

Efek pemberian suplementasi vitamin D terhadap kejadian kekambuhan pasien *inflammatory bowel disease*: *An evidence-based case report*

Astriliana Febrianawati Hidayat^{1,*}, Nurul Ratna Mutu Manikam¹

¹ Departemen Ilmu Gizi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: astriliana2502@gmail.com

ABSTRAK

Inflammatory Bowel Disease (IBD), yang mencakup *Crohn's Disease (CD)* dan *Ulcerative Colitis (UC)*, merupakan penyakit radang kronis saluran cerna yang dapat timbul berulang. Pasien IBD rentan mengalami defisiensi mikronutrien termasuk vitamin D akibat gangguan absorpsi, malnutrisi, dan peradangan kronis. Beberapa studi menunjukkan bahwa vitamin D mempunyai peran imunomodulator dan antiinflamasi yang berpotensi menurunkan angka kekambuhan IBD. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas suplementasi vitamin D dalam menurunkan angka kekambuhan pada pasien dengan IBD melalui telaah bukti ilmiah terkini. Metode pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed, CENTRAL, dan Google Scholar hingga Februari 2025. Artikel yang diseleksi meliputi studi uji klinis acak dan tinjauan sistematik/meta-analisis. Proses seleksi mengikuti alur PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) dan dinilai menggunakan *pedoman Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. Studi ini didapatkan dua artikel memenuhi kriteria inklusi yaitu satu artikel meta-analisis dan satu artikel uji klinis acak. Kedua studi menunjukkan suplementasi vitamin D dapat menurunkan risiko kekambuhan klinis pada pasien IBD terutama signifikan pada pasien CD, bahkan pada pemberian dosis tinggi (2000 IU) dapat menurunkan kadar TNF- α dan meningkatkan kadar serum vitamin D, meskipun tidak signifikan terhadap semua penanda inflamasi setelah penyesuaian. Suplementasi vitamin D menunjukkan potensi dalam menurunkan kekambuhan dan meningkatkan kualitas hidup pasien IBD terutama pada pasien CD. Namun, dibutuhkan lebih banyak studi dengan metodologi yang seragam untuk menentukan dosis, durasi, dan rute pemberian optimal.

Kata kunci: *inflammatory bowel disease; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; suplementasi vitamin D; kekambuhan*

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Disease (IBD), including *Crohn's Disease (CD)* and *Ulcerative Colitis (UC)*, is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract that can recur. IBD patients are susceptible to micronutrient deficiencies, including vitamin D, due to impaired absorption, malnutrition, and chronic inflammation. Several studies have demonstrated that vitamin D plays immunomodulatory and anti-inflammatory roles, with the potential to reduce the recurrence rate of IBD. This study aims to evaluate the effectiveness of vitamin D supplementation in reducing the recurrence rate in patients with IBD through a review of the latest scientific evidence. The literature search method was carried out through the PubMed, CENTRAL, and Google Scholar databases until February 2025. The selected articles included randomized clinical trials and systematic reviews/meta-analyses. The selection process followed the PRISMA (*preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) flow and was assessed using the Oxford Center for Evidence-Based Medicine guidelines. This study found two articles that met the inclusion criteria, namely one meta-analysis article and one randomized clinical trial article. Both studies showed that vitamin D supplementation can reduce the risk of clinical relapse in IBD patients, especially significantly in CD patients, even high doses (2000 IU) can reduce TNF- α levels and increase serum vitamin D levels, although not significant for all inflammatory markers after adjustment. Vitamin D supplementation shows the potential to reduce relapse and improve the quality of life in IBD patients, especially in CD patients. However, more studies are needed with uniform methodology to determine the optimal dose, duration, and route of administration.

Keywords: *inflammatory bowel disease; Crohn's Disease; Ulcerative Colitis; vitamin D supplementation; relapse*

PENDAHULUAN

Inflammatory bowel disease (IBD) ialah penyakit peradangan pada usus yang terdiri dari *Crohn's Disease* (CD) dan *Ulcerative colitis* (UC). Insidens IBD tertinggi di Amerika Utara dan Inggris. Kejadian IBD rendah pada negara-negara Asia, dengan prevalensi kurang dari 25 per 100.000 penduduk. Namun, beberapa tahun terakhir kejadian IBD makin meningkat di Asia-Australia. Di Indonesia, terutama di Jakarta, berdasarkan data kolonoskopi di Rumah Sakit Cipto-Mangunkusumo didapatkan 5,2 persen kasus IBD, serta data dari beberapa rumah sakit di Jakarta terdapat 12,2% kasus IBD dengan gejala diare, 3,9%, hematokezia, dan kasus nyeri perut 2,8%.^{1,2} Patogenesis IBD disebabkan adanya defek epitel intestinal yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas, mengaktifkan sistem imun mukosa dan terjadi kerusakan inflamasi berkelanjutan. Oleh karena itu, pasien IBD berisiko mengalami defisiensi makronutrien dan mikronutrien sehingga terjadi malnutrisi. *The European Society for Clinical Nutrition dan Metabolism* (ESPEN) menganjurkan setiap pasien IBD dilakukan evaluasi status mikronutrien. Defisiensi mikronutrien dapat terjadi akibat asupan makanan yang berkurang, diare, malabsorpsi, hipermetabolik, interaksi dengan obat, dan nutrisi parenteral terlalu lama.^{2,3}

