

Scoping Review: Peranan Vitamin-D dalam Penanganan Pasien Covid-19

Dwi Widi Mandasari*, Maya Tejasari, Widayanti

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*mandasari146@gmail.com , mayatejasari@gmail.com, widays737@gmail.com

Abstract. Corona Virus Disease-2019 (Covid-19) is a serious global problem that still needs to be addressed at this time. Covid-19 is caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). One of the Covid-19 prevention measures related to nutrition is the consumption of vitamin D. This study is a Scoping review, a systematic search was carried out through 3 databases (PubMed, Spinger Link, Science Direct,) that met the eligibility criteria. The search results from a total of 5,662 articles contained 494 according to the inclusion criteria, namely 2019 - 2021, observational, experimental, full text, in English and obtained 8 articles according to PICOS. The results of a review and analysis of 9 articles, all of which showed that there was a reduced risk of mortality in the group given vitamin D supplements than the control group that was not given vitamin D. Vitamin D inactivates viral pathogens or inhibits viral replication. So it has a positive effect on the immune system. And useful for handling Covid-19 patients. The conclusion of this study is that the administration of vitamin D can reduce the risk of mortality and increase improvement in the treatment of COVID-19 patients.

Keywords: Covid-19, Adult, Patient, Role, Vitamin D.

Abstrak. Corona Virus Disease-2019 (Covid-19) menjadi masalah global serius yang masih perlu ditanggulangi saat ini. Covid-19 disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Salah satu langkah pencegahan Covid-19 yang terkait bidang gizi adalah konsumsi vitamin D. Penelitian ini merupakan Scoping review, pencarian sistematis dilakukan melalui 3 database (PubMed, Spinger Link, Science Direct,) yang memenuhi kriteria kelayakan. Hasil pencarian dari total 5.662 artikel terdapat 494 sesuai dengan kriteria inklusi yaitu 2019 - 2021, observasioal, eksperimental, full text, berbahasa Inggris dan didapatkan 8 artikel sesuai PICOS. Hasil telaah dan analisis dari 9 artikel, semua artikel menunjukkan bahwa terjadi penurunan resiko mortalitas pada kelompok yang diberi suplemen vitamin D daripada kelompok kontrol yang tidak diberikan vitamin D. Vitamin D menonaktifkan patogen virus atau menghambat replikasi virus. sehingga memiliki efek positif untuk system kekebalan tubuh. Dan bermanfaat untuk penanganan pasien covid-19. Simpulan dari penelitian ini adalah pemberian vitamin D dapat mengurangi resiko mortalitas serta meningkatkan perbaikan dalam penanganan pasien covid-19.

Kata Kunci: Covid-19, Dewasa, Pasien, Peran, Vitamin D.

A. Pendahuluan

Corona Virus Disease-2019 (Covid-19) menjadi masalah global serius yang masih perlu ditanggulangi saat ini. Covid-19 disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrom* Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Menurut data yang dirilis *World Health Organization* (WHO) pada 02 Maret 2020, 90.308 pasien terinfeksi COVID-19.¹ Menurut Data Kemenkes RI, 2021 bahwa pada 8 Januari 2021, virus corona SARS-CoV-2 menyerang sekitar 88.368.358 orang.² Salah satu langkah pencegahan Covid-19 yang terkait bidang gizi adalah konsumsi vitamin D. 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).³

