

Pengaruh Vitamin D terhadap Keparahan dan Mortalitas COVID-19

Jundi Fathan Mubina¹, Ari Wahyuni²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Anestesi dan *Intensive care*, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

COVID-19 yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 telah menjadi masalah kesehatan yang mendunia. Terdapat urgensi untuk mengidentifikasi strategi untuk menurunkan tingkat keparahan dan mortalitas COVID-19. Akan tetapi, sedikit yang diketahui mengenai faktor-faktor protektif terhadap infeksi ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kemungkinan pengaruh vitamin D dalam menurunkan risiko keparahan dan mortalitas COVID-19. Jenis penelitian ini adalah *literature review* menggunakan laporan penelitian beberapa *database* jurnal penelitian yaitu *PubMed*, *Google Scholar*, dan *ScienceDirect* dan analisis secara kualitatif. Hasil penelitian mendapatkan 10 laporan dengan dua diantaranya adalah uji acak terkontrol. Hasil penelitian studi retrospektif menunjukkan korelasi antara vitamin D dan penurunan keparahan dan mortalitas COVID-19. Akan tetapi temuan dari uji acak terkontrol masih terbatas dan dibutuhkan lebih banyak kohor skala besar dan uji acak terkontrol untuk menguji hipotesis ini. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan suplementasi vitamin D telah menunjukkan efek protektif terhadap infeksi pernapasan oleh karena itu, individu dengan risiko defisiensi vitamin D terutama dalam kondisi pandemi global ini disarankan untuk memperhatikan status vitamin D dan bila perlu mengonsumsi suplemen vitamin D untuk menjaga tingkat serum vitamin D yang optimal.

Kata kunci: COVID-19, infeksi, keparahan, mortalitas, suplementasi, vitamin D

Effect of vitamin D for COVID-19 severity and mortality

Abstract

COVID-19 which caused by SARS-CoV 2 infection has becoming health crisis globally. There is urgent need to identify strategy to reduce the level of severity and mortality of COVID-19. However little is known about protective factors for this infection. This review aim to discuss the possible effect of vitamin D in reducing severity and mortality risk of COVID-19. This literature review use several journal databases, namely PubMed, Google Scholar, and ScienceDirect and analysis was carried out qualitatively. The result obtained 10 literature two of which were randomized controlled trials. The result of retrospective analysis shows correlation between vitamin D and reduced COVID-19 severity and mortality. However findings in randomized controlled trials is still limited and there is the need for more large-scale cohort and randomized controlled trials to test this hypothesis. Based on findings of previous study vitamin D supplementation shows protective effect in respiratory infection. Therefore, individuals with risk of vitamin D deficiency especially in this global pandemic situation is recommended to pay attention to their vitamin D status and if needed, to take vitamin D supplement to keep serum vitamin D at optimal level.

Keywords: COVID-19, infection, mortality, severity, supplementation, vitamin D

Korespondensi: Jundi Fathan Mubina, Alamat Perum Griya Gd. Meneng B4 no.12, Gedung Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, HP +6282165053657, email jundifathanm@gmail.com

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).¹ Penyakit ini menyebabkan peradangan saluran pernapasan. Penderita penyakit ini mengalami gejala penyakit pernapasan berat seperti demam, batuk nonproduktif, dispnea, mialgia, kelelahan, jumlah leukosit abnormal.²

Infeksi SARS-CoV-2 dapat berlangsung tanpa gejala atau hanya menimbulkan gejala ringan. Pasien dengan gejala parah memerlukan perawatan di rumah sakit karena dapat mengalami komplikasi yang salah satunya

adalah *Acute Respiratory Distress Syndrome* atau ARDS. Pasien dengan ARDS memerlukan perawatan intensif di ICU dengan segera.³ Onset ARDS terjadi sekitar sembilan hari setelah onset COVID-19 dengan gejala parah dan seringkali bertambah parah dengan cepat.² ARDS juga berperan dalam kegagalan organ dan risiko mortalitas COVID-19.⁴ Oleh sebab itu, terdapat urgensi untuk mengidentifikasi strategi untuk menurunkan tingkat keparahan COVID-19, dengan harapan dapat mengurangi morbiditas atau bahkan mortalitas kasus dan mengurangi beban COVID-19 terhadap kapasitas fasilitas kesehatan yang terbatas.