Defisiensi mikronutrien pada pasien IBD memengaruhi luaran klinis pada pasien IBD. Vitamin D merupakan salah mikronutrien yang berperan sebagai pengatur utama sistem imun. Bentuk aktif vitamin D (1,25-dihidroksikalsiferol) berperan mengontrol fungsi sel T yang memediasi imunitas. Vitamin D diketahui dapat meningkatkan produksi limfosit T regulatorik serta merangsang ekspresi sitokin antiinflamasi seperti interleukin-4 (IL-4) dan *transforming growth factor*- β (TGF- β). Vitamin D dapat menghambat diferensiasi limfosit CD4⁺ menjadi sel Th1, yang pada akhirnya berperan menekan aktivitas efektor sel T. Beberapa studi lainnya menunjukkan bahwa vitamin D meningkatkan aktivitas fagositik dan kemotaktik makrofag serta merangsang produksi peptida antimikroba. Selanjutnya, efek ini menyebabkan penurunan sintesis sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α . Semua mekanisme ini menunjukkan peran vitamin D sebagai modulator imun dengan efek antiinflamasi yang signifikan.⁴

Meta-analisis yang dilakukan oleh Matias, dkk⁵ terhadap 1209 pasien IBD yang mendapat suplemen vitamin D dengan dosis mulai dari 400 IU hingga 10.000 IU per oral setiap hari dan suntikan tunggal sebesar 300.000 IU vitamin D memperlihatkan bahwa vitamin D berperan dalam

menurunkan angka kejadian kekambuhan IBD melalui efeknya terhadap sistem imun. Vitamin D efektif menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IFN- γ ($p < 0,05$). Selain itu, vitamin D juga dapat mengurangi aktivitas penyakit yang dinilai melalui berbagai skor seperti *Crohn's Disease Activity Index/CDAI* ($p < 0,05$) dan *Ulcerative Colitis Disease Activity Index/UCDAI* ($p < 0,05$). Namun, uji klinis yang tersedia belum distandardisasi dalam hal dosis maupun rute pemberian.⁵

Studi mengenai peran suplementasi vitamin D dalam terapi IBD masih terdapat sejumlah perbedaan hasil. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu studi komprehensif dan sistematis untuk mengevaluasi peranan suplementasi vitamin D pada pasien IBD. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka studi ini disusun untuk mengevaluasi efektifitas dari pemberian suplemen vitamin D terhadap menurunkan risiko kekambuhan pasien dengan IBD.

METODE STUDI

Pencarian literatur dilakukan secara independen pada tiga database *Pubmed*, *Cochrane controlled register of trials* (CENTRAL), dan *Google scholar*. Pencarian dilakukan menggunakan *advanced searching* dengan menggabungkan *MesH Terms* dan abstrak/judul dari masing-masing komponen (*population, intervention, comparison, outcome*) PICO serta menggunakan operator boolean “OR” untuk meningkatkan sensitivitas dan “AND” untuk meningkatkan spesifisitas (**Tabel 1**). Populasi studi ini ialah pasien dengan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) yang diberikan intervensi suplementasi vitamin D dan dibandingkan dengan plasebo. Luaran atau hasil yang dicari pada artikel terkait kekambuhan IBD. Kata kunci yang digunakan “*Inflammatory Bowel Disease*”, “*Crohn's Disease*”, “*Ulcerative colitis*”, “*Vitamin D*”, “*Relapse*”.

