



## **PERAN VITAMIN D PADA INFEKSI COVID-19**

**Fatimah El Balqis**

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. DR. Ir. Sumatri Brojonegoro No.1, Gedong Meneng,  
Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145  
[fathimahelbalqis@gmail.com](mailto:fathimahelbalqis@gmail.com) (+6281373814005)

### **ABSTRAK**

Hingga saat ini obat definitif untuk *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) masih belum ditemukan. Sehingga penelitian terkait pencegahan, pengobatan hingga rehabilitasi COVID-19 terus dilakukan sebagai upaya menurunkan prevalensi kejadian dan angka kematian akibat penyakit ini. Pemeliharaan status makro dan mikronutrien merupakan salah satu langkah penting dalam pencegahan COVID-19. Salah satu mikronutrien yang memiliki peran penting dalam pertahanan tubuh melawan patogen ialah Vitamin D. Vitamin D memiliki berbagai efek antivirus, imunomodulator, dan kardiometabolik yang diakui, yang dapat membantu memerangi COVID-19. *Literature review* ini bertujuan untuk membahas peran vitamin D terhadap infeksi COVID-19. Metode yang digunakan adalah metode *literature review* dari 62 artikel dari jurnal internasional dan nasional dengan rentang tahun publikasi 2003-2021. Referensi didapatkan melalui *literature searching* dari database PubMed, NCBI, Elsevier dan *Google Scholar* dengan kata kunci 'COVID-19, SARS-CoV-2, dan Vitamin D'. Referensi yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systematic literature review* yang mencakup kegiatan mengumpulkan, mengevaluasi, dan mengembangkan penelitian dengan pokok bahasan tertentu. Hasil *literature review* ini didapatkan bahwa vitamin D memiliki peranan penting dalam meningkatkan pertahanan tubuh melawan infeksi COVID-19 melalui barier fisik, meningkatkan imunitas seluler, dan memodulasi imunitas adaptif serta dapat mencegah *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dengan apoptosis pneumosit dan merangsang sintesis surfaktan dalam sel-sel yang terinfeksi.

Kata kunci: COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin D

## **ROLE OF VITAMIN D IN COVID-19 INFECTION**

### **ABSTRACT**

*A definitive cure for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has not yet been found. So that research related to prevention, treatment and rehabilitation of COVID-19 continues to be carried out in an effort to reduce the prevalence of incidence and mortality due to this disease. Maintenance of macro and micronutrient status is one of the important steps in preventing COVID-19. One of the micronutrients that has an important role in the body's defense against pathogens is Vitamin D. Vitamin D has various recognized antiviral, immunomodulatory and cardiometabolic effects, which can help fight COVID-19. This literature review aims to discuss the role of vitamin D in COVID-19 infection. The method used is the literature review method of 62 articles from international and national journals with a range of publication years from 2003 to 2021. References were obtained through literature searching from the PubMed, NCBI, Elsevier and Google Scholar databases with the keywords 'COVID-19, SARS-CoV-2, and Vitamin D'. The references obtained are then analyzed using a systematic literature review method which includes activities to collect, evaluate, and develop research with a particular subject. The results of this literature review found that vitamin D has an important role in increasing the body's defense against COVID-19 infection through physical barriers, increasing cellular immunity, and modulating adaptive immunity and can prevent Acute Respiratory*

*Distress Syndrome (ARDS) with pneumocyte apoptosis and stimulate surfactant synthesis in the infected cells..*

*Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Vitamin D*

## **PENDAHULUAN**

Sejak awal 2020 dunia dikejutkan dengan wabah pneumonia yang disebabkan coronavirus jenis baru yang pertama kali dilaporkan di Wuhan, Cina pada Desember 2019 (Wang et al., 2020). *World Health Organization* (WHO) kemudian memberi nama penyakit tersebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). COVID-19 dapat menimbulkan berbagai macam gejala mulai asimtomatik (tidak bergejala), gejala sangat ringan, gejala berat, hingga kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Gejala klinis yang sering muncul adalah demam, batuk kering serta sesak napas (Huang et al., 2020). Selain itu, terdapat beberapa gejala lain yang jarang muncul seperti nyeri dan sakit pada abdominal, diare, mual dan/atau muntah (Kumar et al., 2020).

Tingkat penularan virus dari manusia ke manusia yang tinggi, berkontribusi pada penyebaran infeksi COVID-19 ke negara lain di seluruh dunia. Sejak 11 Maret 2020 WHO telah menyatakan COVID-19 sebagai pandemi global. Virus ini telah menyebar secara luas di dunia. Menurut laporan WHO pada 10 September 2021 terdapat 224,000,374 kasus positif dengan total kematian 4,620,011 jiwa pada 221 negara terjangkit. Satuan Tugas Penanganan COVID-19 melaporkan data kasus konfirmasi di Indonesia, pada tanggal 10 September 2021 terdapat 4,153,355 kasus positif dengan total kematian 138,116 jiwa.

