

Laporan Kasus Berbasis Bukti

Defisiensi Vitamin D Pasien COVID-19 Gejala Berat Disertai Manifestasi Neurologis

Rizaldy T. Pinzon,^{1*} Nunki P. Utomo²

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana –
Rumah Sakit Bethesda, Yogyakarta,

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

*Penulis korespondensi: drpinzon17@gmail.com

Diterima 3 Maret 2022; Disetujui 2 Juni 2022

<http://doi.org/10.23886/ejki.10.63.64>

Abstrak

Saat infeksi COVID-19 menjadi pandemi ketiga dan terluas di dunia, studi mengenai tatalaksana preventif dan kuratif COVID-19 sangat dibutuhkan. Studi sebelumnya menunjukkan kemungkinan vitamin D sebagai profilaksis dan terapi untuk COVID-19, terutama saat hipovitaminosis D yang sering terjadi. Studi ini memuat dua kasus terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta Indonesia dan data tentang tanda, gejala klinis serta pemeriksaan laboratoriumnya termasuk status vitamin D yang diukur menggunakan metode laboratorium standar. Keduanya menunjukkan hasil defisiensi vitamin D. Laporan kasus berbasis bukti ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status vitamin D dan tingkat keparahan COVID-19. Pencarian literatur dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost dan ProQuest dengan kata kunci 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. Didapatkan satu artikel terkini yang mempresentasikan kasus studi ini, yaitu studi kohort yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara defisiensi vitamin D dengan tingginya risiko infeksi dan derajat keparahan COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Defisiensi Vitamin D, Vitamin D rendah.

Vitamin D Deficiency of Severe Covid-19 Symptoms with Neurological Manifestation

Abstract

As the COVID-19 infection emerges to be the third and most extensive pandemic in the world, sudden need of researches regarding its preventive and curative management raises. Vitamin D, especially in deficient subjects, has been shown to be a prophylaxis and therapy for COVID-19. This study is a report of two confirmed cases of COVID-19 in Bethesda Hospital Yogyakarta Indonesia and its data of clinical symptoms, clinical signs, and laboratory examinations including vitamin D status, measured by a standardized laboratory method which deficiency of vitamin D was found in both cases of COVID-19. This evidence-based case report examined the association between Vitamin D status and COVID-19 severity. A literature search was done on PubMed, CENTRAL, EbscoHost and ProQuest database with keywords : 'vitamin D', 'deficiency', 'status', 'COVID-19', 'severity', 'risk factor'. We found a valid and recent article which includes a cohort study that showed a significant association between Vitamin D deficiency and higher risk along with severity of COVID-19.

Keywords: COVID-19, Coronavirus, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Low Vitamin D.

Pendahuluan

Pada Maret 2020, World Health Organization (WHO) menyatakan adanya pandemi global dikarenakan infeksi coronavirus, yang kemudian penyakit tersebut dikenal dengan nama COVID-19. Kasus infeksi pertama dilaporkan dari Wuhan, China pada akhir 2019 dan menyebar ke seluruh negara di dunia¹ tanpa terkecuali. Negara-negara dengan kepadatan penduduk tinggi merupakan daerah yang sangat terdampak COVID-19, dengan insidensi kasus di Indonesia melonjak sebagai gelombang kedua pada Juni dan Juli 2021. Angka mortalitas di Indonesia adalah yang tertinggi di Asia Tenggara.²

Manifestasi neurologi umum dijumpai pada pasien COVID-19.^{3,4} Manifestasi neurologi yang paling umum dijumpai adalah nyeri kepala, ensefalopati, anosmia, hilangnya kemampuan mengecap (*dysgeusia*), dan gangguan vascular.⁵ Adanya manifestasi neurologi berhubungan dengan tingkat keparahan dan prognosis yang lebih buruk.^{3,5}