Pada kasus COVID-19 dengan gejala parah, inflamasi saluran pernapasan dapat divisualisasikan oleh gambaran radiografis *X-ray* atau *CT-Scan* terlihat '*ground glass opacity*'⁵ Karakteristik ini mirip dengan penyakit infeksi pernapasan yang dilaporkan sebelumnya seperti SARS-CoV dan MERS-CoV sehingga pengobatan yang berpengaruh pada penyakit tersebut memiliki potensi untuk digunakan dalam infeksi COVID-19. Namun tentunya hal ini perlu untuk diteliti lebih lanjut.

Vitamin D merupakan sebuah kelompok sekosteroid larut lemak yang berfungsi terutama untuk meningkatkan absorpsi kalsium, magnesium, dan fosfat, juga memiliki banyak peran biologis lainnya. Pada manusia, senyawa paling penting di kelompok ini adalah vitamin D₃ (disebut juga Kolekalsiferol) dan vitamin D₂ (Ergokalsiferol).⁶ Terdapat bukti yang menunjukkan pengaruh suplementasi vitamin D pada infeksi pernapasan akut.⁷ Terlepas dari usia, jenis kelamin, dan lama studi, suplementasi vitamin D mengurangi risiko infeksi pernapasan akut di seluruh pasien. Manfaat vitamin D ditemukan bergantung pada dosis dan memiliki efek mendalam pada individu dengan defisiensi vitamin D.⁸ Vitamin D memiliki peran imunomodulasi respon tubuh terhadap infeksi virus yang menyerang sistem pernapasan, sehingga defisiensi vitamin ini akan berdampak terhadap fungsi imun tubuh.⁹ Status vitamin D seseorang biasanya dinilai berdasarkan pengukuran serum kalsifediol yang dikenal juga sebagai 25 hidroksikolekalsiferol atau 25-hidroksivitamin D₃ (disingkat 25(OH)D₃). Kalsifediol merupakan metabolit vitamin D yang berasal dari hidroksilasi vitamin D di hati oleh enzim vitamin D 25-hidroksilase. Kalsifediol berikatan kuat dalam darah dengan *vitamin D-binding protein* sehingga pengukurannya dapat menunjukkan defisiensi atau sufisiensi vitamin D seseorang.¹⁰

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan, penulis memandang perlu dilakukan *literature review* untuk membahas dan menelaah bukti-bukti yang telah ada mengenai pengaruh vitamin D terhadap keparahan dan mortalitas COVID-19.

Isi

Metode yang digunakan berupa studi pustaka atau *literature review* dari berbagai sumber pustaka yang dapat diakses di *PubMed*, *Google Scholar*, dan *ScienceDirect*. Kata kunci yang digunakan untuk mencari sumber pustaka adalah *vitamin D*, *vitamin D supplementation*, *COVID-19 infection*, *COVID-19 severity*, *COVID-19 mortality*. Jenis penelitian yang dicari adalah penelitian dengan tahun publikasi 2020-2021 serta berbahasa Inggris atau Indonesia. Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining untuk kesesuaian dengan topik dan didapatkan artikel (n=10) untuk digunakan dalam penelitian ini. Tabel 1. di bawah akan menampilkan hasil kajian artikel yang dipakai di penelitian ini, mulai dari negara tempat penelitian, jumlah sampel yang diteliti, jenis populasi sampel, metode penelitian, dosis vitamin D yang diberikan (apabila diberikan) dan hasil penelitian.

Penelitian yang ditampilkan di tabel memperlihatkan peranan vitamin D dalam infeksi COVID 19. Keempat penelitian yang pertama ditunjukkan meneliti dampak dari defisiensi vitamin D terhadap keparahan COVID-19. Sedangkan penelitian-penelitian selanjutnya menggunakan intervensi pemberian vitamin D. Dalam kolom dosis pemberian hanya menampilkan dosis yang dipakai untuk intervensi untuk cara pemberiannya akan dijelaskan lebih lanjut di penjelasan setelah tabel. Di antara 10 penelitian yang ditampilkan, 2 diantaranya merupakan uji acak terkendali. Penelitian lainnya merupakan penelitian retrospektif.