*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) menyebut *Severe Acute Respiratory Syndrome*

*Coronavirus 2* (SARS CoV-2) sebagai virus penyebab COVID-19 (*Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2020). SARS-CoV-2 adalah virus *Ribonucleic Acid* (RNA) untai positif berselubung dan tunggal (panjang ~ 30 kb) dengan nukleokapsid, yang mengalami endositosis atau fusi membran untuk memasuki sel yang terinfeksi dan dapat menyebabkan penyakit pernapasan, enterik, hati, dan saraf di spesies yang berbeda termasuk manusia (Casella et al., 2020). SARS-CoV-2 memanfaatkan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) sebagai reseptor penting untuk melakukan perlekatan seluler pada sel sel inang dan menginfeksi mereka (Zhou et al., 2020). Pada pasien COVID-19, sel epitel alveolus tipe II (pneumosit) adalah target utama SARS-CoV-2 (Hou et al., 2020, Guan et al., 2020). ACE 2 adalah enzim pengubah angiotensin kedua dan fungsi utamanya adalah pengaturan sistem renin-angiotensin (RAS) (Kuba et al., 2006). RAS adalah sistem kompleks yang berperan penting dalam beberapa fungsi biologis, seperti pengaturan tekanan darah tubuh dan keseimbangan air (Xu et al., 2017). Disregulasi dari sistem renin-angiotensin dapat menyebabkan produksi sitokin berlebih (badai sitokin) yang berkontribusi dalam *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) fatal yang prospektif (Jakovac, 2020). Badai sitokin dapat memicu respons imun inflamasi patogen yang menyebabkan kegagalan organ multipel dan kematian pada COVID-19 yang parah (Banu et al., 2020, Nile et al., 2020).

Pemeliharaan status makro dan mikronutrien merupakan langkah pencegahan penting untuk COVID-19 karena terdapat hubungan dua arah antara diet, nutrisi, infeksi, dan imunitas (Gasmi et al., 2020). Salah satu mikronutrien yang berperan penting dalam pertahanan tubuh melawan patogen ialah Vitamin D (Azmi, Hassou & Ennaji, 2020). Vitamin D telah dikaitkan dengan efek perlindungan terhadap infeksi pernapasan, pemulihan kadar vitamin D serum yang memadai melalui suplementasi telah menunjukkan efek perlindungan terhadap infeksi pernapasan (Nair & Maseeh, 2012). Vitamin D memiliki berbagai efek antivirus, imunomodulator, dan kardiometabolik yang diakui, yang dapat membantu memerangi COVID-19 (Bishop et al., 2020). Vitamin D telah dilaporkan mengurangi apoptosis sel epitel alveolus tipe II (pneumosit) dan merangsang sintesis surfaktan dalam sel-sel ini untuk mencegah cedera paru-paru yang parah seperti ARDS (Zheng et al., 2020). Selain itu, Vitamin D juga memiliki efek induksi antimikroba (*cathelicidin*, *-defensins*, *hepcidin*), fungsi sel endotel, *autophagy* (menargetkan patogen intraseluler), regulasi sitokin bawaan (misalnya, IL-1 $\beta$ ), penghambatan produksi sitokin pro-inflamasi (misalnya, IL-6, TNF), dan regulasi respon sel T yang terlalu aktif (Mercola et al., 2020). Uji klinis sebelumnya melaporkan bahwa suplementasi vitamin D dapat mengurangi kejadian infeksi saluran pernapasan akut dan keparahan penyakit saluran pernapasan pada orang dewasa dan anak-anak (Glinde et al., 2017, Urashima et al., 2010)

Tujuan penulisan *literature review* ini adalah untuk mengetahui peran vitamin D terhadap infeksi COVID-19.

*Literature review* ini perlu dilakukan agar memudahkan pembaca untuk mengetahui informasi terkait dengan peran vitamin D pada infeksi COVID-19.

## **METODE**

Penulisan artikel ini menggunakan metode *literature review*. Artikel ini terbentuk atas informasi yang didapatkan dari 62 artikel dari jurnal internasional dan nasional dengan rentang tahun publikasi 2003-2021. Referensi yang digunakan didapat dengan melakukan *literature searching* dari *database* Pubmed, NCBI, Elsevier dan *Google Scholar* dengan kata kunci 'COVID-19, SARS-CoV-2, dan Vitamin D'. Referensi yang telah didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systematic literature review* yang mencakup kegiatan mengumpulkan, mengevaluasi, dan mengembangkan penelitian dengan pokok bahasan tertentu.