Vitamin D meningkatkan imunitas seluler dengan mengurangi kejadian badai sitokin yang diinduksi oleh sistem imunitas non adaptif. Sistem tersebut menghasilkan sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi sebagai respon atas infeksi virus dan bakteri, seperti yang terjadi pada pasien Covid-19.^{4,5} Suplementasi vitamin D meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan antioksidasi, yaitu (glutation reduktase dan subunit glutamat–sistein ligase *modifier*).⁶ Beberapa obat yang diduga menurunkan kadar vitamin D adalah obat antiepilepsi, anti neoplastik, antibiotika, anti-inflamasi, antihipertensi, antiretroviral, preparat hormon, dan beberapa herbal.⁷ Dalam metaanalisis uji klinis acak terkontrol, Mubina (2021) menunjukkan bahwa vitamin D profilaksis mengurangi risiko perburukan infeksi saluran pernapasan, Vitamin D3 disintesis secara non-enzimatik dalam kulit selama paparan radiasi ultraviolet B (UVB) dibawah sinar matahari. Vitamin D3 tidak aktif dan membutuhkan konversi enzimatik di hati dan ginjal untuk membentuk bentuk aktif, 1,25-dihydroxy vitamin D.⁸ Berdasarkan uraian tersebut, maka, peneliti tertarik untuk melakukan kajian mengenai Peran vitamin D dalam penanganan pasien Covid-19.⁸

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Pencarian data mengacu pada sumber database. Penelitian ini menggunakan pubmed, *springer link*, *science direct* dan yang sifatnya resmi yang disesuaikan dengan judul penelitian, abstrak, dan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel. Kata kunci ini disesuaikan dengan pertanyaan penelitian yang telah dibuat sebelumnya yaitu *pubmed* : ("COVID-19"[Mesh]) AND "Vitamin D"[Mesh] diperoleh 471 artikel, *springer link* : (((((covid 19) OR (corona)) OR (sarcov2)) OR (corona virus)) AND (treatment)) AND (vitamin D) diperoleh 4151, *Science Direct* : (((((covid 19) OR (corona)) OR (sarcov2)) OR (corona virus)) AND (treatment)) AND (vitamin D) diperoleh 1040. Sehingga jumlah total keseluruhan artikel adalah 5.662 artikel.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 4. 1 Hasil Scoping Review Peran Vitamin D dalam penanganan pasien Covid-19

No.	Judul/peneliti	Tahun	Lokasi	Tujuan	Desain penelitian	Jumlah responden	Intervensi	Metode pengukuran	Teknik analisis	Hasil
1.	"Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy"	2020	Spain	Untuk mengevaluasi efek pengobatan calcifediol pada pasien Covid-19 yang dirawat	Randomized clinical study	Tujuh puluh enam pasien (45 laki-laki (59%) dan 31 perempuan)	pasien dengan pengobatan Calcifediol vs Tanpa Calcifediol (vitamin D) standar	Skala keparahan CURB65 (mereko mendasikan masuk rumah sakit jika skor total >1)	Uji-t untuk variabel kualitatif, uji 2 dan uji eksak Fisher (dengan frekuensi <5).	Pada awal, tidak ada perbedaan yang signifikan. 50% dari pasien yang tidak diberikan calcifediol masuk ICU. Dari

on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study"			di rumah sakit Spanyol ⁹		an) dan diacak: - 26 tahun pasien gobatan calcediol, 50 dengan gobatan calcediol ⁹	intervensi nya dosis : The Endocrine Society' Practice Guidelines ⁵ merekomendasikan strategi pengobatan untuk pasien dengan defisiensi vitamin D tergantung pada usia dan kondisi medis.	kombinasi hidroksi-klorokuin (400 mg setiap 12 jam pada hari pertama, dan 200 mg setiap 12 jam selama 5 hari berikutnya), azitromisin (500 mg per oral selama 5 hari) dan untuk pasien dengan pneumonia dan skor NEWS ≥ 5 , antibiotik spektrum luas (ceftriaxone 2 g intravena setiap 24 jam selama 5 hari) ditambahkan ke hidroksiklorokuin dan azitromisin. Hidroksiklorokuin (EC ₅₀ = 0,72 M) adalah c	rasio Odds pasangan dan 95% CI untuk kemungkinan masuk ke ICU. Nilai p signifikan dipertimbangkan ketika p < 0,05. perangkat lunak IBM SPSS Statistics (SPSS)	pasien yang diobati dengan calcifediol, tidak ada yang meninggal, dan semuanya dipulangkan, tanpa komplikasi. 13 pasien yang tidak diobati dengan calcifediol, yang tidak dirawat di ICU, dipulangkan. 13 pasien yang dirawat di ICU, dua meninggal dan 11 sisanya dipulangkan
---	--	--	-------------------------------------	--	--	---	--	--	--

