia, J. F., Ganmaa, D., Bergman, P., Borzutzky, A., Damsgaard, C. T., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Gilham, C., Ginde, A. A., Golan-Tripto, I., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Hibbs, A. M., Janssens, W., ... Martineau, A. R. (2020). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.20152728>
- Karahan, S., Katkat, F. (2021). Impact of Serum 25 (OH) vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 25(2), 189–196.
- Katz, J., Yue, S., Xue, W. (2020). Increased Risk for Covid-19 in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrition*, 111106. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111106>
- Kenneth Weir, E., Thenappan, T., Bhargava, M., Chen, Y. (2020). Does Vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 20(4), E107–E108. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0301>
- Kerget, B., Kerget, F., Kiziltunc, A., Kocak, A. O., Araz, Ö., Yilmazel Uçar, E., Akgun, M. (2020). Evaluation of the Relationship of Serum Vitamin D Levels in COVID-19 Patients with Clinical Course and Prognosis. *Klinik Calisma Research Article*, 68(3), 227–235.
- Lakkireddy, M., Gadiga, S. G., Malathi, R. D., Karra, M. L., Raju, I. S. S. V. P. M., Ragini, Chinapaka, S., Baba, K. S. S. S., Kandakatla, M. (2021). Impact of Daily High Dose Oral Vitamin D Therapy on the Inflammatory Markers in Patients with COVID 19 Disease. *Scientific Reports*, 11, 10641. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-90189-4>
- Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M.-F. F., Jude, E. B. (2020). High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients*, 12(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/NU12123799>

- Luo, X., Liao, Q., Shen, Y., Li, H., Cheng, L. (2021). Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. *The Journal of Nutrition*, 151(1), 98–103. <https://doi.org/10.1093/JN/NXAA332>
- Maghbooli, Z., Sahraian, M. A., Ebrahimi, M., Pazoki, M., Kafan, S., Tabriz, H. M., Hadadi, A., Montazeri, M., Nasiri, M., Shirvani, A., Holick, M. F. (2020). Vitamin D Sufficiency, a Serum 25-Hydroxyvitamin D at Least 30 ng/mL Reduced Risk for Adverse Clinical Outcomes in Patients with COVID-19 Infection. *PLOS ONE*, 15(9), e0239799. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0239799>
- Mahdavi, A. M. (2020). A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Reviews in Medical Virology*, 30(5), 1–6. <https://doi.org/10.1002/rmv.2119>
- Mardani, R., Alamdary, A., Mousavi Nasab, S. D., Gholami, R., Ahmadi, N., Gholami, A. (2020). Association of Vitamin D with the Modulation of the Disease Severity in COVID-19. *Virus Research*, 289, 198148. <https://doi.org/10.1016/J.VIRUSRES.2020.198148>
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., ... Camargo, C. A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The BMJ*, 356. <https://doi.org/10.1136/BMJ.l6583>
- Mathysen, C., Ramirez, G. G., Bouillon, R., Janssens, W. (2017). Vitamin D Supplementation in Respiratory Diseases: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Pol Arch Intern Med*, 127(11), 775–784.
- Mazziotti, G., Lavezzi, E., Brunetti, A., Mirani, M., Favacchio, G., Pizzocaro, A., Sandri, M. T., Pasquale, A. Di, Voza, A., Ciccarelli, M., Lania, A. G., Force, H. C. T., Di Pasquale, A., Voza, A., Ciccarelli, M., Lania, A. G. (2021). Vitamin D Deficiency, Secondary Hyperparathyroidism and Respiratory Insufficiency in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44, 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/S40618-021-01535-2>
- Meltzer, D. O., Best, T. J., Zhang, H., Vokes, T., Arora, V., Solway, J. (2020). Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*, 3(9). <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.19722>
- Merzon, E., Tworowski, D., Gorohovski, A., Vinker, S., Cohen, A. G., Green, I., Morgenstern, M. F., Frenkel-Morgenstern, M. (2020). Low Plasma 25(OH) Vitamin D Level is Associated with Increased Risk of COVID-19 Infection: an Israeli Population-Based Study. *The Febs Journal*, 287(17), 3693–3702. <https://doi.org/10.1111/FEBS.15495>
- Murai, I. H., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Duran, C. S. C., Silva, C. B. R., Franco, A. S., MacEdo, M. B., Dalmolin, H. H. H., Baggio, J., Balbi, G. G. M., Reis, B. Z., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., Pereira, R. M. R. (2021). Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 325(11), 1053–1060. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.26848>
- Nasiri, M., Khodadadi, J., Molaei, S. (2021). Does Vitamin D Serum Level Affect Prognosis of COVID-19 Patients? *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 264–267. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.04.083>
- Notz, Q., Herrmann, J., Schlesinger, T., Kranke, P., Sitter, M., Helmer, P., Stumpner, J., Roeder, D., Amrein, K., Stoppe, C., Lotz, C., Meybohm, P. (2021). Vitamin D Deficiency in Critically Ill COVID-19 ARDS Patients. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2021.03.001>
- Peitzman, A. B., Rhodes, M., Schwab, C. W., Yealy, D. M., Fabian, T. C. (2013). *The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery*. Lippincott Williams Wilkins.
