

Peranan Kalsium dan Vitamin D Dalam Penanganan Osteoporosis, Pencegahan Fraktur Patologis, Serta Korelasi Terhadap Pandemi COVID-19

Brilliant Citra Wirashada^{1,3}, Maya Rahmayanti Syamhadi², Sulistiawan³

1) Departemen Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

2) Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

3) Bagian Orthopaedi & Traumatologi Rumah Sakit Nindhita & Rumah Sakit Umum Daerah dr. Mohammad Zyn Sampang

brilcw@gmail.com

Abstract

Osteoporosis remains a very significant public health problem, causing high morbidity and mortality rates. Vitamin D deficiency (<50 nmol / L) is a worldwide epidemic with multiple implications for human health. Inadequate serum 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D) concentrations are associated with muscle weakness, decreased physical performance, and an increased likelihood of falls and fractures. Various studies have shown that higher serum 25 (OH) D levels (at least 700 IU of vitamin D, especially cholecalciferol) will reduce the incidence of fractures. The problem of osteoporosis has been exacerbated by the COVID-19 pandemic. As well known, COVID-19 is a respiratory tract infection caused by the new SARS-CoV-2 virus. In general, this pandemic has caused deterioration of the economic and health care systems in many countries. Under difficult circumstances, recent research has shown that optimizing blood levels of vitamin D offers a solution that promises to reduce the risk of death from COVID-19 infection. This literature review was aimed to discuss the role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis, pathological fractures (brittle fractures), and COVID-19.

Keywords: osteoporosis, vitamin D, COVID-19

Abstrak

Osteoporosis masih merupakan sebuah masalah kesehatan masyarakat yang sangat signifikan, menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas. Kekurangan vitamin D (<50 nmol/L) merupakan epidemi di seluruh dunia dengan berbagai implikasi pada kesehatan manusia. Konsentrasi serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) yang tidak memadai dikaitkan dengan kelemahan otot, penurunan kinerja fisik, dan peningkatan kecenderungan jatuh serta patah tulang. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa dengan kadar serum 25(OH)D yang lebih tinggi (setidaknya 700 IU vitamin D, khususnya kolekalsiferol) akan menurunkan angka kejadian patah tulang. Masalah osteoporosis tersebut semakin diperberat dengan adanya pandemi COVID-19. Seperti diketahui, COVID-19 merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus baru SARS-CoV-2. Secara umum pandemi ini telah menyebabkan ekonomi dan sistem perawatan kesehatan di berbagai negara terpuruk. Dalam keadaan sulit, beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa mengoptimalkan kadar vitamin D dalam darah, menawarkan solusi yang menjanjikan penurunan tingkat resiko kematian infeksi akibat COVID-19. Telaah pustaka ini ditulis dengan tujuan untuk mengupas peranan

kalsium dan vitamin D terhadap penanganan osteoporosis, fraktur patologis (patah tulang rapuh), serta COVID-19.

Kata kunci: osteoporosis, vitamin D, COVID-19

Pendahuluan

Osteoporosis merupakan penyakit kronis progresif yang ditandai dengan berkurangnya densitas tulang dan kerusakan struktur mikro dari tulang, yang menyebabkan kerapuhan luas dan meningkatkan risiko patah tulang¹. Risiko patah tulang meningkat seiring bertambahnya usia dan sering dikaitkan dengan peningkatan remodeling tulang yang mengakibatkan resorpsi tulang, kehilangan kekuatan tulang, dan penurunan kepadatan mineral tulang (BMD)². Dibahas dalam studi oleh Nguyen et al., lebih dari 90% patah tulang terjadi akibat terjatuh, sedangkan resiko terjatuh meningkat seiring ketidakstabilan postur usia dan / atau terdapatnya kelemahan otot kuadrisep pada paha³. Pemanfaatan asupan kalsium dan vitamin D sebagai standar perawatan osteoporosis dalam optimalisasi kesehatan tulang sering diabaikan oleh pasien dan penyedia layanan kesehatan. Selaras dengan studi Nguyen et al, beberapa studi lain membahas penurunan tingkat vitamin D dapat menyebabkan kelemahan otot, penurunan keseimbangan dan kinerja fisik, dimana hal ini mempengaruhi resiko jatuh⁴⁻⁶.