2.	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	2021	prancis	Untuk menentukan suplementasi vitamin D3 yang dikonsumsi sebelum atau selama COVID-19 dikaitkan dengan kelangsungan hidup pada pasien geriatri yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 ¹⁰	experimental study	Total subjek 95 (semua peserta yang diberi suplement vitamin D3 sebelum atau selama COVID-19 (n = 67) dan kelompok pembandingan melibatkan mereka yang tidak mengonsumsi suplement vitamin D (n = 28). ¹⁰	Kadar 25-hydroxy vitamin D dalam darah dibagi menjadi tiga golongan: kadar > 30 ng/mL sedangkan kadar < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) digolongkan sebagai defisiensi vitamin D.	Hasil utama adalah kematian karena semua penyebab selama 3 bulan. Tindak lanjut dimulai dari hari diagnosis COVID-19 untuk setiap pasien dan dilanjutkan selama 3 bulan atau sampai kematian.	Perbandingan uji Chi-kuadrat, yang sesuai dengan pempe-rhitungan usia, jenis kelamin, skor GIR dan konsent rasi 25(OH) D) dan regresi Cox yang disesuaikan sepenuhnya.	Suplementasi vitamin D3 berhubungan dengan kelangsungan hidup 3 bulan yang lebih baik pada pasien COVID-19 yang lansia.
3.	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)	2020	singapura	mengetahui hasil klinis pasien lanjut usia dengan coronavirus (COVID-19) yang menerima kombinasi vitamin D, magnesium, dan vitamin B12 (DMB) dibandingkan dengan mereka	Cohort study	43 pasien terdiri dari 7 pasien di kelompok eksperimen dan 26 di kelompok kontrol. ¹¹	pasien berusia > 50 tahun dengan COVID-19 di rumah sakit akademik tersier. Terapi terdiri dari dosis 1000 IU oral vitamin D3 (cholecalciferol), 150 mg magnesi	Terapi terdiri dari vitamin D3 (colecalciferol) dosis 1000-IU oral harian tunggal, 150 mg magnesium oksida, dan 500mg vitamin B12 (methylcobalamin) selama 14 hari.	<i>Univariate and multivariable binary logistic</i> <i>Quantitative</i> <i>Statistical software SPSS 25 (IBM, Armonk, NY, USA)</i>	Tidak ada kematian pada kedua kelompok selama masa tindak lanjut.

				yang tidak. ¹¹			um oksida, dan 500 mg vitamin B12 (methyl cobalami) selama 14 hari.			
4.	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	2020	Jerman	Untuk menentukan kematian COVID-19 dipengaruhi oleh kadar serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) atau terapi kolekalsiferol. ¹²	cohort	986 peserta dengan COVID-19 dipelajari, di antaranya 151 (16,0%) menerima terapi tambahan kolekalsiferol dan sisanya dengan kadar serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D). terapi kolekalsiferol dosis tinggi (60.000 IU kolekalsiferol selama 7 hari) pada 40 pasien positif SARS-CoV-2 ¹²	Cholecalciferol, 20,000 IU - 50,000 weekly, menerima terapi penguat kolekalsiferol jika mereka diketahu i kekurangan vitamin D (serum 25(OH)D 25-50 nmol/L) atau kekurangan sebagai bagian dari perawatan klinis rutin.	Serum 25(OH)D diukur dengan UniCel DxL 800 Access Immunoassay System (Beckman Coulter Life Sciences, Indianapolis, IN, USA) di Rumah Sakit Umum Tameside, unit analisis cobase 801 (Roche, Basel, Swiss) di Rumah Sakit Royal Preston, dan Sistem Immunoassay ADVIA CentaurXPT (Siemens Healthineers, Erlangen, Jerman) di UHL Dan	<i>Uji rank-sum Wilcoxon</i>	pengobatan dengan terapi tambahan kolekalsiferol, terlepas dari kadar serum 25(OH)D awal, dapat menurunkan risiko kematian pada pasien rawat inap yang dirawat dengan COVID-19.