## **HASIL**

*Literature review* yang dilakukan didapatkan korelasi hubungan positif antara vitamin D terhadap infeksi COVID-19. Berdasarkan studi epidemiologi kadar vitamin D plasma yang rendah dapat meningkatkan kejadian atau keparahan infeksi virus pada sistem pernapasan manusia, menunjukkan peran potensial penting vitamin ini dalam pencegahan atau pengobatan *Respiratory Tract Infection* (RTI) (Hansdottir et al., 2010). Dalam meta-analisis yang dilakukan Bergman et al. (2013) untuk mempelajari hubungan antara konsentrasi 25(OH)D serum yang rendah dan RTI pada 11 uji coba terkontrol secara acak (RCT), pada 5.660 pasien, dilaporkan efek perlindungan yang signifikan vitamin D terhadap RTI (rasio odds [OR], 0,64 ; 95%CI, 0,49-0,84).<sup>39</sup> Dalam meta-

analisis lain, Pham et al. (2019) menemukan hubungan terbalik antara tingkat sirkulasi 25(OH)D dan risiko (OR, 1,83; 95 %CI, 1,42-2,37) serta tingkat keparahan (OR, 2,46; 95%CI, 1,65-3,66) *Acute Respiratory Tract Infection* (ARTI). Dalam penelitian ini, risiko ARTI tertinggi dikaitkan dengan konsentrasi 25(OH)D < 15 ng/mL40 (untuk dikonversi ke nanomol per liter, kalikan dengan 2,496).

Pada penelitian Rastogi et al. (2020), uji klinis dilakukan untuk mengevaluasi efek vitamin D<sub>3</sub> dosis tinggi pada *viral clearance* SARS-CoV-2. Pasien dengan gejala ringan atau tanpa gejala yang positif terinfeksi SARS-CoV-2 dan dengan defisiensi vitamin D secara acak dimasukkan ke dalam kelompok intervensi untuk menerima 60,000 IU (1.500 µg) vitamin D<sub>3</sub> setiap hari atau kelompok kontrol yang menerima plasebo. Intervensi dilakukan setiap hari selama 7 hari. Pasien yang mencapai konsentrasi >50 ng/ml 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] hanya menerima satu dosis tambahan 60.000 IU, sedangkan mereka yang tidak mencapai kadar 25(OH)D yang diinginkan menerima dosis harian yang sama sampai hari ke-14. Evaluasi dilakukan secara berkala sampai hari ke-21 atau negatif COVID-19. Pada kelompok intervensi, ~63% subjek memiliki hasil negatif untuk SARS-CoV-2, sedangkan hanya 20,8% dari kelompok kontrol yang memiliki hasil ini (P=0,018). Selain itu, kelompok intervensi mengalami penurunan kadar fibrinogen yang lebih nyata dibandingkan dengan kelompok kontrol (P=0,001). Tidak ada episode hiperkalsemia yang diamati pada populasi yang dievaluasi. Oleh karena itu, Rastogi et al. (2020) menilai bahwa vitamin D dapat menurunkan tingkat penularan infeksi SARS-CoV-2.

Hal ini sejalan dengan studi ekologi (analisis data sekunder dari database populasi) yang dilakukan Merzon et al. (2020) untuk mengevaluasi hubungan antara kadar 25(OH)D yang rendah dan risiko infeksi COVID-19. Rerata serum konsentrasi 25(OH)D lebih rendah pada kasus positif dibandingkan dengan kasus negatif COVID-19 (P=0,026). Selain itu, hubungan ditunjukkan antara 25(OH)D <30 ng/ml (<75 nmol/l) dan risiko infeksi oleh SARS-CoV-2. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa kadar 25(OH)D plasma suboptimal dapat menjadi faktor risiko potensial untuk COVID-19.

Studi observasional yang dilakukan Kaufman et al. (2020) berdasarkan data uji dari *Quest Diagnostics (Secaucus, New Jersey, USA)* terdapat data 191.779 pasien dengan usia rata-rata 50 tahun (kisaran interkuartil, 40-65 tahun) diuji untuk SARS-CoV-2 antara 9 Maret dan 19 Juni dengan tes 25(OH)D dalam 12 bulan sebelumnya di *Quest Diagnostics*. Studi ini melaporkan tingkat kepositifan SARS-CoV-2 vs. konsentrasi 25(OH)D berikut: 39.120 pasien <20 ng/mL=12,5% (95% CI, 12,2-12,8%); 27.870 pasien 30–34 ng/mL=8,1% (7,8-8,4%); 12.321 pasien >55 ng/mL= 5,9% (5,5-6,4%). Studi observasional ini menunjukkan bahwa tingkat kepositifan SARS-CoV-2 lebih rendah untuk 25(OH)D >55 ng/mL daripada untuk 25(OH)D <20 ng/mL.