Penelitian terdahulu menunjukkan manfaat vitamin D sebagai antioksidan dan peningkatan respon imunitas seluler⁶ dan memiliki manfaat untuk menghambat kerja sitokin pro inflamasi serta blokade signal angiopoietin (Ang)-2-Tie-2 pada jalur Renin-Angiotensin.^{7,8} Selain itu, telah diteliti mengenai manfaat vitamin D dalam supresi sitokin dan mengurangi keparahan distress nafas pada pasien COVID-19.^{9,10} Data meta analisis sebelumnya menunjukkan manfaat pemberian vitamin D2/D3 oral hingga dosis 2000 IU per hari adalah aman dan memiliki efek protektif terhadap infeksi saluran nafas.¹¹

Hingga saat ini, tidak ada agen terapeutik spesifik yang secara meyakinkan terbukti bermanfaat sebagai terapi COVID-19. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan adanya potensi manfaat terapi vitamin D untuk pencegahan dan mengurangi tingkat keparahan COVID-19. Dilaporkan dua kasus COVID-19 dengan gejala berat dan manifestasi neurologi yang menunjukkan defisiensi vitamin D.

Kasus Klinis

Laporan dua kasus dengan konfirmasi COVID-19 berdasar pada pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. Data karakteristik demografik, klinis, radiologik, dan laboratorik ditampilkan di Tabel 1. Pemeriksaan kadar vitamin D dilakukan dalam waktu 24 jam sejak pasien masuk rumah sakit,

kemudian pasien tetap diamati sampai keluar rumah sakit. Data gejala klinis dan laboratorik diperoleh dari rekam medik elektronik. Pasien dirawat akibat gejala pernafasan (sesak) dan desaturasi dengan manifestasi gejala neurologi.

Pengambilan data laboratorium dan radiologi dilakukan dalam rentang waktu 24 jam pasien masuk rumah sakit. Data radiologi untuk pneumonia dan *ground glass opacity* ditetapkan oleh dokter spesialis radiologi. Pengukuran kadar vitamin D menggunakan VIDAS 25(OH)D (bioMerleux Marcy l'Etoile France) untuk Vitamin D2 dan D3 dengan *Enzyme Linked Fluorescence Assay* (ELISA). Penetapan status vitamin D yaitu: defisiensi (25(OH)D <10 ng/dL), insufisiensi (25(OH)D 10-29 ng/dL), dan normal (25(OH)D levels 30-100 ng/dL)¹².

Tabel 1. Data Demografik, Klinis, dan Laboratorik Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan Manifestasi Gejala Neurologis

Karakteristik Demografi	Pasien 1	Pasien 2
Usia (Tahun)	59	61
Jenis kelamin	Laki-laki	Perempuan
Gejala	Anosmia, demam, nyeri kepala, nyeri seluruh tubuh	Anosmia, nyeri kepala, delirium, demam
Komorbid	Pasca stroke iskemik, hipertensi	Pasca stroke iskemik, hipertensi, diabetes
Kadar vitamin D (ng/mL)	<8,1	10,6
Status Vitamin D	Defisiensi	Defisiensi
Hemoglobin (g/dL)	12,4	16
Sel darah putih (10 ³ /µl)	11,80	12,14
Sel darah merah (10 ⁶ /µl)	3,94	5,14
platelet (10 ³ /µl)	251	174
limfosit (%)	14,0	16,8
NLR	20,3 (meningkat)	18,9 (meningkat)
CRP	26 (meningkat)	32 (meningkat)
D-Dimer	1812 (meningkat)	1450 (meningkat)
Ro thorax	Pneumonia bilateral	Pneumonia bilateral