								status vitamin D		
5	Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study	2021	spanyol	Membandingkan pemberian kalsifediol oral atau tidak terhadap risiko kematian pasien rawat inap karena COVID-19. ¹³	Retropective, cohort study.	537, 79 dan (14.7%) received calcifediol treatment. Sisanya tidak mendapatkan pemberian kalsifediol oral ¹³	Pasien menerima pengobatan kalsifediol (25-hidroksi vitamin D3) (0,266 mg/kapsul, 2 kapsul saat masuk dan kemudian satu kapsul pada hari ke 3, 7, 14, 21, dan 28) atau tidak	complete blood count using flow cytometry (ADVIA 2120i, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), coagulation study including d-dimer (coagulation and immunoturbidimetric assay on ACL TOP 700, Instrumentation Laboratory/Werfen), and others parameters related to renal and liver function, lactate dehydrogenase (spectrophotometric assay on Advia chemistry 2400 XPT, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), ferritin, C-	Uji 2 atau uji eksak Fisher digunakan untuk variabel kategori dan uji t Student atau uji Kruskal-Wallis untuk variabel kontinu. Dengan regresi logistik multivariabel dengan uji Retrospective, cohort study.	Di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, pengobatan dengan kalsifediol, dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima kalsifediol, secara signifikan dikaitkan dengan kematian di rumah sakit yang lebih rendah selama 30 hari pertama.

								reactive protein (CRP) (immunoturbidimetric assay on Advia chemistry 2400 XPT, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany), and IL-6 (chemiluminometric immunoassay on Advia Centaur XPT, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). O ₂ saturation (SaO ₂) and chest radiography dengan uji Retrospective, cohort study.		
6.	Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with	2021	Italy	untuk menyelidiki dampak hipovitaminosis D dan hiperparatiroidisme sekunder pada pasien COVID-19. ¹⁴	Retrospective, cohort	28 pasien (8,0%) dengan dampak hipovitaminosis D dan hiperparatiroidisme sekunder pada pasien	1500 unit per hari	rasio PaO ₂ /FiO ₂ , hipertensi, penyakit arteri koroner (CAD), penyakit ginjal kronis (CKD) (dari stadium 3A dan	Uji Mann-Whitney dan Kruskal-Wallis, dengan uji Bonferroni, Wilcoxon post hoc. Frekuensi dibandingkan	Pada pasien yang dievaluasi untuk PTH serum (97 kasus), hiperparatiroidisme sekunder disertai defisiensi vitamin D secara signifikan terkait dengan

	COVID-19					COVID-19. ¹⁴	lebih buruk, sesuai dengan eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , dihitung dengan CKD-EPI), obesitas (didefinisikan sebagai Indeks Massa Tubuh > 30 kg/m ²), kanker masa lalu atau aktif, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), pengobatan dengan vitamin D sebelum dan selama rawat inap, jumlah limfosit ($\times 1000/\text{mm}^3$), serum 25(OH) D, kalsium total (mmol/L), albumin (gr/dL), interleukin-6 (IL-6, pg/mL), D-Dimer (ng/mL), feritin	dengan uji Chi-Square d, A regresi logistik	gagal napas, hipoksemia akut
--	----------	--	--	--	--	-------------------------	---	---	------------------------------