## PEMBAHASAN

SARS-CoV-2 adalah virus *Ribonucleic Acid* (RNA) untai positif berselubung dan tunggal (panjang ~ 30 kb) dengan nukleokapsid, yang mengalami endositosis atau fusi membran untuk memasuki sel yang terinfeksi dan dapat menyebabkan penyakit pernapasan, enterik, hati, dan saraf di spesies yang berbeda termasuk manusia. Subfamili *Orthocoronavirinae* dari keluarga

*Coronaviridae* (orde *Nidovirales*) digolongkan ke dalam empat gen CoV: *Alphacoronavirus* (*alphaCoV*), *Betacoronavirus* (*betaCoV*), *Deltacoronavirus* (*deltaCoV*), dan *Gammacoronavirus* (*deltaCoV*) (Cascella et al., 2020). Genom Coronavirus mengkodekan empat protein utama: *Spike*, membran, nukleokapsid dan *envelope*, dimana protein spike virus bertanggung jawab atas masuknya virus ke sel inang dengan mengenali dan mengikat reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang diekspresikan dalam berbagai jenis sel, termasuk sel alveolar dan miokard tipe II, serta sel tubulus proksimal ginjal (Jia et al., 2005, Li, Moore, Vasilieva, et al., 2003, Zou et al., 2020).

Ikatan protein *spike* virus dengan reseptor ACE2 diproses secara proteolitik oleh *transmembran serin protease 2*, yang menyebabkan pembelahan ACE2 dan aktivasi protein *spike* virus untuk memfasilitasi masuknya ke sel target (Hoofman et al., 2020, Rabi et al., 2020). Begitu berada di dalam sel, genom RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma untuk memulai proses replikasinya (Yuki et al., 2020). Perkembangan COVID-19 ditandai oleh tiga fase. Pertama, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)+ sel epitel hidung (fase pra/asimptomatik) terinfeksi SARS-CoV-2. Kemudian, infeksi menyebar ke sel epitel alveolus ACE2+ tipe II (pneumonitis). Akhirnya, gangguan penghalang epitel-endotel terjadi dengan deposisi komplemen dan hiperinflamasi (COVID-19 yang parah) (Matheson et al., 2020).

*Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2) adalah enzim pengubah angiotensin kedua dan fungsi utamanya adalah

pengaturan sistem renin-angiotensin (RAS) (Kuba et al. 2006). RAS adalah sistem kompleks yang terdiri dari berbagai enzim, peptida, dan reseptor, termasuk *angiotensin-I-converting enzyme* (ACE) dan ACE2, dan memiliki peran penting dalam beberapa fungsi biologis, seperti pengaturan tekanan darah tubuh dan keseimbangan air (Xu et al., 2017). Sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) merupakan salah satu komplikasi dari COVID-19 dimana virus dapat secara negatif mengatur ekspresi ACE2, menyebabkan peningkatan regulasi angiotensin II (Ang II), yang berinteraksi dengan reseptor tipe 1 Ang II (AT1R) untuk memodulasi nukleus. jalur sinyal faktor-KB (NF-KB), serta aktivasi makrofag yang mengarah pada produksi sitokin pro-inflamasi yang berlebihan (Banu et al., 2020). Produksi sitokin yang diperburuk ini biasanya disebut sebagai badai sitokin, yang selain berkontribusi pada ARDS, memicu respons imun inflamasi patogen yang menyebabkan kegagalan organ multipel dan kematian pada COVID-19 yang parah (Banu et al., 2020, Li, Moore, Vasilieva, et al., 2003, Nile et al., 2020). Orang yang berisiko terinfeksi COVID-19 yang parah dan hasil yang fatal diantaranya pasien dengan penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, dan/atau obesitas (3–5). Peningkatan risiko ini mungkin berkaitan dengan peradangan tingkat rendah yang menjadi ciri penyakit kronis, penurunan kekebalan anti-virus terkait usia, ekspresi ACE2 di jaringan yang rentan (misalnya, adiposa, jantung), fibrosis jaringan yang mendasari, gangguan fungsi paru-paru dan faktor non-medis (mis., kemiskinan, kepadatan penduduk) (Dhama et al., 2020, Rabaan et al., 2020).