NLR: *Neutrophil to lymphocyte ratio*; CRP: *c-reactive protein*

Rumusan Masalah

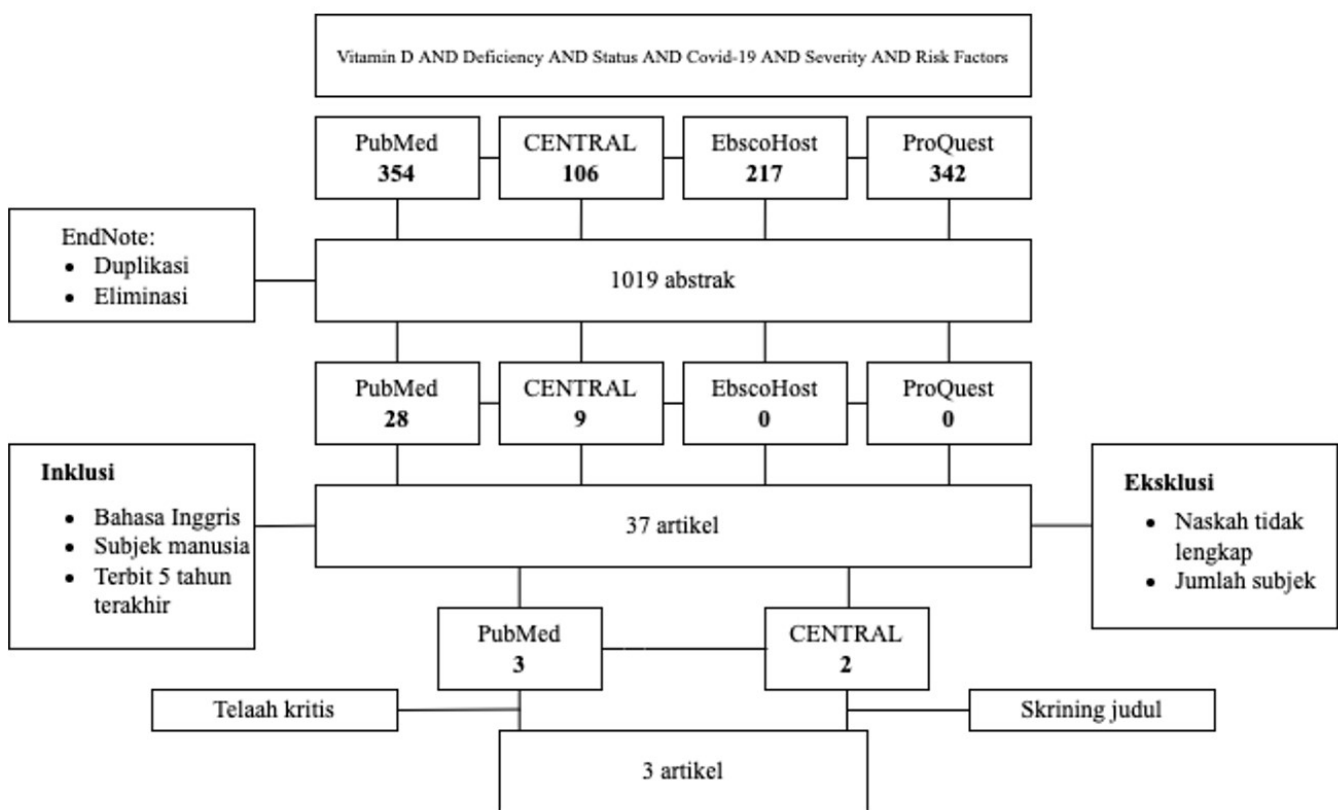
Kedua kasus menunjukkan gambaran radiologi pneumonia dan membutuhkan suplementasi oksigen *high flow* karena desaturasi. Nilai rasio neutrophil limfosit, D-Dimer, dan CRP menunjukkan angka yang tinggi. Ketiganya adalah prediktor inflamasi fase akut yang mengindikasikan keparahan penyakit.^{3,5} Kedua kasus menunjukkan defisiensi vitamin D sehingga muncul pertanyaan “apakah kadar vitamin D yang rendah merupakan faktor prediktor keparahan pada pasien dengan COVID-19?”. Pertanyaan klinik ini merupakan pertanyaan terkait

kausalitas/harm. Komponen PECO (*Population-Exposure-Comparison-Outcome*) pertanyaan klinik tersebut adalah sebagai berikut:

- (1) Populasi : pasien dengan COVID-19;
- (2) Eksposur: kadar vitamin D rendah,
- (3) Pembandingan : kadar vitamin D normal, dan
- (4) Luaran : keparahan COVID-19; sedang dan berat.