Ditemukan pertama kali di Wuhan, China pada akhir tahun 2019, COVID-19, dinyatakan sebagai pandemi dunia oleh WHO⁷ pada bulan Maret 2020, dan disaat yang hampir bersamaan di Indonesia juga telah dinyatakan sebagai Status Keadaan Tertentu Darurat Bencana Wabah Penyakit Akibat Virus Corona oleh Kepala Badan Nasional Penanggulangan Bencana. Berbagai dampak telah diakibatkan oleh pandemi ini, tak terkecuali dalam kaitannya dengan osteoporosis. COVID-19 telah mengakibatkan pembatasan konsultasi tatap muka, pengaturan ulang layanan bedah trauma dan ortopedi (dengan pembatalan operasi elektif yang signifikan untuk fokus pada prioritas penanganan virus corona), serta pembatasan beberapa akses perawatan kesehatan lain, sedangkan osteoporosis dan fraktur patologis (patah tulang rapuh) justru masih membentuk proporsi yang signifikan dari trauma orang dewasa bahkan selama pandemi⁸.

Dalam makalah studi literatur ini akan dibahas beberapa aspek yang berkaitan dengan peranan kalsium- vitamin D dalam pengobatan osteoporosis (dalam kaitannya dengan risiko dan pencegahan jatuh dan patah tulang), dampak pandemi COVID-19 terhadap osteoporosis, serta membahas studi baru mengenai peran vitamin D dalam melawan infeksi COVID-19.

Definisi fraktur patologis, diagnosis osteoporosis serta dampak COVID-19

Fraktur tulang rapuh adalah patah tulang yang diakibatkan oleh gaya mekanis yang biasanya tidak mengakibatkan patah tulang, yang dikenal sebagai trauma '*low-energy*', yang dikuantifikasi oleh WHO sebagai gaya yang setara dengan jatuh dari berdiri. Faktanya, fraktur

tulang rapuh dapat didefinisikan sebagai patah tulang patologis yang diakibatkan oleh trauma minimal (misalnya jatuh dari ketinggian berdiri) atau sama sekali tidak ada trauma yang dapat diidentifikasi⁹. Fraktur kerapuhan karenanya merupakan tanda dan gejala osteoporosis. Fraktur patologis paling sering menyerang vertebra, femur proksimal dan radius distal (meskipun tidak menutup kemungkinan setiap tulang dapat terkena)¹⁰.

Diagnosis osteoporosis bergantung pada penilaian kuantitatif kepadatan mineral tulang (BMD), biasanya dengan absorptiometry *x-ray* energi ganda (DXA) BMD di level tulang femur (*neck femur*). Osteoporosis didefinisikan oleh WHO dengan membandingkan kepadatan mineral tulang (BMD) pasien terhadap kontrol yang berupa massa puncak tulang (*T-score*). Pemindaian DXA untuk menilai BMD dianggap sebagai standar emas untuk diagnosis osteoporosis (kepadatan mineral tulang normal adalah 1 SD, osteopenia berada antara 1 SD, dan dinyatakan sebagai osteoporosis bila lebih dari 2,5 SD di bawah rerata *T-score*). Osteoporosis tingkat lanjut dapat digambarkan dengan adanya 1 atau lebih lokasi fraktur patologis¹¹.