Tabel 1. Hasil dan strategi pencarian

Database	Terminologi	Jumlah artikel	Eligabilitas
Pubmed	((((vitamin D[MeSH Terms]) OR (vitamin D[Title/Abstract])) AND (relapse[Title/Abstract])) OR (relapse [MeSH Terms])) AND (inflammatory bowel disease[MeSH Terms])) OR (inflammatory bowel disease [Title/Abstract])	152	1
CENTRAL	#1 vitamin D supplementation #2 relapse #3 inflammatory bowel disease #4 #1 AND #2 AND #3	8	1
Google scholar	All in title : vitamin D supplementation, relapse, inflammatory bowel disease	6	0

Hasil pencarian artikel selanjutnya dilakukan penyaringan terhadap kemungkinan duplikasi dengan bantuan program Covidence. Jika didapatkan hasil pencarian berupa SR/MA maka *reviewer* akan mengeluarkan artikel yang sudah termasuk di dalam SR/MA untuk menghindari duplikasi. Artikel yang didapat kemudian diseleksi dengan cara membandingkan judul dan abstrak dengan PICO kemudian disesuaikan dengan pertanyaan klinis dan berdasarkan kriteria eligibilitas. Artikel yang sesuai dengan kriteria akan dilanjutkan dengan telaah kritis. Alat penilaian kritis dan penentuan tingkat bukti disusun berdasarkan pedoman dari *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

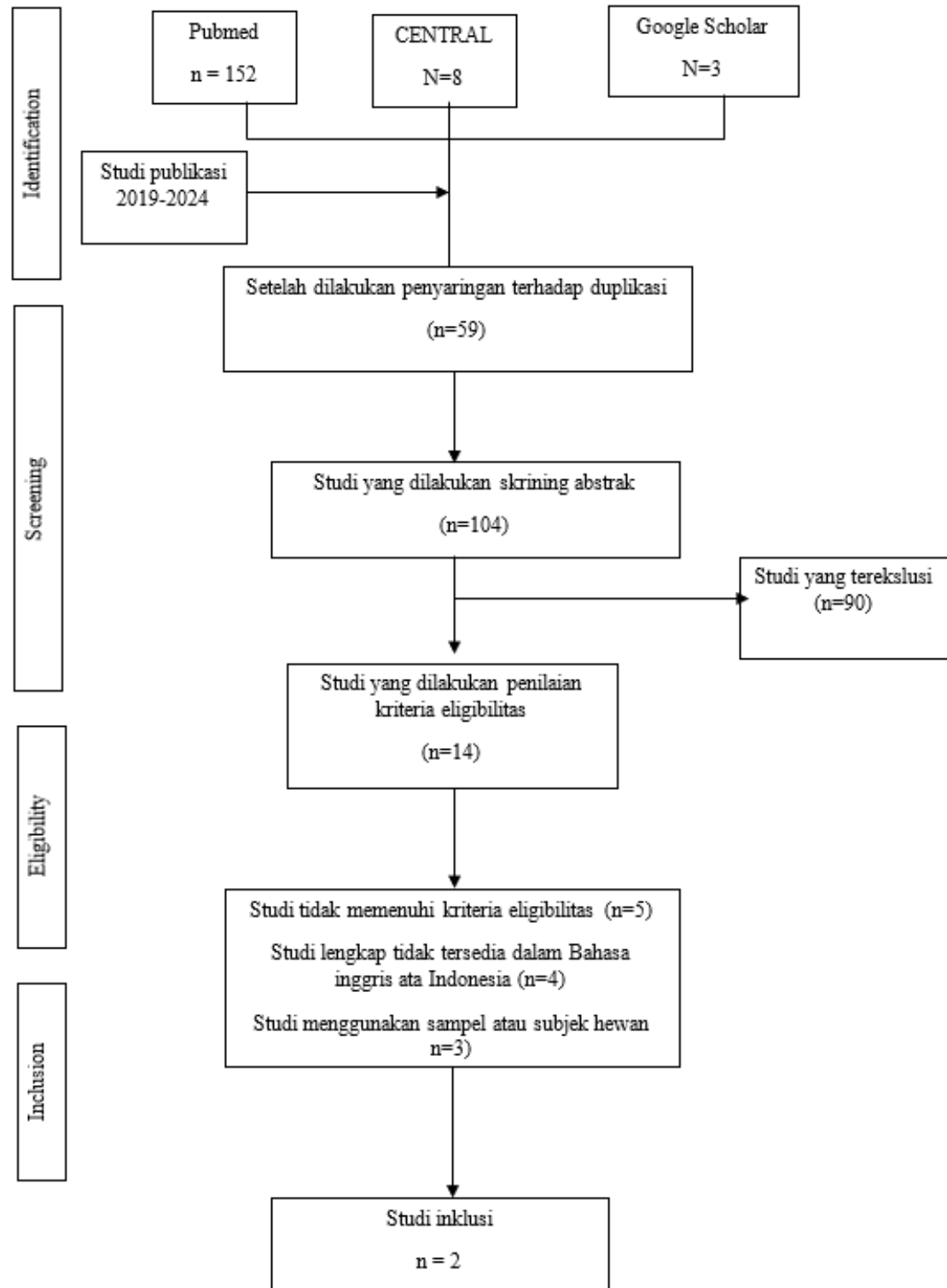
Kriteria inklusi mencakup subjek berusia 18 tahun atau lebih dengan *Inflammatory Bowel Disease* (IBD). Studi yang memenuhi syarat harus meliputi uji klinis terkontrol acak (*randomised clinical trial*/RCT), tinjauan sistematik atau meta-analisis, melaporkan luaran *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), diterbitkan antara tahun 2019–2024, dan ditulis dalam bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia. Kriteria eksklusi mencakup pasien dengan wanita hamil atau menyusui, studi pada hewan, artikel yang tidak tersedia dalam teks lengkap dan teks selain bahasa Inggris atau bahasa Indonesia.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil pencarian pada tanggal 20 Februari 2025, didapatkan 152 artikel berasal dari basis data PubMed, 8 artikel di basis data *Cochrane controlled register of trials* (CENTRAL), dan 3 artikel di *google scholar* (**Tabel 1**). Proses penghapusan duplikasi dilakukan menggunakan Covidence. Sejumlah artikel tersebut selanjutnya dievaluasi kelayakannya berdasarkan kriteria PICO dan kriteria inklusi-eksklusi (**Gambar 1**), yang menghasilkan pemilihan dua studi, satu artikel meta-analisis dan satu artikel RCT. Karakteristik dari kedua studi tersebut dijelaskan dalam **Tabel 2**. **Tabel 3** menunjukkan tingkat evidensi masing-masing studi. Seluruh studi yang relevan untuk menjawab pertanyaan klinis disajikan dalam **Tabel 4**.