Studi kausalitas observasional dengan hirarki tertinggi adalah kohort. Pelacakan pustaka akan difokuskan pada desain kohort (*level of evidence 2A*).

Strategi Penelusuran Pustaka



Gambar 1. Flowchart Alur Pelacakan Pustaka

Pelacakan pustaka dilakukan pada awal bulan Oktober 2021 dan dilakukan di database PubMed, CENTRAL, EbscoHost, dan ProQuest. Kata kunci yang dimasukkan adalah: *vitamin D, deficiency, status, covid-19, severity, risk factor*. Dilakukan pembatasan literatur untuk mengeliminasi dan menghindari duplikasi dengan menggunakan EndNote. Kriteria inklusi literatur yaitu berbahasa Inggris, subjek penelitian manusia, dan terbit maksimal 5 tahun terakhir. Eksklusi yaitu dengan menentukan disain terbaik, kelengkapan naskah

dan jumlah subjek sehingga menghasilkan 3 artikel; peneitian oleh Demir et al¹³, Mariani et al¹⁴ dan Singh et al.¹⁵ Setelah melakukan telaah kritis mengenai *validity, relevance* dan *applicability*, didapatkan 1 artikel yaitu “*Vitamin D Deficiency is Associated with Positivity and Severity of the Disease*”.¹³

Hasil Penelusuran Pustaka

Tabel 2 menunjukkan ringkasan bukti ilmiah penelitian tersebut.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Pelacakan Pustaka

Nama (Tahun)	Metode	Subjek	Hasil
Demir, et al ¹³	Kohort retrospektif	487 subjek dengan data vitamin D sebelum terdiagnosis COVID-19, diikuti berdasarkan pada status vitamin D	Subjek dengan kadar vitamin D rendah (<10 ng/ml) lebih berisiko terkena COVID-19 (44% VS 31%). Pada kelompok terkonfirmasi COVID-19, kelompok dengan nilai vitamin D >30 ng/ml secara bermakna memiliki kadar D-dimer dan C-reactive protein (CRP) yang lebih rendah, gambaran paru-paru yang lebih baik, dan rawat hari inap yang lebih pendek.
Mariani, et al ¹⁴	Studi ekologi/korelasi populasi	Data penduduk di 46 negara	Terdapat hubungan antara prevalensi defisiensi vitamin D di populasi dengan meningkatnya risiko terinfeksi COVID-19, tingkat keparahan serta risiko kematian oleh COVID-19.
Singh, et al ¹⁵	Potong lintang	156 subjek dengan data vitamin D serta komorbiditasnya	Subjek dengan kadar vitamin D rendah (20-30 ng/ml), obesitas, berusia lebih dari 50 tahun dan berjenis kelamin laki – laki memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi. Faktor risiko lain yaitu komorbiditas diabetes melitus dan hipertensi.

Telaah kritis dilakukan menggunakan *CEBM University of Oxford appraisal tools* untuk literatur ekologi

dan prevalensi (potong lintang) dilakukan oleh dua penulis sebagai peninjau kemudian dituang dalam lembar kerja yang telah dirancang. Semua perbedaan diselesaikan dengan kesepakatan. Telaah dimulai dengan menilai *validity*, *importance* dan *applicability* (Tabel 3). Pertanyaan pertama untuk menilai apakah artikel tersebut valid atau tidak adalah “apakah kelompok pasien didefinisikan dengan cara yang serupa dalam segala aspek kecuali dalam hal paparan kausa?”. Jawaban pertanyaan ini adalah dengan melihat bagian metode penelitian. Pertanyaan kedua adalah “apakah paparan dan luaran klinik diukur dengan cara yang sama antara kedua kelompok (bisa objektif ataupun tersamar)?”. Bila paparan dan luaran bersifat objektif (misal: kematian atau data lab), maka penyamaran tidak perlu. Bila *outcome* klinik bersifat subjektif (misal: rasa nyeri, cemas, depresi), maka penyamaran (*blinding*) diperlukan. Penyamaran diperlukan untuk mencegah bias pengukuran.^{14,15}