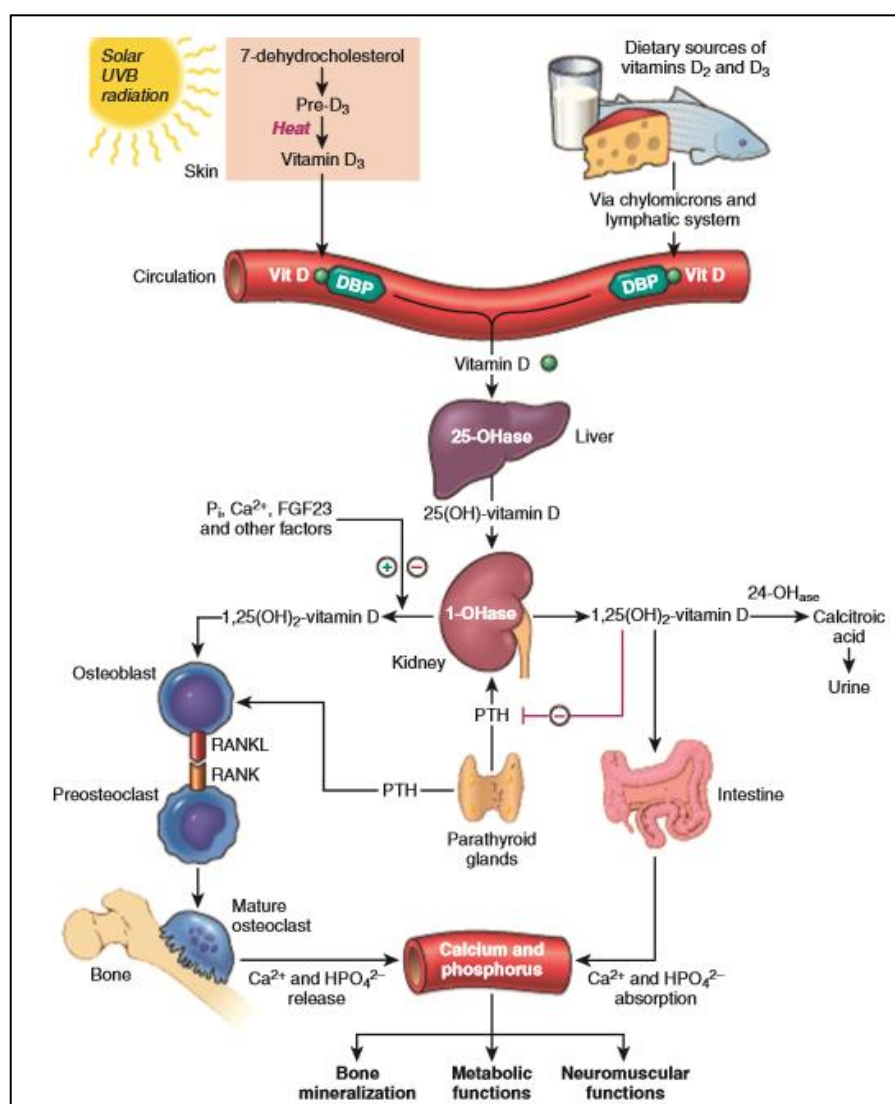
Terdapat kemungkinan hubungan antara infeksi COVID-19 dengan fraktur patologis tulang pinggul pada pasien lanjut usia. Fraktur patologis dapat terjadi akibat jatuh dari berdiri karena kelelahan dan kelemahan yang disebabkan oleh penyakit COVID-19. Oleh karena itu, infeksi COVID-19 harus dipertimbangkan pada pasien lanjut usia dengan kerapuhan patah tulang pinggul selama pandemi virus corona¹². Osteoporosis merupakan faktor risiko utama terjadinya fraktur patologis yang dimana penanganannya dapat dibagi menjadi konservatif dan operatif, tentunya dengan *guideline* operatif pada pandemi COVID-19^{10, 13, 14}.

Metabolisme kalsium dan vitamin D serta peranannya dalam osteoporosis dan fraktur patologis

Seperti dapat diamati dalam skema (gambar 1), kalsium dan vitamin D memiliki keterkaitan dalam proses metabolisme dalam tubuh. Kalsium memiliki peran penting dalam fungsi otot dan saraf, pembekuan darah, dan banyak area lainnya. Lebih dari 99% kalsium tubuh disimpan di tulang. Kalsium plasma memiliki perbandingan yang sama di tubuh manusia, baik yang bebas dan terikat (biasanya dengan albumin). Sekitar 400 mg kalsium dilepaskan dari tulang setiap hari¹⁵. Diserap di duodenum oleh transpor aktif. Membutuhkan ATP dan protein pengikat kalsium. Diatur oleh 1,25 (OH)₂-vitamin D₃. Diserap di jejunum dengan difusi pasif. Ginjal menyerap kembali 98% kalsium (60% di tubulus proksimal). Kalsium dapat dikeluarkan melalui tinja. Regulator homeostatis utama kalsium serum adalah

