

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Vitamin D dan COVID-19: Tinjauan Literatur

Niluh Ayu Sri Saraswati,¹ Devinqa Adhimah Amanda,² Henry Wijaya³

¹Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar,

²Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan,

³Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Kota Malang, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit *coronavirus* (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang dideklarasikan WHO sebagai kasus gawat darurat kesehatan di dunia. Vitamin D diketahui memegang peranan dalam regulasi sistem imun baik pada penyakit infeksi maupun penyakit autoimun, sehingga vitamin D dapat bermanfaat pada tata laksana COVID-19. **Metode:** Tinjauan literatur COVID-19 dan kaitannya dengan vitamin D; sumber data dari Google Cendekia, PubMed, dan WHO. **Hasil:** Vitamin D berperan mengendalikan sistem sel imun seperti makrofag, limfosit, neutrofil, dan sel dendritik. Selain itu, mekanisme kerja *innate* dan *adaptive immune system* diperantarai oleh vitamin D, menghasilkan keseimbangan respons imun untuk meningkatkan respons anti-inflamasi. **Simpulan:** Vitamin D berkaitan dengan infeksi COVID-19 (dapat mengurangi risiko infeksi, mencegah perkembangan infeksi, dapat menurunkan tingkat keparahan, dan meringankan komplikasi badai sitokin; dengan demikian, dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, sistem imun, vitamin D

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease declared by WHO as a worldwide pandemic. Vitamin D supplementation is known to play a key role in regulating the immune system both in infectious and autoimmune diseases; it is believed to correlate with COVID-19. **Method:** A review of COVID-19 and their correlation with vitamin D, from the published data in Google Scholar, PubMed, and WHO. **Result:** Vitamin D play a role in the immune cell systems. It also regulates the innate immune system and adaptive immune system in response to increased anti-inflammatory response. **Conclusion:** Vitamin D can reduce the risk, prevent the development, and reduce the severity of infection and the effect of cytokines storm. Supplementation of vitamin D may reduce the morbidity and mortality of COVID-19. **Niluh Ayu Sri Saraswati, Devinqa Adhimah Amanda, Henry Wijaya. Vitamin D and COVID-19: A Literature Review**

Keywords: COVID-19, immune system, vitamin D

PENDAHULUAN

Pada bulan Desember 2019 di Wuhan, provinsi Hubei, Cina, ditemukan beberapa kasus pneumonia yang etiologinya tidak diketahui. Penyakit tersebut dengan cepat menyebar ke seluruh provinsi di Cina dan bahkan menyebar ke seluruh dunia.¹⁻⁴ Pada tanggal 7 Januari 2020, melalui sampel swab tenggorok, diketahui bahwa etiologi penyakit tersebut adalah virus 2019nCoV, yang kemudian di bulan Februari 2020 dinamakan sebagai *novel coronavirus* (SARS-CoV-2) oleh WHO.^{3,8,9} Penyakit *coronavirus* (*coronavirus disease*/ COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang telah dideklarasikan oleh WHO sebagai kasus

gawat darurat kesehatan di dunia.⁵⁻⁷

Hingga saat ini, penanganan COVID-19 masih berfokus pada pencegahan infeksi dan pengobatan gejala. Jenis pengobatan disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, sehingga antara pasien satu dengan lainnya, mendapatkan jenis pengobatan yang berbeda.⁵

Banyak faktor yang dapat mempengaruhi perkembangan infeksi COVID-19. Kekurangan vitamin D juga diduga berpotensi menjadi salah satu faktor, dari segi risiko, perkembangan, hingga perburukan infeksi

COVID-19.¹⁰⁻¹³ Vitamin D diketahui memegang peranan kunci untuk meregulasi sistem imun baik pada penyakit infeksi maupun penyakit autoimun,^{1,14,15} sehingga vitamin D diyakini memiliki kaitan erat dengan infeksi COVID-19. Ulasan ini dibuat untuk memahami kaitan antara vitamin D dan COVID-19.

METODE

Tinjauan literatur COVID-19 dan kaitannya dengan vitamin D melalui data Google Cendekia, PubMed, dan WHO, menggunakan kata kunci: COVID-19, vitamin D, dan sistem imun. Data dievaluasi dan disusun menjadi sebuah ulasan.