								(ng/mL), dan protein reaktif C (CRP, mg/dL) pada awal penelitian . Serum PTH.		
7 .	Vitamin D supplem entation and COVID- 19 risk: a populati on- based, cohort study	20 21	Barcelo na,catal onia	mengan alisis hubunga n antara supleme ntasi cholecal ciferol atau calcifedi ol, kadar serum 25- hydroxy vitamin D (25OHD) dan outcome s covid- 19 ¹⁵	retros pectiv e cohort	pasien yang mendap atkan cholecal ciferol (n = 201 respond en) atau calcifedi ol (n = 207 respond en) yang tidak meneri ma supleme n vitamin D (4.267.4 30) ¹⁵	> 250 µg of cholecal ciferol (12.5 DDD) or > 250 µg of calcifedi ol	Serum vitamin D, mortalitas dengan suplemen tasi cholecalc iferol atau calcifedio l, kadar serum 25- hydroxyv itamin D (25OHD) dan outcomes covid-19	multiva riate Cox proporti onal hazard	Pasien yang menjalani pengobata n kolekalsif erol yang mencapai kadar 25OHD 30 ng/ml memiliki risiko infeksi SARS- CoV2 yang lebih rendah, risiko COVID- 19 parah yang lebih rendah, dan kematian COVID- 19 yang lebih rendah pasien yang menjalani pengobata n kalsifediol yang mencapai kadar 25OHD serum 30 ng/ml juga memiliki risiko infeksi SARS- CoV2

										yang lebih rendah, risiko COVID-19.
8.	Retrospective analysis of vitamin D status on Δ inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection	2021	Turkey	menyeli diki hubungan antara status serum 25-hidroksi vitamin D dalam ¹⁶	Retrospective analysis observational	Lima puluh enam pasien, yang dirawat di klinik darurat dan didiagnosis dengan infeksi COVID-19 ¹⁶	pasien defisiensi vitamin D (50%) dengan rata-rata suplementasi vitamin D 800-1000 IU/hari dengan kolekalsiferol	hospital database.	(Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk test), uji chi-kuadrat atau Fisher's, uji eksak (ketika asumsi uji chi-kuadrat tidak berlaku	Pasien yang tidak menggunakan suplemen vitamin D dalam waktu 6 bulan sebelum infeksi COVID-19 lebih mungkin didiagnosis dengan pneumonia.

Dari hasil *Scoping Review* di atas didapatkan 7 artikel di bandingkan dengan mortalitas, manifestasi klinis, komplikasi, dan 1 artikel yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan pada kelompok yang di berikan vitamin D dan tidak diberikan suplementasi vitamin. Berdasarkan Cedric Annweiler,dkk (2021) Setelah dilakukan pengujian hasil yang di dapatkan adalah mortality, pasien yang diberikan suplemen berupa vitamin D3 bolus (yaitu, 50.000 IU per bulan, atau 80.000 IU atau 100.000 IU atau 200.000 IU setiap 2-3 bulan), atau suplementasi harian dengan 800 IU.³¹ berdasarkan metaanalisis uji klinis acak terkontrol, Mubina (2021) menunjukkan bahwa vitamin D profilaksis mengurangi risiko perburukan infeksi saluran.Kekurangan vitamin D adalah masalah kesehatan masyarakat global utama di semua kelompok usia.¹⁷ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mubina (2021) yang berjudul pengaruh vitamin D terhadap keparahan dan mortalitas COVID-19, menunjukkan hasil bahwa Vitamin D berperan penting dalam imunomodulasi dan homeostasis sistem imun. Studi retrospektif menunjukkan korelasi antara vitamin D dan penurunan keparahan dan mortalitas COVID-19.¹⁸ Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan Ardiaria (2020), 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 mengkonsumsi suplemen vitamin D untuk menjaga tingkat serum vitamin D yang optimal.¹⁹

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil pencarian data 7 artikel di bandingkan dengan mortalitas, manifestasi klinis, komplikasi, dan 1 artikel yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan pada kelompok yang di berikan vitamin D dan tidak diberikan suplementasi vitamin. Vitamin D dapat berpengaruh baik terhadap pencegahan serta pengobatan pada perawatan pasien yang menderita Covid-19. Bahwa vitamin D dapat menurunkan resiko terjadinya infeksi covid-19, selain itu juga dapat menurunkan resiko terjadinya komplikasi, mortality, gagal napas, hipoksemia akut pada pasien Covid-19 dan pemberian vitamin D juga dapat memperbaiki kondisi klinik pasien Covid-19.