PTH dan 1,25 (OH)₂-vitamin D₃. Kebutuhan diet kalsium elemental: sekitar 600 mg / hari untuk anak-anak, sekitar 1300 mg / hari untuk remaja dan dewasa muda (usia 10-25 tahun), 750 mg / hari untuk dewasa (usia 25-50 tahun), 1200-1500 lebih usia 50, 1500 mg / hari untuk wanita hamil, 2000 mg / hari untuk wanita menyusui, 1500 mg / hari untuk wanita pascamenopause dan untuk pasien dengan penyembuhan patah tulang panjang. Keseimbangan kalsium biasanya positif dalam tiga dekade awal usia dan menurun pada dekade keempat¹⁵.

Vitamin D dianggap sebagai steroid yang tersintesa secara alami. Diaktifkan oleh radiasi ultraviolet dari sinar matahari atau didapatkan dari asupan makanan. Dihidroksilasi menjadi 25 (OH) vitamin D₃ di hati dan dihidroksilasi untuk kedua kalinya di ginjal menjadi salah satu dari 1,25 (OH)₂-vitamin D₃ (sebagai hormon aktif) atau 24,25 (OH)₂-vitamin D₃ (dalam bentuk tidak aktif)¹⁵.



Gambar 1. Skema metabolisme vitamin D. (diambil dari Kumar V et al, editors: Robbins and Cotran pathologic basis of disease, Philadelphia, 2010, Saunders)

Dalam keadaan kekurangan vitamin D, terjadi penurunan penyerapan kalsium dari usus, menyebabkan peningkatan produksi osteoklas, hal ini meningkatkan mobilisasi kalsium dari tulang. Selama periode penurunan asupan makanan, 1,25(OH)₂D berinteraksi dengan reseptor dalam osteoblas, yang pada akhirnya mengarah pada peningkatan pembentukan osteoklas. Osteoklas dewasa kemudian melepaskan enzim untuk memecah matriks tulang yang pada akhirnya melepaskan kalsium dan mineral lain ke dalam sirkulasi. Jika kadar kalsium serum bebas tetap rendah, kelenjar paratiroid terstimulasi, menyebabkan peningkatan kompensasi dalam kadar hormon paratiroid (PTH) dimana hal ini menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Hal tersebut menyebabkan peningkatan reabsorpsi kalsium oleh ginjal dan juga merangsang produksi osteoklas, yang menyebabkan peningkatan kadar kalsium serum. Jika kekurangan vitamin D tidak diperbaiki, kalsium terus ditarik dari tulang dimana pada anak-anak akan menumbulkan *rickets*, sedangkan osteomalasia dan osteoporosis dapat terjadi pada orang dewasa^{16, 17, 18}. Kadar vitamin D serum dapat diukur untuk menentukan simpanan vitamin D. Nilai yang diukur adalah 25(OH)D karena senyawa ini memiliki waktu paruh paling lama (dua minggu) dan berkorelasi dengan hiperparatiroidisme sekunder, *rickets*, dan osteomalasia. Kisaran normal vitamin D (25(OH)D) adalah 10–55 ng / ml (25–137,5 nmol / L). Tingkat vitamin D (25(OH)D) orang dewasa yang diinginkan adalah 30 ng / ml (75 nmol / L) atau lebih tinggi^{19, 20, 21}.