Pada masa pandemi COVID-19 mempertahankan gizi yang baik sangat

penting dilakukan baik sebelum maupun setelah terkena infeksi (Akbar, 2020). Diet dan nutrisi sangat berpengaruh dalam kompetensi sistem kekebalan tubuh dan menentukan risiko dan tingkat keparahan infeksi. . Pemeliharaan status makro dan mikronutrien adalah langkah pencegahan penting untuk COVID-19 karena terdapat hubungan dua arah antara diet, nutrisi, infeksi, dan imunitas (Gasmi et al., 2020). Salah satu mikronutrien yang berperan penting dalam pertahanan tubuh melawan pathogen ialah Vitamin D (Azmi, Hassou, Ennaji, 2020).

Vitamin D merupakan kelompok steroid yang larut dalam lemak, dan bentuk suplementasi vitamin D yang paling umum adalah *cholecalciferol* (Vitamin D3) dan *ergocalciferol* (Vitamin D2), prekursor 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> merupakan bentuk aktif vitamin D (DeLuca, 2016). Pada manusia, sumber utama vitamin D berasal dari sintesis dermal dengan sebagian kecil berasal dari sumber makanan. Vitamin D harus dikonversi secara enzimatis serial melalui hidroksilasi untuk diubah menjadi 25(OH)D, dan kemudian terutama oleh enzim 1 $\alpha$ -hidroksilase (CYP27B1) di ginjal diubah menjadi bentuk aktif vitamin D yaitu 1 $\alpha$ ,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Kecukupan vitamin D secara luas didefinisikan sebagai tingkat serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)  $\geq$  30 ng/ml (75 nmol/L), sedangkan insufisiensi didefinisikan sebagai 20-30 ng/ml (50 nmol/L).  $<$ 20 ng/ml (50 nmol/L), dan kurang dari 20 ng/ml (50 nmol/L) disebut defisiensi (Holick, 2009).

Vitamin D dapat membantu memerangi COVID-19 karena memiliki berbagai efek antivirus, imunomodulator, dan kardiometabolik yang telah diakui

(Bishop et al., 2020). Vitamin D memiliki mekanisme yang berbeda-beda dalam mengurangi risiko infeksi virus dan kematian. Mekanisme ini dilakukan dengan: : barrier fisik, meningkatkan imunitas seluler, dan memodulasi imunitas adaptif (Rondanelli et al., 2018). Vitamin D membantu menjaga sambungan ketat (*zonula occludens/tight junction*), sambungan celah (*gap junction*), dan *adherens junction* (misalnya, oleh E-cadherin) (Schwalfenberg et al., 2011). Virus dapat mengganggu integritas junction sehingga akan meningkatkan infeksi oleh virus dan mikroorganisme lainnya (Kast et al., 2017, Rossi et al., 2020).

Salah satu cara vitamin D meningkatkan imunitas seluler melalui induksi peptida antimikroba, termasuk human cathelicidin, LL-37, oleh 1,25-dihidroxyvitamin D (Adams et al. 2009, Liu et al. 2006). *Cathelicidins* memperlihatkan kemampuan antimikroba yang cukup luas terhadap spektrum mikroba diantaranya: bakteri Gram-positif dan Gram-negatif; virus berselubung dan tidak berselubung; dan jamur (Herr et al. 2007). Peptida yang diturunkan dari inang membunuh patogen yang menyerang melalui mekanisme mengganggu membran sel mereka dan menetralkan aktivitas biologis endotoksin (Agier et al. 2015). Selain itu, dalam model tikus, LL-37 dapat mengurangi replikasi virus influenza A (Barlow et al. 2011). Pada studi laboratorium lain, 1,25(OH)<sub>2</sub>D menunjukkan kemampuan mengurangi replikasi rotavirus baik in vitro dan in vivo (Zhao et al. 2019). Sebuah uji klinis melaporkan bahwa suplementasi vitamin D sebanyak 4000 IU/hari dapat menurunkan infeksi virus dengue (Martinez-Moreno et al. 2020).

Vitamin D juga dapat mengurangi badai sitokin yang disebabkan oleh sistem kekebalan bawaan sehingga meningkatkan kekebalan seluler. Sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi dihasilkan oleh sistem imun bawaan sebagai respons terhadap infeksi virus dan bakteri, seperti yang diamati pada pasien COVID-19. Vitamin D mampu mengurangi produksi sitokin Th1 pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor dan interferon (Sharifi et al. 2019)]. Selain dapat mengurangi ekspresi sitokin pro-inflamasi, vitamin D juga dapat meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi oleh makrofag (Gombart et al. 2020)

Vitamin D dapat memodulator kekebalan adaptif penghambatan respons sel T helper tipe 1 dan merangsang induksi sel T (Rondanelli et al. 2018, Cantorna et al. 2010). 1,25(OH)2D3 menekan produksi sitokin inflamasi IL-2 dan interferon gamma (INF $\gamma$ ) sehingga dapat menekan respon yang dimediasi oleh sel T *helper* tipe 1 (Th1). Selain itu, 1,25(OH)2D3 mempromosikan produksi sitokin oleh sel T helper tipe 2 (Th2), sehingga membantu meningkatkan penekanan tidak langsung sel Th1 [Cantorna et al. 2015). Selanjutnya, 1,25(OH)2D3 mendorong induksi sel T regulator, sehingga menghambat proses inflamasi (Jeffery et al. 2009).