Acknowledge

Peneliti ucapkan terima kasih kepada Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung dan tim skripsi yang telah mendukung dan membantu dalam penulisan artikel penelitian ini.

Daftar Pustaka

- [1] WHO China Office. WHO China Coronavirus (COVID-19) in China [diunduh 01 Januari 2021]. Tersedia dari : [https://www.who.int/china/emergencies/coronavirus-\(covid-19\)](https://www.who.int/china/emergencies/coronavirus-(covid-19)) .
- [2] Rosmita dan Setyorini, D. 2020. Analisa Tren Yang Terkonfirmasi Covid 19 Awal Tahun 2021 Di Indonesia. *Jurnal Mitra Manajemen(JMM Online)*, 4(12): 1599-1606.
- [3] Arnani, Mela. 2021. Update Covid-19 Dunia 8 Januari: 88,3 Juta Kasus | WHO Desak Eropa Bertindak soal Varian Baru Corona
- [4] COVID-19 STP. Peta Sebaran | Satgas Penanganan COVID-19. 2020. p. [diunduh 01 Januari 2021]. Tersedia dari : <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- [5] Arnani, Mela. 2021. Update Covid-19 Dunia 8 Januari: 88,3 Juta Kasus | WHO Desak Eropa Bertindak soal Varian Baru Corona
- [6] COVID-19 STP. Peta Sebaran | Satgas Penanganan COVID-19. 2020. p. [diunduh 01 Januari 2021]. Tersedia dari : <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- [7] Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2013;8(6)
- [8] Wang, Z., Qiang, W., Ke, H. (2020). A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention. Hubei Science and Technologi Press. China.
- [9] Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, 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 study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203: 105751. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751
- [10] Annweiler, C., Beaudenon, M., Simon, R., Guenet, M., Oteko, 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. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105958>
- [11] Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., ... Ng, H. J. (2020). Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, 79–80. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- [12] Ling, S. F., Broad, E., Murphy, R., Pappachan, J. M., Pardesi-Newton, S., Kong, M. 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>
- [13] Alcala-diaz, J. F., Limia-perez, L., Gomez-huelgas, R., Martin-escalante, M. D., Cortes-rodriguez, B., Zambrana-garcia, J. L., ... 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>
- [14] Mazziotti, G., Lavezzi, E., Brunetti, A., Mirani, M., Favacchio, G., Pizzocaro, A., ... Lania, A. G. (2021). Vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and respiratory insufficiency in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(10), 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01535-2>
- [15] Tan, C. W., Ho, L. P., Kalimuddin, S., Cherng, B. P. Z., Teh, Y. E., Thien, S. Y., ... Ng, H. J. (2020). Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*, 79–80. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>
- [16] Ünsal, Y.A., Gül, Ö.Ö., Cander, S. *et al.* Retrospective analysis of vitamin D status on inflammatory markers and course of the disease in patients with COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest* **44**, 2601–2607 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01566-9>

- [17] Kemenkes RI. 2020. *Panduan Gizi Seimbang Pada Masa Pandemic Covid 19*. Jakarta : GERMAS (Gerakan Masyarakat Hidup Sehat).
- [18] Catrien Berhandus, Jeffrey A. Ongkowijaya, Karel Pandelaki. 2021. *Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019*. e-CliniC, Volume 9, Nomor 2, Juli-Desember 2021, hlm. 370-378.
- [19] Jundi Fathan Mubina, Ari Wahyuni. 2021. *Pengaruh Vitamin D terhadap Keparahan dan Mortalitas COVID-19*. Medula, Volume 11, Nomor 1, April 202, Hal. 183- 189.
- [20] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19*. 1(2). 116-123.