Dalam keterkaitannya dengan sistem neuromuskuloskeletal, reseptor inti vitamin D (VDR) diekspresikan dalam banyak jenis sel manusia, termasuk sel otot. Usia yang lebih tua dikaitkan dengan penurunan ekspresi VDR, tidak tergantung pada kadar serum 25(OH)D. Pengaruh vitamin D pada jaringan otot diperkirakan terjadi melalui VDR tertentu^{22, 23, 24, 25}. Studi *cross-sectional* menunjukkan bahwa orang tua dengan defisiensi kadar serum 25(OH)D memiliki kelemahan otot, terutama pada otot proksimal, terkait dengan penurunan kapabilitas gerak, yang meningkatkan resiko jatuh. Kadar 25(OH)D serum di bawah 50 nmol / L dikaitkan dengan peningkatan instabilitas tubuh dan tingkat di bawah 30 nmol / L dengan penurunan kekuatan otot^{26, 27, 28}. Dalam studi prospektif berbasis populasi, Visser et al, menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D yang rendah dan kadar PTH yang tinggi meningkatkan risiko sarcopenia pada subjek berusia 65 tahun atau lebih²⁹. Pada pasien rawat jalan aktif dan tidak aktif berusia ≥ 60 tahun, konsentrasi 25(OH)D ≥ 40 nmol / L dikaitkan dengan fungsi muskuloskeletal yang lebih baik di ekstremitas bawah dibandingkan konsentrasi kurang dari 40 nmol / L dan dengan serum 25(OH)D konsentrasi di bawah 50 nmol / L dikaitkan dengan penurunan kinerja fisik pada pria dan wanita ≥ 65 tahun. Dalam uji coba terkontrol secara acak

(RCT), suplementasi vitamin D meningkatkan kekuatan otot dan keseimbangan dengan 800 IU vitamin D di atas substitusi kalsium. Berdasarkan hasil studi tersebut, substitusi vitamin D meningkatkan kinerja fisik dan disebutkan bahwa pada pasien yang mengalami kekurangan vitamin D berat, merasakan manfaat terbesar^{30, 31, 32}.

Peran vitamin D terhadap perang melawan COVID-19

Beberapa studi literatur telah membahas teori mengenai peranan vitamin D dalam infeksi COVID-19. Salah satu teori yang sangat penting dijadikan acuan adalah teori vitamin D sebagai *imunomodulator*. Mekanisme sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus melibatkan imunitas bawaan (seluler) dan imunitas adaptif. Imunitas bawaan menggunakan reseptor yang mengenali motif struktural luas yang terdapat pada bakteri atau virus tetapi umumnya tidak terdapat dalam sel inang, sedangkan imunitas adaptif bergantung pada antibodi dan sel T yang dapat mengenali antigen virus dengan spesifisitas yang tinggi^{33,34, 35}.

Vitamin D memiliki efek modulator baik pada sistem imun bawaan maupun adaptif. Hal terpenting bagi respons imun bawaan adalah *toll-like receptor* (TLR), sedangkan beberapa dari TLR dipengaruhi oleh induksi reseptor vitamin D. TLR memiliki kemampuan untuk mengenali molekul patogen, dan ketika diaktifkan, dapat melepaskan sitokin serta menginduksi spesies mikroba yang reaktif oksigen. Suplementasi vitamin D ke tingkat 40 ng / ml atau lebih terbukti menghasilkan penurunan yang nyata dalam profil sitokin yang diinduksi, khususnya IL-6, TNF dan INF-alpha dalam sel mononuklear darah tepi dari subjek pasien^{36,37,38}.

Infeksi COVID-19 memiliki hubungan dengan badai sitokin inflamasi yang dapat mengakibatkan cedera paru akut dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang mengancam jiwa^{39, 40}. Kekurangan vitamin D pun berkontribusi pada patogenesis ARDS pada hewan dan model percobaan klinis manusia dari gangguan tersebut, dan terapi farmakologis vitamin D telah terbukti mengurangi kerusakan kapiler alveolar pada subjek⁴¹. Serum SARS-CoV-2 RNA (RNAemia) yang dapat dideteksi pada pasien dengan infeksi COVID-19 ditemukan terkait dengan peningkatan konsentrasi IL-6 serta prognosis yang buruk. Peningkatan IL-6 diduga merupakan bagian dari badai sitokin yang dapat memperburuk hasil pada pasien yang terinfeksi COVID-19⁴². Seperti disebutkan dalam literatur, SARS-CoV-2 menggunakan enzim pengubah angiotensin (ACE2) sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel paru-paru dan menurunkan ekspresinya. Kalcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3), analog vitamin D3 yang diaktifkan, telah terbukti menunjukkan efek anti-inflamasi pada cedera paru akut dan ARDS melalui modulasi ekspresi enzim ACE di paru-paru⁴³.