Sel epitel alveolus tipe II (pneumosit) merupakan target utama SARS-CoV-2 pada penderita COVID-19. Gangguan pneumosit dapat menurunkan tingkat surfaktan dan meningkatkan risiko *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) (Hou et al., 2020, Guan et al., 2020). Vitamin D dapat mengurangi apoptosis pneumosit dan merangsang sintesis surfaktan dalam sel-sel yang terinfeksi untuk mencegah cedera paru-

paru yang parah seperti ARDS (Zheng et al., 2020). 1,25(OH)2D merupakan modulator penting dalam RAS karena dapat menekan aktivitas renin; 1,25(OH)2D menekan ekspresi renin dengan menghalangi pengikatan protein pengikat elemen respons adenosin monofosfat siklik (cAMP) dengan elemen responsnya dalam promotor gen renin, meskipun mekanisme yang mendasari saat ini belum diketahui secara jelas (Aygün et al., 2020, Ajabshir et al., 2014, Yuan et al., 2007). Bentuk aktif vitamin D dapat menghambat biosintesis renin, ACE, dan Ang II, dan menginduksi ekspresi ACE2 pada lipopolisakarida tikus yang diinduksi *Acute Lung Infection*. Sehingga vitamin D dapat mengatur RAS secara negatif dengan menginduksi aktivitas sumbu ACE2/Ang-(1-7) dan mengurangi renin serta aktivitas jalur ACE/Ang II (Xu et al., 2017). Dalam penelitian Li, Qiao, Uskokovic, et al.(2004) defisiensi vitamin D menghasilkan sintesis renin, dan suplementasi dengan 1,25(OH)2D3 menekan ekspresi renin pada tikus liar. Penelitian ini dilakukan secara in vitro menggunakan garis sel dengan tingkat ekspresi renin yang tinggi, ditemukan bahwa 1,25(OH)2D3 secara langsung dan ekstensif menekan transkripsi gen renin melalui mekanisme yang dimediasi oleh reseptor vitamin D (VDR) (Li, Qiao, Uskokovic, et al., 2004).

Suplementasi vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen yang terkait dengan antioksidan (*glutathione* reduktase dan subunit pengubah ligase glutamat-sistein) (Lei et al. 2017). Peningkatan produksi glutathione menghemat penggunaan asam askorbat (vitamin C), yang memiliki aktivitas antimikroba dan telah diusulkan untuk mencegah dan mengobati COVID-19

(Colunga et al. 2020, Mousavi et al. 2019, Wimalawansa et al. 2020).

## SIMPULAN

Vitamin D memiliki peranan dalam meningkatkan pertahanan tubuh melawan infeksi COVID-19 melalui barrier fisik, meningkatkan imunitas seluler, dan memodulasi imunitas adaptif. Kemampuan vitamin D dalam mengurangi apoptosis pneumosit dan merangsang sintesis surfaktan dalam sel-sel yang terinfeksi juga dapat mencegah salah satu komplikasi COVID-19 yang paling umum yaitu *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., Borregaard, N., Modlin, R. L., & Hewison, M. (2009). Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 182(7), 4289–4295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>
- Ajabshir, S., Asif, A., & Nayer, A. (2014). The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *Journal of nephropathology*, 3(2), 41–43. <https://doi.org/10.12860/jnp.2014.09>
- Agier, J., Efenberger, M., & Brzezińska-Błaszczyk, E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Central-European journal of immunology*, 40(2), 225–235. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>
- Aygun H. (2020). Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 393(7), 1157–1160.

<https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>.

- Azmi, H. Hassou, N. Ennaji, M.M. (2020). Vitamin D immunomodulatory role in chronic and acute viral diseases (In: Ennaji MM, ed.) *Emerging and Reemerging Viral Pathogens*. London: Elsevier, 489–506.
- Banu, N., Panikar, S. S., Leal, L. R., & Leal, A. R. (2020). Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life sciences*, 256, 117905. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117905>.
- Barlow, P. G., Svoboda, P., Mackellar, A., Nash, A. A., York, I. A., Pohl, J., Davidson, D. J., & Donis, R. O. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PloS one*, 6(10), e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
- Bergman, P., Lindh, A. U., Björkhem-Bergman, L., & Lindh, J. D. (2013). Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one*, 8(6), e65835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065835>.
- Bishop, E., Ismailova, A., Dimeloe, S. K., Hewison, M., & White, J. H. (2020). Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR plus*, 5(1), e10405. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>.