Alamat Korespondensi email: Niluhsaras@gmail.com, devinqaaa@yahoo.co.id, Henrywijaya001@gmail.com

HASIL DAN PEMBAHASAN

Vitamin D merupakan golongan vitamin yang larut dalam lemak.¹ Vitamin D diproduksi oleh kulit dengan bantuan sinar UVB matahari; vitamin D juga bisa didapatkan dengan mengonsumsi makanan seperti lemak ikan, ataupun makanan yang terfortifikasi vitamin D.^{6,16,17}

Vitamin D memiliki peranan biologis penting yang mencakup metabolisme tulang, keseimbangan kalsium dan fosfor, serta fungsi yang masih diamati yakni sebagai agen imunomodulator, anti-inflamasi, serta anti-oksidan, sehingga dapat mencegah infeksi.^{1,5} Reseptor vitamin D telah ditemukan dalam beragam tipe sel, dan mampu teraktivasi dalam 200 hingga 500 gen sistem imun tubuh manusia. Fungsi vitamin D pada sistem imun tubuh manusia, telah diidentifikasi sejak 20 tahun silam dan masih terus diteliti hingga saat ini.^{16,18}

Vitamin D perlu melewati dua tahap hidroksilasi di dalam tubuh untuk mencapai bentuk aktifnya, yakni 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH)₂ D) atau *calcitriol*. Tahap pertama terjadi di hepar, tempat 25-dihidroksivitamin D (2,5-OHD) dibentuk. Pada tahap hidroksilasi kedua, 1,25 (OH)₂ D terbentuk dengan bantuan enzim 1 α -hidroksilase (CYP27B1). Tahap kedua terjadi di sel epitel tubulus proksimal ginjal dibantu oleh jaringan dan sel di luar ginjal seperti endotel, makrofag, dan sel dendritik yang merupakan sel imun.^{6,10} Beberapa studi menjelaskan bahwa ekspresi enzim CYP27B1 dan sintesis 1,25 (OH)₂ D merupakan sebuah fenomena fundamental dalam proses kerja *antigen-presenting cells* (sel imun tubuh) yang disebut juga sebagai *innate immune response*.^{10,19,20} Fenomena tersebut merupakan petunjuk bahwa aktivitas makrofag dan sel dendritik dipengaruhi oleh vitamin D.^{10,21}

Sel epitel, yang merupakan pembatas antara lingkungan dan tubuh manusia, memproduksi enzim CYP27B1. Ketika terdapat patogen yang masuk ke dalam tubuh, tubuh akan merespons dengan mengaktifkan makrofag dan sel dendritik untuk mengumpulkan neutrofil dan sel T di lokasi infeksi. Apabila kadar vitamin D tubuh rendah, maka respons imun akan terganggu karena jumlah 2,5-OHD yang menurun tidak mampu mencukupi kebutuhan sintesis 1,25(OH)₂D untuk memicu kerja *antigen-presenting cells*. Akibatnya,

innate immune response yang merupakan respons imun pertama yang diperlukan untuk menyerang patogen, tidak dapat diaktivasi secara sempurna.^{10,21}

Setelah 1,25(OH)₂D membantu menginisiasi makrofag dan sel dendritik, kedua sel tersebut akan mengaktifkan sel limfosit T dan B, sehingga sel imun tubuh akan menyimpan memori mengenai patogen yang telah menginfeksi tubuh sebelumnya. Proses tersebut dinamai *adaptive immune response*.^{10,22} 1,25 (OH)₂D dapat mencegah maturasi sel dendritik, sehingga menurunkan kemampuan sel untuk mempresentasikan antigen dan mengaktifkan sel T.^{10,23} Proses tersebut membantu menyeimbangkan sistem imun tubuh agar tidak terjadi *over immune response*. Aktivasi *innate immune response* yang berkelanjutan dapat mengakibatkan badai sitokin, sehingga perlu dihentikan saat fungsinya sudah optimal. Oleh karena itu, peranan vitamin D sangat penting baik pada *innate immune response* maupun *adaptive immune response*.¹⁰ Selain itu, 1,25 (OH)₂ D juga membantu meregulasi sel Treg,^{10,24,25} yakni sel yang berperan penting dalam mencegah badai sitokin akibat infeksi virus, terutama virus yang menyerang saluran pernapasan.^{10,26,27}