- Pizzini, A., Aichner, M., Sahanic, S., Böhm, A., Egger, A., Hoermann, G., Kurz, K., Widmann, G., Bellmann-Weiler, R., Weiss, G., Tancevski, I., Sonnweber, T., Löffler-Ragg, J. (2020). Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*, 12. <https://doi.org/10.3390/NU12092775>
- Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., Povoroznyuk, V., Balatska, N., Barbosa, A. P., Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszkiwicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, H. P., Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D Supplementation Guidelines. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175(2016), 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Radujkovic, A., Hippchen, T., Tiwari-Heckler, S., Dreher, S., Boxberger, M., Merle, U. (2020). Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*, 12(9), 1–13. <https://doi.org/10.3390/NU12092757>
- Reis, B. Z., Fernandes, A. L., Sales, L. P., Santos, M. D., Dos Santos, C. C., Pinto, A. J., Goessler, K. F., Franco, A. S., Duran, C. S. C., Silva, C. B. R., Macêdo, M. B., Dalmolin, H. H. H., Baggio, J., Balbi, G. G. M., Antonangelo, L., Caparbo, V. F., Gualano, B., Murai, I. H., Pereira, R. M. R. (2021). Influence of Vitamin D Status on Hospital Length of Stay and Prognosis in Hospitalized Patients with Moderate to Severe COVID-19: a Multicenter Prospective Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(2), 598–604. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAB151>
- Respati, T., Rathomi, H. S. (2020). Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19). Pusat Penerbitan Universitas Unisba. Sabico, S., Enani, M. A., Sheshah, E., Aljohani, N. J., Aldisi, D. A., Alotai-bi, N. H., Alshingetti, N., Alomar, S. Y., Alnaami, A. M., Amer, O. E., Hussain, S. D., Al-Daghri, N. M. (2021). Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*, 13(7), 2170. <https://doi.org/10.3390/NU13072170>

- Sanchez-Zuno, G. A., González-Estevez, G., Guadalupe Matuz-Flores, M., Macedo-Ojeda, G., Hernández-Bello, J., Carlos Mora-Mora, J., Emilio Pérez-Guerrero, E., García-Chagollán, M., Vega-Magaña, N., Javier Turrubiates-Hernández, F., Carolina Machado-Sulbaran, A., Francisco Muñoz-Valle, J., Sánchez-Zuno, G. A., González-Estevez, G., Matuz-Flores, M. G., Macedo-Ojeda, G., Hernández-Bello, J., Mora-Mora, J. C., Pérez-Guerrero, E. E., ... Muñoz-Valle, J. F. (2021). Vitamin D Levels in COVID-19 Outpatients from Western Mexico: Clinical Correlation and Effect of Its Supplementation. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/JCM10112378>
- Shakoor, H., Feehan, J., Al Dhaheri, A. S., Ali, H. I., Platat, C., Ismail, L. C., Apostolopoulos, V., Stojanovska, L. (2021). Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*, 143, 1. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2020.08.003>
- Sizar, O., Khare, S., Goyal, A., Givler, A. (2022). Vitamin D Deficiency. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>
- Sulli, A., Gotelli, E., Casabella, A., Paolino, S., Pizzorri, C., Alessandri, E., Grosso, M., Ferone, D., Smith, V., Cutolo, M. (2021). Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, 13, 1–13. <https://doi.org/10.3390/NU13030717>
- Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., Wong, H. M., Tern, P. J. W., Chandran, M., Chay, J. W. M., Nagarajan, C., Sultana, R., Low, J. G. H., Ng, H. J. (2020). Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, 12.
- Tehrani, S., Khabiri, N., Moradi, H., Mosavat, M. S., Khabiri, S. S., Sadat Mosavat, M., Saeed Khabiri, S., Mosavat, M. S., Khabiri, S. S. (2021). Evaluation of Vitamin D Levels in COVID-19 Patients Referred to Labafinejad hospital in Tehran and its Relationship with Disease Severity and Mortality. *Clinical Nutrition Espen*, 42, 313–317. <https://doi.org/10.1016/J.CLNESP.2021.01.014>
- Ünsal, Y. A., Gül, Cander, S., Ersoy, C., Aydemir, E., Ateş, C., Uzun, Z., Armağan, E., Ünsal, O., Ertürk, E. (2021). Retrospective Analysis of Vitamin D Status on Inflammatory Markers and Course of the Disease in Patients with COVID-19 Infection. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(12), 2601–2607. <https://doi.org/10.1007/S40618-021-01566-9>
- Vassiliou, A. G., Jahaj, E., Pratikaki, M., Orfanos, S. E., Dimopoulou, I., Kotanidou, A. (2020). Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. *Nutrients*, 12(12), 1–9. <https://doi.org/10.3390/NU12123773>
- Wang, Y., Wang, Y., Chen, Y., Qin, Q. (2020). Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*, 92(6), 568–576. <https://doi.org/10.1002/JMV.25748>
- Wei, R., Christakos, S. (2015). Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251–8260. <https://doi.org/10.3390/nu7105392>
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 44. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.03.004>
- Zafar, M. M. J., Karkhanis, M., Shahbaz, M., Khanna, A., Barry, L., Alam, S., Lawrence, K., Pun, B., Eldebri, R., Makanjuola, O., Safarova, D., Farooq, M., Nooredinavand, H., Cuisson, F., Subba, K., Randhawa, R. S., Hegner, J., Oluwamayowa, O., Elyasaky, A., Dashora, U. (2021). Vitamin D Levels and Mortality with SARS-COV-2 Infection: a Retrospective Two-Centre Cohort Study. *Postgraduate Medical Journal*, 0, 1–6. <https://doi.org/10.1136/POSTGRADMEDJ-2021-140564>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W. (2020). Brief Report: A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727. <https://doi.org/10.1056/NEJMORA2001017>