- Cantorna M. T. (2010). Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 286–289.  
<https://doi.org/10.1017/S0029665110001722>.
- Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y. D., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011–3021.  
<https://doi.org/10.3390/nu7043011>.
- Cascella M, et al. 2020. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL):StatPearls.
- Colunga Biancatelli, R., Berrill, M., & Marik, P. E. (2020). The antiviral properties of vitamin C. *Expert review of anti-infective therapy*, 18(2), 99–101.  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1706483>.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536–544.  
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clinical microbiology reviews*, 33(4), e00028-20.  
<https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
- DeLuca H. F. (2016). Vitamin D: Historical Overview. *Vitamins and hormones*, 100, 1–20.  
<https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.11.001>.
- Ginde, A. A., Blatchford, P., Breese, K., Zarrabi, L., Linnebur, S. A., Wallace, J. I., & Schwartz, R. S. (2017). High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(3), 496–503.  
<https://doi.org/10.1111/jgs.14679>.
- Gombart, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. (2020). A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 12(1), 236.  
<https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Ou, C. Q., Li, L., Chen, P. Y., Sang, L., Wang, W., Li, J. F., Li, C. C., Ou, L. M., Cheng, B., Xiong, S., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*, 55(5), 2000547.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>.
- Hansdottir, S., Monick, M. M., Lovan, N., Powers, L., Gerke, A., & Hunninghake, G. W. (2010). Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 184(2), 965–974.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902840>.

- Herr, C., Shaykhiev, R., & Bals, R. (2007). The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert opinion on biological therapy*, 7(9), 1449–1461.  
<https://doi.org/10.1517/14712598.7.9.1449>.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Holick M. F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*, 19(2), 73–78.  
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>.
- Hou, Y. J., Okuda, K., Edwards, C. E., Martinez, D. R., Asakura, T., Dinnon, K. H., 3rd, Kato, T., Lee, R. E., Yount, B. L., Mascenik, T. M., Chen, G., Olivier, K. N., Ghio, A., Tse, L. V., Leist, S. R., Gralinski, L. E., Schäfer, A., Dang, H., Gilmore, R., Nakano, S., ... Baric, R. S. (2020). SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*, 182(2), 429–446.e14.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Gu, X. 2020. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan , China. *Lancet*. 395, 497–506.
- Jakovac H. (2020). COVID-19 and vitamin D-Is there a link and an opportunity for intervention?. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 318(5), E589.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>.
- Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., Walker, L. S., Lammas, D. A., Raza, K., & Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 183(9), 5458–5467.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>.
- Jia, H. P., Look, D. C., Shi, L., Hickey, M., Pewe, L., Netland, J., Farzan, M., Wohlford-Lenane, C., Perlman, S., & McCray, P. B., Jr (2005). ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of virology*, 79(23), 14614–14621.  
<https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005>.
- Kast, J. I., McFarlane, A. J., Głobińska, A., Sokolowska, M., Wawrzyniak, P., Sanak, M., Schwarze, J., Akdis, C. A., & Wanke, K. (2017). Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. *Clinical and experimental immunology*, 190(3), 351–359.  
<https://doi.org/10.1111/cei.13042>.

- Kaufman, H. W., Niles, J. K., Kroll, M. H., Bi, C., & Holick, M. F. (2020). SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*, 15(9), e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Jiang, C., & Penninger, J. M. (2006). Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 84(10), 814–820. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0094-9>.
- Kumar, C. V. S., Mukherjee, S., Harne, P. S., Subedi, A., Ganapathy, M. K., Patthipati, V. S., & Sapkota, B. 2020. Novelty in the Gut : A Systematic Review Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterology*.7(e000417), 1–9.
- Lei, G. S., Zhang, C., Cheng, B. H., & Lee, C. H. (2017). Mechanisms of Action of Vitamin D as Supplemental Therapy for Pneumocystis Pneumonia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(10), e01226-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01226-17>.
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450–454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
- Li, Y. C., Qiao, G., Uskokovic, M., Xiang, W., Zheng, W., & Kong, J. (2004). Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89-90(1-5), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.004>.
- Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schauber, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zügel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., Adams, J. S., ... Modlin, R. L. (2006). Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (New York, N.Y.)*, 311(5768), 1770–1773. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>.
- Martínez-Moreno, J., Hernandez, J. C., & Urcuqui-Inchima, S. (2020). Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Molecular and cellular biochemistry*, 464(1-2), 169–180. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03658-w>.
- Matheson, N. J., & Lehner, P. J. (2020). How does SARS-CoV-2 cause COVID-19?. *Science (New York, N.Y.)*, 369(6503), 510–511. <https://doi.org/10.1126/science.abc6156>.
- Mercola, J., Grant, W. B., & Wagner, C. L. (2020). Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, 12(11), 3361. <https://doi.org/10.3390/nu12113361>.