Hasil kajian artikel mendapatkan 10 artikel penelitian yang dapat digunakan untuk mengkaji pengaruh vitamin D terhadap keparahan dan mortalitas COVID-19. Penelitian yang dilakukan Raharusun *et al.*¹² menunjukkan adanya keterkaitan erat antara defisiensi vitamin D dan mortalitas COVID-19. Hasil ini didukung juga oleh penelitian yang dilakukan Elham *et al.*¹¹ dan AlSafar *et al.*¹³ yang menemukan terdapat perbedaan signifikan antara kadar serum vitamin D antara pasien COVID-19 dan subjek sehat dan kadar serum vitamin D < 12 ng/mL berkaitan secara signifikan dengan risiko keparahan infeksi COVID-19 dan mortalitas. Selain itu pria usia lanjut dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya memiliki risiko mortalitas yang cenderung lebih tinggi.

Tabel 1. Hasil kajian literatur, pengaruh vitamin D terhadap derajat keparahan dan mortalitas COVID-19

Penulis	Negara	Sampel	Metode Penelitian	Dosis vitamin D	Hasil Penelitian
Elham et al., 2021 ¹¹	Iran	279 (93 pasien dan 186 subjek sehat)	Case Control Study	-	- Tingkat vitamin D memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok kasus dan kontrol ($p=0,008$)
Raharusun et al, 2020 ¹²	Indonesia	780 pasien dewasa rerata usia 54,5 thn	Kohor Retrospektif	-	- Kadar serum vitamin D rendah memperlihatkan keterkaitan kuat dengan mortalitas COVID-19
Alsafar et al., 2021 ¹³	Uni Emirat Arab	464 pasien	Analisis Retrospektif	-	- Kadar serum vitamin D < 12 ng/mL berkaitan secara signifikan dengan risiko keparahan infeksi COVID-19 dan mortalitas
Sulli et al., 2021 ¹⁴	Italia	65 pasien (rerata umur 76 ± 13 thn)	Analisis Retrospektif	-	- Kadar serum vitamin D yang lebih rendah berkorelasi positif dengan keterlibatan paru dan kematian saat perawatan
Tan et al., 2020 ¹⁵	Singapura	43 pasien lansia (usia>50)	Kohor observasional	Vitamin D 1000 IU, Mg 150 mg, dan vitamin B12	- Pasien yang diberikan perlakuan membutuhkan lebih sedikit terapi oksigen
Ling et al., 2020 ¹⁶	Inggris	986 pasien	Cross-sectional Retrospektif	Terapi booster Kolekalsiferol (Vitamin D ₃)	- Pemberian terapi <i>booster</i> vitamin D ₃ berkaitan dengan penurunan risiko mortalitas COVID-19
Alcala-Diaz et al., 2021 ¹⁷	Spanyol	547 pasien	Kohor Retrospektif	Kapsul kalsifediol 0,266 mg.	- Terdapat perbedaan signifikan pada mortalitas pasien yang menerima kalsifediol dibanding yang tidak menerima
Castillo et al., 2020 ¹⁸	Spanyol	76 pasien	Uji Klinis Acak tersamar ganda, label terbuka	Kapsul kalsifediol 0,266 mg. 2	- Pasien yang menerima terapi memiliki risiko masuk ICU yang lebih rendah dibanding yang tidak menerima terapi
Lakkireddy et al., 2021 ¹⁹	India	87 pasien COVID-19 dengan hipovitaminosis D	Uji Terkendali Acak	Terapi suplementasi vitamin D 60.000 IU	- Pasien yang menerima terapi mengalami penurunan signifikan pada penanda inflamasi yang dinilai (N/L)
Murai et al., 2021 ²⁰	Brazil	240 pasien, 120 pasien diberikan perlakuan	Uji Terkendali Plasebo, Tersamar Ganda	Dosis tunggal 200.000 IU vitamin D ₃ atau plasebo	- Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan plasebo pada lama waktu inap, risiko masuk ICU, penggunaan alat napas bantu, dan mortalitas di rumah sakit - Tidak terdapat efek samping, namun satu episode vomitus dikaitkan dengan perlakuan