Paru merupakan target utama infeksi SARS-CoV-2 serta beberapa virus lainnya. Sel yang memegang peranan penting dalam mengendalikan infeksi tersebut ialah sel makrofag alveolar dan sel dendritik, yang sebelumnya telah diketahui berhubungan dengan 1,25(OH)₂ D.^{10,28,29} Selain itu, vitamin D juga memiliki peranan antimikroba dan antivirus dengan cara meningkatkan produksi *cathelicidin*.^{10,26-32} *Cathelicidin* merupakan protein yang memiliki fungsi untuk menginduksi sitokin proinflamasi, stimulasi kerja neutrofil, monosit, makrofag, dan sel T pada lokasi infeksi, serta memacu apoptosis dan autofagi kuman pada sel epitel yang terinfeksi.^{10,33,34} Selain itu, vitamin D juga membantu meningkatkan produksi β -defensin2 yang berfungsi membantu produksi sitokin antivirus guna meningkatkan jumlah monosit, makrofag, neutrofil, dan sel T pada lokasi infeksi.^{10,35} Pada kasus COVID-19, *cathelicidin* dan defensin dapat mencegah invasi virus ke dalam sel, menekan replikasi virus,^{10,36,37} serta meningkatkan proses autofagi virus guna meningkatkan *viral clearance*.^{10,38}

Pada studi kecil (n = 20) atas pasien rawat dengan COVID-19, ditemukan bahwa 75% pasien mengalami defisiensi vitamin D (kadar 25-OHD < 30 ng/mL), dan 85% pasien tersebut memerlukan perawatan ICU (n = 13).^{10,39} Studi lain di Italia (n = 107) melaporkan bahwa kadar serum vitamin D pada pasien positif COVID-19 ditemukan rendah.^{16,40} Selain itu, analisis keparahan infeksi COVID-19 berdasarkan survei status vitamin D di Eropa menunjukkan bahwa negara dengan jumlah kasus defisiensi vitamin D yang tinggi berhubungan dengan tingginya jumlah kasus dan kematian akibat COVID-19.^{10,41} Di Amerika, studi preliminier menemukan korelasi kuat antara defisiensi vitamin D dengan morbiditas dan mortalitas akibat COVID-19.^{10,42}

Berdasarkan data di atas, suplementasi vitamin D diharapkan dapat mengurangi risiko infeksi, termasuk infeksi COVID-19, karena vitamin D dapat meningkatkan imunitas tubuh. Dosis yang dianjurkan adalah 600 - 800 IU per hari untuk orang dewasa berusia ≤ 70 tahun, dan 800 - 1000 IU per hari untuk usia >70 tahun.^{6,43} Sedangkan untuk pasien COVID-19, vitamin D dapat mencegah perkembangan infeksi, menurunkan tingkat keparahan, meringankan akibat dari badai sitokin pada infeksi berat dengan cara mencegah invasi virus, menekan replikasi virus, dan meningkatkan proses autofagi. Suplementasi vitamin D yang dianjurkan untuk pasien COVID kondisi ringan - sedang adalah 1000 - 2000 IU per hari.^{6,44,45} Ada rekomendasi pemberian vitamin D dengan dosis 10 000 IU per hari untuk 1 minggu pertama guna menaikkan kadar serum 25-OHD menjadi 40 - 60 ng/mL, dilanjutkan 5000 IU per hari untuk mempertahankan kadar serum vitamin D tersebut pada pasien berisiko terinfeksi COVID-19.^{6,9} Sedangkan pada pasien COVID-19 dianjurkan mengonsumsi vitamin D 50 000 IU 2 kali per minggu pada minggu pertama, dilanjutkan dengan 50 000 IU 1 kali per minggu pada minggu kedua dan ketiga untuk mencapai kadar serum 25-OHD di atas 40 ng/mL.^{6,46}

SIMPULAN DAN SARAN

Vitamin D dapat mengurangi risiko infeksi, mencegah perkembangan infeksi, menurunkan tingkat keparahan, dan meringankan akibat dari komplikasi badai sitokin pada infeksi COVID-19. Suplementasi vitamin D diharapkan dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat infeksi COVID-19. Studi lanjutan pada populasi yang lebih besar masih diperlukan.