Pengembangan studi masa depan

Mengingat belum terdapatnya terapi antivirus yang efektif serta kendala pengembangan vaksin, Chandran et al, menyatakan dalam studinya bahwa beberapa uji coba diperlukan, diantaranya uji terkontrol secara acak dari suplementasi vitamin D pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang berkaitan dengan mitigasi risiko dan meningkatkan hasil klinis untuk berbagai tingkat keparahan penyakit pada infeksi COVID-19⁴⁴. Sedangkan pada studi terbaru Upadhyaya et al, menyatakan seorang ilmuwan yaitu profesor di bidang imunologi *Harvard Medical School*, mengembangkan bahwa bifosfonat digunakan sebagai bahan pembantu dalam pembuatan vaksin SARS-CoV-2^{11, 45}.

Kesimpulan

Pencegahan merupakan pilihan terbaik dibandingkan dengan pengobatan, baik dalam konteks pencegahan osteoporosis, fraktur patologis maupun dalam infeksi COVID-19. Pandemi telah mengakibatkan kendala dalam upaya kesehatan. *Lockdown*, pembatasan perjalanan dan penutupan layanan rutin di rumah sakit, maupun penundaan operasi elektif merupakan beberapa contoh dari sekian banyak kendala tersebut. Untuk itu klinisi dituntut untuk dapat mengantisipasi dengan bijak mengenai pelayanan kesehatan dengan lebih mengedepankan *medical prevention*.

Pemberian advis terapi konsumsi kalsium serta vitamin D sesuai dosis merupakan salah satu usaha terapi berbasis *medical prevention*. Status vitamin D yang buruk dan asupan kalsium yang rendah merupakan faktor penting pencetus osteoporosis dan resiko terjadinya fraktur patologis. Pada tingkat populasi, dapat disarankan untuk memiliki asupan vitamin D yang memadai dalam memenuhi rekomendasi nasional dan internasional. Berdasarkan bukti dari literatur, suplementasi yang memadai adalah dengan setidaknya 700 IU vitamin D (lebih diutamakan kolekalsiferol), diperlukan untuk meningkatkan fungsi fisik dan pencegahan jatuh dan patah tulang. Suplementasi kalsium tambahan dapat dipertimbangkan ketika asupan kalsium makanan di bawah 700 mg / hari, dengan dosis suplementasi yang mengarah ke total asupan kalsium harian maksimum 1000 sampai 1200 mg. Hal lain yang dapat dilakukan adalah konsultasi *telehealth*, serta pemberian advis kepada pasien untuk melakukan program latihan menahan beban secara teratur dirumah (menghindari pertemuan besar seperti pusat komunitas atau pusat kebugaran lokal). Program tersebut telah terbukti meningkatkan kualitas hidup serta mampu meningkatkan kualitas fisik individu dengan usia lanjut⁴⁶.

Meskipun secara epidemiologis serta adanya dukungan data dari beberapa studi, yang mengaitkan secara tidak langsung mengenai hubungan vitamin D dengan penyakit COVID-19, bukti konklusif mengenai peran langsung vitamin D dalam melindungi atau mengurangi komplikasi tingkat lanjut pernapasan akibat COVID-19 masih kurang. Namun, dalam konteks krisis global yang menuntut solusi cepat, berbagai studi menyebutkan suplementasi vitamin D pada pasien yang sedang terinfeksi COVID-19 yang kekurangan vitamin D dapat memberikan beberapa manfaat tanpa adanya komplikasi berbahaya. Uji coba acak terkontrol yang dilakukan dengan baik untuk suplementasi vitamin D pada pasien dengan berbagai tingkat keparahan infeksi COVID-19 masih sangat diperlukan.