Analisis retrospektif yang dilakukan oleh Sulli et al.¹⁴ yang berfokus pada *outcome* paru menunjukkan korelasi Kadar serum vitamin D yang lebih rendah secara signifikan pada pasien COVID-19 dibandingkan kontrol (median 7,9 vs. 16,3 ng/mL, $p = 0,001$) serta Korelasi positif signifikan antara kadar serum vitamin D dan PaO_2 ($p = 0,03$), SO_2 ($p = 0,05$), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0,02$) Namun korelasi negatif yang signifikan antara kadar serum vitamin D dan D-dimer ($p = 0,04$), C-reactive protein ($p = 0,04$) and persentase of O_2 pada masker venturi ($p = 0,04$) Korelasi negatif juga dilihat antara kadar serum Vitamin D dan keparahan radiologis keterlibatan paru dengan konsolidasi paru multipel ($p = 0,0001$) atau keterlibatan interstisial paru difus/parah dibandingkan pasien dengan keterlibatan ringan ($p = 0,05$). Selain itu kadar vitamin D serum yang lebih rendah secara signifikan pada pasien yang meninggal saat perawatan dibanding yang sembuh (median 3,0 vs. 8,4 ng/mL, $p = 0,046$).

Selain dampak defisiensi vitamin D diperlukan juga data mengenai pengaruh pemberian vitamin D kepada pasien COVID-19 dan melihat dampaknya terhadap keparahan dan mortalitas. Sebuah studi kohor dengan jumlah sampel kecil ($n=43$) dilakukan di Singapura oleh Tan et al [15] melihat pengaruh pemberian kombinasi vitamin D_3 1000 IU, 150mg Magnesium, dan 500mcg vitamin B_{12} (DMB) terhadap pasien COVID-19 menunjukkan lebih sedikit pasien di kelompok perlakuan yang membutuhkan terapi oksigen dan perawatan ICU. Ling et al.¹⁶ melakukan studi *cross-sectional* retrospektif terhadap 986 pasien dimana 151 di antaranya diberikan terapi *booster* vitamin D_3 sekitar $\geq 280,000$ IU dalam jangka waktu sampai 7 minggu menunjukkan pemberian terapi berkaitan secara signifikan dengan penurunan risiko mortalitas.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, Alcalá-Díaz et al.¹⁷ tidak memberikan vitamin D_3 melainkan kalsifediol. Dua kapsul kalsifediol 0,266 diberikan saat mulai rawat inap dan setelahnya satu kapsul pada hari 3, 7, 14, 21, dan 28. Hasil utama yang diukur adalah mortalitas 30 hari pertama perawatan di rumah sakit. Pasien yang menerima kalsifediol memiliki tingkat mortalitas yang lebih rendah dibanding yang tidak menerima (5 vs. 20%, $p < 0,01$). Hasil penelitian ini didukung juga oleh

penelitian Castillo et al.¹⁸ yang juga menggunakan pemberian kalsifediol dan menemukan dari 50 pasien yang ditatalaksana kalsifediol, satu masuk ICU (2%) sementara dari 26 pasien kontrol, 13 masuk ICU (50%) $p < 0,001$.

Analisis multivariat yang menghitung risiko masuk ICU untuk pasien yang diberikan kalsifediol dibanding yang tidak, setelah menyingkirkan variabel pengganggu (Hipertensi dan Diabetes Melitus Tipe 2), menemukan $\text{OR}_{\text{adj}} = 0,03$ (95% CI: 0,003-0,25). Selain itu ditemukan juga seluruh pasien yang ditatalaksana kalsifediol sembuh dan diperbolehkan pulang, tanpa komplikasi, 13 pasien yang tidak ditatalaksana kalsifediol dan tidak masuk ICU dibolehkan pulang, sementara dari 13 pasien yang masuk ICU dan tidak diberikan kalsifediol, dua meninggal dunia dan 11 lainnya sembuh dan boleh pulang.