Studi oleh Demir et al¹³ menunjukkan bahwa rekam medis dari 2600 pasien didiagnosa COVID-19 menggunakan metode RT-PCR yang dilakukan pemeriksaan kadar vitamin D dalam rentang waktu 6 bulan sebelum penelitian dilakukan. Dari 227 subyek yang tersaring, terdapat empat kelompok subyek berdasarkan kadar vitamin D subyek. Untuk perbandingan, dilakukan rekap kadar vitamin D dari 260 pasien yang tidak mengidap COVID-19 dalam periode yang sama dengan penelitian ini yaitu November 2019 hingga November 2020. Hasil pemeriksaan hemogram, biokimia dan penanda inflamatorik kedua

kelompok dibandingkan dan dicari variabel yang signifikan secara statistik. Tidak ada *missing data* terkonfirmasi. *Risk of bias* dianalisa menggunakan *Cochrane Tool to Assess Risk of bias in Cohort Studies*¹⁶ yang menunjukkan hasil *low risk of bias*.

Diskusi

Hingga saat ini, belum ada terapi preventif dan kuratif spesifik untuk penanganan COVID-19 selain penanganan simptomatik. Perbaikan gejala dan prognosis diyakini didapatkan dari suplementasi berbagai zat, termasuk antioksidan dan imunomodulator.¹⁷ Hasil telaah ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen yang terbukti meningkatkan risiko dan keparahan COVID-19.¹³

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang dapat disintesis melalui konversi *dehydrocholesterol* di kulit dengan bantuan sinar ultraviolet B (UVB) dan dapat juga diperoleh dari sumber makanan. Vitamin D memberi efek terapeutik untuk tubuh sebagai neuroprotektor, menurunkan stress oksidatif, dan mengembalikan fungsi sistem *renin-angiotensin-aldosterone* (RAS) yang terganggu pada patogenesis COVID-19 dengan manifestasi gangguan neurovascular.⁴ Sebelumnya, telah diteliti korelasi vitamin D dengan berbagai gangguan sistem pernafasan yang menunjukkan hasil bervariasi, baik korelasi negatif¹⁸ maupun positif^{11,19} dengan kadar 25(OH)D lebih dari 30 ng/ml dapat menurunkan risiko infeksi virus Epstein-Barr, Herpes Zooster, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), campak, dan Ebola.²⁰

Literatur yang digunakan untuk kajian pustaka pada studi ini adalah studi kohort retrospektif. Secara

umum, populasi yang digunakan pada penelitian oleh Demir et al¹³ mirip dengan kasus klinis yang digunakan pada studi ini dilihat dari tes diagnostik COVID-19, parameter biomarker yang digunakan dan diteliti sehingga hasil penelitian Demir et al¹³ relevan untuk diaplikasikan. Untuk mengeliminasi heterogenitas, Demir et al¹³ membagi subyek menjadi 4 kelompok berdasarkan kadar vitamin D dengan hasil 99 subyek memiliki kadar vitamin D <10 ng/ml; 73 subyek 10 – 20 ng/ml; 42 subyek 20 – 30 ng/ml; dan 13 subyek >30 ng/ml. Distribusi gender dikoreksi kontinyu menggunakan X²-test. Tidak ada biomarker yang signifikan secara statistik selain CRP dan D-Dimer. Hasil interpretasi radiologi yaitu gambaran *ground-glass* atau konsolidasi atau jumlah segmen paru yang terlibat terbukti signifikan secara statistik berhubungan dengan kadar vitamin D¹³ yang mendukung hasil kedua kasus klinik di studi ini. Demir et al¹³ menyimpulkan bahwa pasien dengan defisiensi vitamin D berisiko tinggi mengidap COVID-19; selain itu pasien COVID-19 yang memiliki kadar vitamin D sufisien terbukti memiliki kadar CRP yang lebih rendah, D-dimer yang lebih rendah, rendahnya frekuensi terjadinya opasitas *ground-glass* dari gambaran radiologi toraks, dan durasi rawat inap yang lebih singkat dibandingkan dengan subyek berkadar vitamin D yang lebih rendah sehingga pertanyaan klinis studi ini dapat terjawab. Namun, penelitian Demir et al¹³ tidak bisa membuktikan peningkatan NLR yang dialami oleh kasus simulasi di studi ini, serta tidak adanya ukuran besaran hubungan *exposure* dengan *outcome* yang terstandard (misal : RR).