Disklosur

Tidak ada potensi konflik kepentingan atau sponsor yang relevan dengan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. JAMA. (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. 285(6):785-795.
2. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Garnero P, Delmas PD et al. (1999). Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 14(8):1404-1410.
3. Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. (2005). Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res*, 20(11):1921-1928.
4. Snijder MB, et al. (2006). Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(8):2980-2985.
5. Wicherts IS, van Schoor NM, et al. (2007). Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6):2058-2065.
6. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, et al. (2008). Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*, 42(2):260-266
7. WHO. (2020). Clinical Management of COVID-19. *World Health Organization*; May. Diakses dari: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
8. Stahel PF. (2020). How to risk-stratify elective surgery during the COVID-19 pandemic?. *Patient Saf Surg*. 2020; 14: 8. <https://doi.org/10.1186/s13037-020-00235-9> Published 2020 Mar 31
9. Kanis JA, et al. (2001). The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*; 12(5):417-427
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2012). Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guideline 146. London: NICE diakses pada Oktober 2020 dari: <http://www.nice.org.uk/CG146>
11. Upadhyaya GK, et al. (2020). Challenges and strategies in management of osteoporosis and fragility fracture care during COVID-19 pandemic. Professor P K Surendran Memorial Education Foundation. Published by Elsevier.
12. Shariyate M, Kachooei A. (2020). Association of new coronavirus disease with fragility hip and lower limb fractures in elderly patients. *The Archives of Bone and Joint Surgery*; 8:297-301. <https://doi.org/10.22038/abjs.2020.47626.2333>

13. British Geriatrics Society. (2020). Managing Hip Fractures during COVID-19. Diakses pada Oktober 2020 dari: <https://www.bgs.org.uk/blog/managing-hip-fractures-during-covid19>
14. NHS England. (2020). Specialty Guide for Coronavirus. Diakses pada Oktober 2020 dari: https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/C0086_Specialty-guide-_Fragil
15. Miller MD, Thompson SR. (2016). Miller's Review of Orthopaedics 7th Ed. Philadelphia: Elsevier.
16. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, et al. (1992). Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 75(2):494–501.
17. Lips P. (2001). Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 22(4):477–501
18. Sunyecz JA. (2008). The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(4) 827–836 publisher and licensee Dove Medical Press Ltd.
19. Weaver CM, Fleet JC. (2004). Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr*, 0(suppl):1735S–9S.
20. Holick MF. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 116:2062–72
21. National Osteoporosis Foundation. (2008). Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis (online). Accessed on October 10, 2020. URL: http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf
22. Wicherts IS, et al. (2007). Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6):2058–2065
23. Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3):266–281.
24. Bischoff HA, et al. (2001). In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J*, 33(1):19–24.
25. Bischoff HA, et al. (2004). Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res*, 19(2):265–269.
26. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ, (2002). Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*, 75(4):611–615
27. Dhesi JK, et al. (2002). Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res*, 17(5):891–897.
28. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. (2002). Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 13(3):187–194.
29. Visser M, Deeg DJ, Lips P. (2003). Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(12):5766–5772.
30. Bischoff HA, et al. (2004). Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr*, 80(3):752–758.
31. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. (2009). Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*, 20 (2):315–322.
32. Bischoff HA, et al. (2003). Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*, 18(2):343–351.
33. Di Rosa M, Malaguarnera M, Nicoletti F, Malaguarnera L. (2011). Vitamin D₃: a helpful immuno-modulator. *Immunology*;134:123e39
34. Subramanian K, Bergman P, Henriques-Normark B. (2017). Vitamin D promotes pneumococcal killing and modulates inflammatory responses in primary human neutrophils. *J Innate Immun*, 9:375e86.
35. Adams JS, et al. (2009). Vitamin D directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol*. Apr 1;182:4289e95.

36. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Błaszczuk E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*; 40:225e35.
37. Bikle D. (2009). Non-classic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 26e34.
38. Ojaimi S, et al. (2013). Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study. *J Transl Med*; 11:176
39. Zhou F, et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; 395:1054e62.
40. Han S, Mallampalli RK. (2015). The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol*; 194:855e60.
41. Dancer RCA, et al. (2015). Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*; 70:617e24
42. Chen X, et al. (2020). Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin Infect Dis Apr* 17:ciaa449. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449>
43. Xu J, et al. (2017). Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Mol Med Rep*; 16:7432e
44. Chandran M et al. (2020). Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? e A perspective from the AsiaPacific, Osteoporosis and Sarcopenia, <https://doi.org/10.1016/j.afos.2020.07.003>
45. Andrian UV. (2020). How a new vaccine adjuvant might eventually help to shorten the race to COVID-19 immunity. Diakses pada oktober 2020 dari: <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/04/how-a-new-vaccine-adjuvant-might-shorten-race-to-covid-19-immunity>.
46. Papaioannou A, et al. (2003). Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 14(8):677–682