- Merzon, E., Tworowski, D., Gorohovski, A., Vinker, S., Golan Cohen, A., Green, I., & Frenkel-Morgenstern, M. (2020). Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *The FEBS journal*, 287(17), 3693–3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>.
- Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C. *European journal of microbiology & immunology*, 9(3), 73–79. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>.
- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 3(2), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506>.
- Nile, S. H., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., & Kai, G. (2020). COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine & growth factor reviews*, 53, 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.002>.
- Urashima, M., Segawa, T., Okazaki, M., Kurihara, M., Wada, Y., & Ida, H. (2010). Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1255–1260. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.29094>.
- Pham, H., Rahman, A., Majidi, A., Waterhouse, M., & Neale, R. E. (2019). Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*, 16(17), 3020. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173020>.
- Rabaan, A. A., Al-Ahmed, S. H., Sah, R., Tiwari, R., Yattoo, M. I., Patel, S. K., Pathak, M., Malik, Y. S., Dhama, K., Singh, K. P., Bonilla-Aldana, D. K., Haque, S., Martinez-Pulgarin, D. F., Rodriguez-Morales, A. J., & Leblebicioglu, H. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 19(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00384-w>.
- Rabi, F. A., Al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(3), 231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>.
- Rastogi, A., Bhansali, A., Khare, N., Suri, V., Yaddanapudi, N., Sachdeva, N., Puri, G. D., & Malhotra, P. (2020). Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate medical journal*, postgradmedj-2020-139065. Advance online publication. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139065>.
- Rondanelli, M., Miccono, A., Lamburghini, S., Avanzato, I., Riva, A., Allegrini, P., Faliva, M. A., Peroni, G., Nichetti, M., & Perna, S.

- (2018). Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds-Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM, 2018, 5813095.  
<https://doi.org/10.1155/2018/5813095>.
- Rossi, G. A., Fanous, H., & Colin, A. A. (2020). Viral strategies predisposing to respiratory bacterial superinfections. Pediatric pulmonology, 55(4), 1061–1073.  
<https://doi.org/10.1002/ppul.24699>.
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. 2021. Peta Sebaran. Cited 10 September 2021. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
- Schwalfenberg G. K. (2011). A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. Molecular nutrition & food research, 55(1), 96–108.  
<https://doi.org/10.1002/mnfr.20100174>.
- Sharifi, A., Vahedi, H., Nedjat, S., Rafiei, H., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2019). Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica, 127(10), 681–687.  
<https://doi.org/10.1111/apm.12982>.
- Wang, J., Zhou, M., & Liu, F. (2020). Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. Journal of Hospital Infection, January.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.002>.
- World Health Organization. 2020. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Cited 19 September 2021. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- World Health Organization. 2021. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Cited 10 September 2021. Available from: <https://covid19.who.int>.
- World Health Organization. 2020. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Cited 19 September 2021. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Wimalawansa S.J. (2020). Global epidemic of coronavirus--COVID-19: What we can do to minimize risks. Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.(7):432–438.
- Xu, J., Yang, J., Chen, J., Luo, Q., Zhang, Q., & Zhang, H. (2017). Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of

- the renin angiotensin system. *Molecular medicine reports*, 16(5), 7432–7438.  
<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>.
- Yuan, W., Pan, W., Kong, J., Zheng, W., Szeto, F. L., Wong, K. E., Cohen, R., Klopot, A., Zhang, Z., & Li, Y. C. (2007). 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *The Journal of biological chemistry*, 282(41), 29821–29830.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M705495200>.
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 215, 108427.  
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
- Zhao, Y., Ran, Z., Jiang, Q., Hu, N., Yu, B., Zhu, L., Shen, L., Zhang, S., Chen, L., Chen, H., Jiang, J., & Chen, D. (2019). Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a Microrna-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *International journal of molecular sciences*, 20(14), 3562.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20143562>.
- Zheng, S., Yang, J., Hu, X., Li, M., Wang, Q., Dancer, R., Parekh, D., Gao-Smith, F., Thickett, D. R., & Jin, S. (2020). Vitamin D attenuates lung injury via stimulating epithelial repair, reducing epithelial cell apoptosis and inhibits TGF- $\beta$  induced epithelial to mesenchymal transition. *Biochemical pharmacology*, 177, 113955.  
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113955>.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of medicine*, 14(2), 185–192.  
<https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.