Berbagai kajian dan penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi dan keparahan COVID-19. Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada populasi lanjut usia, pasien dengan hipertensi, diabetes, dan obesitas yang semuanya terkait dengan peningkatan risiko dan keparahan COVID-19.^{15,17} Suplementasi vitamin D berhubungan kausatif dengan penurunan insidensi dan tingkat keparahan dari berbagai infeksi virus terutama COVID-19, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsentrasi vitamin D yang optimal dapat menurunkan risiko infeksi dan dipertimbangkan menjadi salah satu terapi COVID-19 agar prognosis baik.^{9,21} Risiko mengalami gejala berat COVID-19 meningkat seiring dengan menurunnya kadar 25(OH)D dalam tubuh. Sebaliknya, gejala ringan COVID-19 cenderung dialami oleh pasien COVID-19 dengan kadar 25(OH)D optimal.¹⁹ Beberapa studi juga menunjukkan bahwa konsumsi vitamin D hingga 4.000 IU/hari dapat menurunkan

risiko infeksi pernapasan, Beberapa peneliti mempertimbangkan rekomendasi peningkatan dosis vitamin D hingga 4.000 IU/hari untuk dapat memberikan perlindungan terhadap COVID-19.¹⁷

Tabel 3. Daftar Tilik Telaah Kritis untuk Artikel Harm

Kriteria	Demir, et al ¹³	Mariani, et al ¹⁴	Singh, et al ¹⁵
<i>Apakah Hasil dari Studi Harm ini valid?</i>			
Disain Studi	Kohort Retrospektif	Studi Ekologi	Potong Lintang
Apakah ada kelompok pasien yang dijabarkan secara jelas, yang sama dalam berbagai hal selain daripada eksposur terhadap pengobatan atau penyebab yang lain?	Ya, studi kohort retrospektif	Tidak, sampel heterogen	Ya
Apakah pengobatan/ eksposur dan <i>outcome</i> klinis diukur dengan cara yang sama pada kedua kelompok (<i>assesmen outcome</i> baik secara obyektif maupun disamakan terhadap eksposur)?	Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR	NA	Ya, data vitamin D dan data konfirmasi COVID-19 dengan PCR
Apakah <i>follow-up</i> pasien pada penelitian ini cukup lama dan tuntas?	Ya, kurang lebih 1 tahun & data lengkap	NA	Tidak, kurang lebih 1,5 bulan & data lengkap
<i>Apakah hasilnya memuaskan untuk sebagian tes diagnostik untuk sebab-akibat?</i>			
Apakah jelas bila eksposur mendahului onset dari <i>outcome</i> ?	Ya, karena studi kohort	Tidak, sampel heterogen	Tidak, karena studi potong lintang
Apakah ada gradien <i>dose-response</i> ?	Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19	Ya, semakin rendah kadar vitamin D maka semakin berisiko terinfeksi COVID-19	Tidak
Apakah ada bukti positif dari penelitian " <i>de challenge-rechallenge</i> "?	Tidak ada	NA	Tidak
Apakah hubungan/ <i>association</i> dari studi ke studi konsisten?	Ya, bukti penelitian sebelumnya ada	Ya, bukti penelitian sebelumnya ada	Ya, bukti penelitian sebelumnya ada
Apakah hubungan tersebut masuk akal secara biologis ?	Ya, mekanisme jelas	Ya, mekanisme jelas	Ya, mekanisme jelas
<i>Apakah hasil artikel ini dapat diterapkan secara relevan pada studi?</i>			