Meskipun terdapat banyak data dan bukti yang didapat dari penelitian di atas, kebanyakan penelitian diatas masih merupakan studi retrospektif dan memiliki batasan tertentu dan diperlukan uji acak terkendali untuk menguji pengaruh vitamin D. Lakkireddy et al.¹⁹ melakukan uji acak terkendali dengan besar sampel 87 pasien COVID-19 dengan hipovitaminosis D. Dari sampel total tersebut, 44 pasien diberikan perlakuan. Kadar penanda inflamasi pasien dari kedua kelompok tersebut diambil sebelum dan sesudah perlakuan. Selain itu

vitamin D diberikan kepada kedua kelompok pada hari 0 dan hari 9/11 tergantung kategori IMT. Perlakuan berupa pemberian vitamin D dosis tinggi sebesar 60.000 IU selama 8-10 hari tergantung IMT pasien Hasil penelitian menunjukkan pasien yang diberikan terapi mengalami penurunan yang signifikan dari semua penanda inflamasi yang diukur (N/L ratio, CRP, LDH, IL6, Ferritin) dengan $p < 0,01$. Penurunan kadar penanda inflamasi kelompok yang tidak diberikan terapi tidak signifikan ($p > 0,05$). Perbedaan penurunan kadar tanda inflamasi yang sangat signifikan ditemukan antara kedua kelompok ($p < 0,01$).

Pengaruh protektif vitamin D terlihat konsisten di studi-studi yang telah disebutkan. Akan tetapi tidak semua studi mendukung hal ini. Sebuah uji acak terkendali plasebo, tersamar ganda yang dilakukan di Brazil oleh

Murai *et al.*²⁰ menunjukkan hasil yang berbeda. pemberian dosis tunggal 200.000 IU vitamin D₃ atau plasebo Berdasarkan penelitian itu tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok perlakuan dan plasebo dalam median lama waktu perawatan di rumah sakit (log rank $p = 0,59$), rasio hazard ($p = 0,62$), mortalitas di rumah sakit ($p = 0,43$), masuk ICU ($p = 0,30$) atau dibutuhkannya alat bantu napas ($p = 0,09$ padahal kadar serum vitamin D ditemukan peningkatan secara signifikan setelah pemberian vitamin D dosis tunggal pada kelompok perlakuan dibanding plasebo (44,4 ng/mL vs. 19.9 ng/mL; perbedaan 24,1 ng/mL (95% CI, 19.5-28.7); $p < .001$).

Perlu diingat berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian Murai *et al* menggunakan dosis tunggal vitamin D pada hari pertama masuk. Dalam penelitian tersebut diungkapkan beberapa keterbatasan penelitian di antaranya, berbeda dengan penelitian sebelumnya persentase pasien dengan defisiensi vitamin D dalam penelitian ini cenderung lebih rendah, kemungkinan disebabkan oleh perbedaan lokasi geografis. Oleh karena itu peneliti memperingatkan untuk berhati-hati dalam menggeneralisasikan temuan penelitian tersebut ke pasien dari daerah geografis lain. Selain itu pasien diberikan vitamin D relatif lama setelah onset gejala COVID-19 dan menyarankan untuk penelitian selanjutnya untuk menelusuri apakah pemberian preventif atau pemberian di awal gejala berguna untuk pasien COVID-19 terutama pada pasien dengan gejala sedang hingga berat.

Terdapat beberapa mekanisme yang diajukan untuk menjelaskan peran vitamin D dalam infeksi COVID-19. Diantaranya adalah mempertahankan struktur *cell junction* dan *gap junction* pada sel, juga mengurangi badai sitokin yang merupakan komplikasi COVID-19 dengan cara mempengaruhi interferon *gamma* dan faktor *necrosis tumor alfa*.²¹ Selain itu vitamin D juga berkaitan dengan homeostasis sistem pernapasan dan kardiovaskular dimana defisiensi vitamin D akan menstimulasi sistem renin-angiotensin untuk aktif secara berlebihan dan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular kronis dan menurunkan fungsi paru.²² Oleh karena itu defisiensi vitamin D dapat terlibat dalam ARDS

Perlakuan yang dilakukan adalah dan gagal jantung, dimana keduanya adalah komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 dengan gejala berat.²¹

Ringkasan

COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menjadi masalah kesehatan yang mendunia, akan tetapi informasi mengenai faktor yang berpotensi memberikan efek protektif terhadap infeksi COVID-19 masih terbatas. Vitamin D memiliki peran imunomodulasi respon tubuh terhadap infeksi virus yang menyerang sistem pernapasan. Sehingga perlu ditelusuri apakah vitamin D berpotensi untuk memiliki efek protektif terhadap COVID-19.