DAFTAR PUSTAKA

1. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
2. WHO. WHO clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim guidance [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
3. Murdaca G, Pioggia G, Negrini S. Vitamin D and covid-19: An update on evidence and potential therapeutic implications. *Clin Mol Allergy* 2020;18(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/s12948-020-00139-0>
4. 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;382(8):727–33.
5. Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin D metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 2020;18(1):1–12.
6. Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *Int J Clin Pract.* 2020;(September):1–9.
7. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;12:7560.
8. NHC. Notice of the National Health Commission of the People's Republic of China on revising the English name of novel coronavirus pneumonia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml>.
9. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12:4.
10. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-castro M, Formenti AM. Vitamin D and COVID-19. 2020;133–47.
11. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: Do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:570. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2)
12. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):495-507. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09569-2>
13. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr.* 2020;(0123456789):4–7. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02372-4>
14. Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Inst Med Comm to Rev Diet Ref Intakes Vitam D Calcium.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
15. 23. Wacker M, Holick M. Vitamin D: Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111–48. <https://doi.org/10.3390/nu501011>
16. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: Distinguishing facts from fiction. *J Intern Med.* 2020;289(1):131–3.
17. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
18. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:337–45.
19. Kreutz M, Green F, Krause S, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993;82:1300–7.
20. Hewison M, Freeman L, Hughes S, Evans K, Balnd R, Eliopoulos A, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170:5382–90. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382>
21. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321:103–11. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.02.013>
22. Holt P, Strickland D, Wikstrom M, Jahnsen F. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:142–52. <https://doi.org/10.1038/nri2236>
23. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97:93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>
24. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol.* 2001;167:1945–53. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.4.1945>
25. Daniel C, Sartory N, Zahn N, Radeke H, Stein J. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;324:23–33. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127209>
26. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008;133:775–87. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
27. Rudensky A. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev.* 2011;241:260–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x>
28. Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 2010;327:291–5. <https://doi.org/10.1126/science.1183021>
29. Hansdottr S, Monick M, Hinde S, Lovan N, Look D, Hunninghake G. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: Potential effects on host defense. *J Immunol* [Internet]. 2008;181:7090-9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>
30. Rook G, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 1986;57:159–63.
31. Liu P, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan B, Krutzik S, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770–3. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>
32. Wang T, Nestel F, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,35-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–12. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
33. Greiller C, Martineau A. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2015;7:4240–3270. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu7064240>
34. Yuk J, Shin D, Lee H, Yang C, Jin H, Kim K, et al. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2009;6:231–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.08.004>



35. Kim J, Yang Y, Jang S, Jang Y. Human beta-defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity. *Virology* [Internet]. 2018;15:124. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-018-1035-2>
36. Ahmed A, Siman-Tov G, Hall G, Bhalla N, Narayanan A. Human antimicrobial peptides as therapeutics for viral infections. *Viruses* [Internet]. 2019;11:704. Available from: <https://doi.org/10.3390/v11080704>
37. Barlow P, Svoboda P, Mackellar A, Nash A, York I, Pohl J, et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by human cathelicidin LL-37. *PLoS One* [Internet]. 2011;6:25333. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>
38. Mao J, Lin F, He I, Yu J, Tan P, Zhou Y. Autophagy and viral infection. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019;1209:55–78. Available from: https://doi.org/10.1007/978-981-15-0606-2_5
39. Lau F, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo J, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
40. Davolio A, Avateneo V, Manca A. 25-Hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12:1359.
41. Lanham-New S, Webb A, Cashman K, Buttriss J, Fallowfield J, Msud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Heal*. 2020;3:106–10. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000089>
42. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A. The possible role of vitamin D suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4>
43. Laird E, Kenny R. Vitamin D deficiency in Ireland - implications for COVID-19. Results from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA) [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from: https://tilda.tcd.ie/publications/reports/pdf/Report_Covid19VitaminD.pdf
44. McCartney D, Byrne D. Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against covid-19. *Ir Med J*. 2020;113:58.
45. Calder P, Carr A, Gombart A, Eggendorfer M. Optimal nutritional status for well-functioning immune system in an important factor to protect against viral infections. *Nutrients* 2020;12:1181.
46. Ebadi M, Montano-Loza A. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:856–9.
47. Chen G, Wu D, Guo W. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–9.
48. Misra D, Agarwal V, Gasparyan A, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 2019 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020;39:2055–62.
49. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020;12:1466.
50. Honardestani M, Ghavidelarestani M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Arch Physiol Biochem*. 2020;0(0):1–7. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1792505>
51. Wang C. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470–3.
52. Zhang J. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730–41.
53. Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D supplementation in COVID-19 patients: A clinical case series. *Am J Ther*. 2020;27(5):485–90.
54. Lauer S, Grantz K, Bi Q. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577–82.