Apakah kedua kelompok subjek studi merupakan kelompok serupa dan direkrut dari populasi yang sama?	Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap	Tidak, sampel heterogen	Ya, pasien COVID-19 yang dirawat inap
Apakah hasil studi ini dapat menjawab pertanyaan penelitian?	Ya, defisiensi vitamin D berhubungan dengan meningkatnya risiko terkena COVID-19	Tidak, bukti dari studi observasional menunjukkan hubungan antara risiko COVID-19 dan kematian bergantung individu	Ya,
<i>Apakah hasil yang valid dari studi harm ini penting ?</i>			
Apa ukuran besaran untuk hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ?	Berhubungan dan tidak berhubungan (statistik)	<i>Incidence Rate Ratio</i> (IRR)	<i>Risk ratio</i> (RR)
Apa estimasi keakuratan hubungan antara eksposur dengan <i>outcome</i> ?	Ya; data presisi, nilai SD kecil	NA	Ya; data presisi, nilai SD kecil

Kesimpulan

Telah dilaporkan dua kasus COVID-19 dengan gejala neurologis yang mengalami defisiensi vitamin D. Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko independen dari gejala berat COVID-19. Suplementasi vitamin D diperlukan agar kadar vitamin D tubuh optimal.

Daftar Pustaka

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 20;382:727–33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Satgas Covid-19. Peta Sebaran Covid-19 [Internet]. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19: Jakarta; 2020 [diakses 1 Februari 2021]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
- Berlit P, Bösel J, Gahn G, Isenmann S, Meuth SG, Nolte CH, et al. Neurological manifestations of COVID-19 - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract*. 2020;2:51. doi: 10.1186/s42466-020-00097-7.
- Padda I, Khehra N, Jaferi U, Parmar MS. The Neurological Complexities and Prognosis of COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:2025–36. doi: 10.1007/s42399-020-00527-2.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7:4240–70. doi: 10.3390/nu7064240
- Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*. 2017;27. doi: 10.1002/rmv.
- Arboleda JF, Fernandez GJ, Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-mediated attenuation of miR-155 in human macrophages infected with dengue virus: Implications for the cytokine response. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2019;69:12–21. doi: 10.1016/j.meegid.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12:1–19. doi: 10.3390/nu12040988
- McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J*. 2020;113:58.
- 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. doi: 10.1136/bmj.i6583.
- Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Med*. 2013;44:e38–42. doi.org/10.1309/LMONQZQ27TIN7XFS
- Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol*. 2021;93:2992–9. doi: 10.1002/jmv.26832
- Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Heal Secur*. 2021;19:302–8. doi: 10.1089/hs.2020.0137
- Singh S, Nimavat N, Singh AK, Ahmad S, Sinha N. Prevalence of low level of vitamin d among covid-19 patients and associated risk factors in India – a hospital-based study. *Int J Gen Med*. 2021;14:2523–31. doi: 10.2147/IJGM.S309003
- Cochrane. Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies [Internet]. Diakses 2 Maret 2021. <http://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org/bias/files/uploads/Tool to Assess Risk of Bias in Cohort Studies.pdf>.
- Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, et al. Covid-19 and high-dose Vitamin D supplementation trial in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21:1–10. doi: 10.1186/s13063-020-04928-5.
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection

- and mortality. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32:1195–8. doi:10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron J.* 2020;2019:1–9. doi:10.2139/ssrn.3571484
 20. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006;311:1770–3. doi: 10.1126/science.1123933
 21. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus—Covid-19: what can we do to minimize risks. *Eur J Biomed.* 2020;7:432-8.