Berdasarkan beberapa literatur yang telah dikumpulkan, bukti untuk peran vitamin D dalam infeksi COVID-19 kebanyakan masih merupakan analisis retrospektif. Dari penelitian-penelitian tersebut ditemukan bahwa defisiensi vitamin D berkaitan secara signifikan dengan keparahan COVID-19. Selain itu pemberian suplemen vitamin D sebagai terapi juga menunjukkan penurunan keparahan dan mortalitas secara signifikan.

Meski demikian, informasi dari penelitian dengan uji acak terkendali masih terbatas dan memiliki temuan yang bertentangan. Selain itu terdapat juga beberapa uji acak yang sudah terdaftar untuk menilai peran vitamin D pada infeksi COVID-19 namun belum melaporkan temuannya. Sehingga kebanyakan temuan dalam efek protektif vitamin D kebanyakan adalah studi kohor retrospektif.

Dalam meta-analisis yang telah dilakukan, suplementasi vitamin D menunjukkan sebagai pencegahan yang aman dan efektif terhadap infeksi saluran pernapasan akut, terutama terhadap pasien dengan defisiensi.

Simpulan

Vitamin D berperan penting dalam imunomodulasi dan homeostasis sistem imun. Beberapa studi retrospektif menunjukkan korelasi antara vitamin D dan penurunan keparahan dan mortalitas COVID-19. Akan tetapi temuan dari uji acak terkendali masih terbatas dan dibutuhkan lebih banyak kohor skala besar dan uji acak terkendali untuk

menguji hipotesis ini. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan suplementasi vitamin D telah menunjukkan efek protektif terhadap infeksi pernapasan oleh karena itu, individu dengan risiko defisiensi vitamin D terutama dalam kondisi pandemi global ini disarankan untuk memperhatikan status vitamin D dan bila perlu mengonsumsi suplemen vitamin D untuk menjaga tingkat serum vitamin D yang optimal.

Daftar Pustaka

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270-273.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-513.
4. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):420-422.
5. Kong W, Agarwal PP. Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging*; 2020
6. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008; 88 (2): 491S–499S.
7. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017; 356
8. Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *MedRxiv*; 2020
9. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*; 2015
10. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology*. 2014; 21 (3): 319–29.
11. Elham AS, Azam K, Azam J, Mostafa L, Nasrin B, Marzieh N. Serum vitamin D, calcium, and zinc levels in patients with COVID-19. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2021. 43; 276-282.
12. Raharusun P, Priambada S, Budiarti D, Agung E, Budi C. Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: an Indonesian study. *SSRN J*. 2020
13. AlSafar H, Grant WB, Hijazi R, Uddin M, Alkaabi N, Tay G, Mahboub B, Al Anouti F. COVID-19 Disease Severity and Death in Relation to Vitamin D Status among SARS-CoV-2-Positive UAE Residents. *Nutrients*. 2021; 13(5):1714.
14. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021; 13(3):717
15. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Chong BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. 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*. 2020; 79-80:111017.
16. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, Jude EB. 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*. 2020; 12(12):3799.
17. Alcalá-Díaz JF, Limia-Perez L, Gomez-Huelgas R, Martín-Escalante MD, Cortes-Rodríguez B, Zambrana-García JL, et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients*. 2021; 13(6):1760.
18. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, et al. 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.
19. Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep.* 2021; 11(1):10641.
 20. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. 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.* 2021; 325(11):1053-1060.
 21. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, Bhattoa HP. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020; 12(4):988.
 22. Shi Y, Liu T, Yao L, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Sci Rep.* 2017; 7:3