PEMBAHASAN

Kolitis ulseratif (UC) dan penyakit Crohn (CD) merupakan dua komponen utama dari *inflammatory bowel disease* (IBD). Penyakit ini dapat menyerang saluran pencernaan mulai dari mulut hingga anus, dan sering ditandai dengan peradangan yang berulang. Kondisi ini dikategorikan sebagai proses peradangan idiopatik kronis yang terjadi pada saluran pencernaan dengan etiologi



Gambar 1. Proses pencarian dan pemilihan artikel

Tabel 2. Karakteristik Studi

Penulis	Design Studi	Karakteristik populasi	Subjek	Luaran	Hasil
Valvano, dkk (2022) ⁶	Sistematik Review dan Meta-analisis	Pasien dewasa dengan <i>inflammatory bowel disease</i> yang mendapatkan suplementasi vitamin D dengan dosis rendah < 5000 IU dan >18.000 IU per hari selama 4 minggu hingga 1 tahun.	452 pasien IBD yang terbagi menjadi 234 pasien pada kelompok intervensi dan 224 pasien pada kelompok kontrol	Risiko relaps klinis dengan <i>Crohn's Disease Activity Index</i> (CDAI), <i>Harvey-Bradshaw Index</i> (HBI), dan <i>Mayo Score</i> (MS)	- Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dengan dosis 10.000-15.000 IU per hari secara signifikan menurunkan risiko relaps klinis pada pasien IBD dengan <i>pooled risk ratio</i> (RR) sebesar 0.64 (95% CI, 0.46-0.89; $I^2 = 25\%$). - Efek ini lebih kuat dan signifikan pada pasien dengan penyakit Crohn (CD) dengan RR 0.47 (95% CI, 0.27-0.82; $I^2 = 0\%$), sedangkan pada pasien kolitis ulseratif (UC) hasilnya tidak signifikan kemungkinan karena jumlah pasien yang kecil.
Karimi, dkk (2020) ⁷	Uji klinis acak	Karakteristik populasi penelitian ini meliputi pasien dengan kolitis ulseratif aktif ringan hingga sedang, berusia ≥ 18 tahun, dengan IMT antara 18,5 hingga 30 kg/m ² . Pasien tidak memiliki penyakit lain atau gangguan usus, tidak sedang hamil atau menyusui..	Subjek pada penelitian berjumlah 50 orang Terbagi menjadi 28 orang dengan dosis vitamin D 2000 IU dan 22 orang dengan dosis vitamin D 1000 IU	- Pengukuran hs-CRP - tumor nekrosis faktor-alfa (TNF- α) - Simpel klinikal colitis Aktitas indeks	- Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar serum hs-CRP menurun dari 4625 ng/mL menjadi 3301 ng/mL namun tidak signifikan dengan $p > 0,05$. - Kadar serum TNF-α pada kelompok dosis tinggi 2000 IU menurun dari $16,3 \pm 2,62$ pg/mL menjadi $15,7 \pm 3,13$ pg/mL tidak signifikan dengan nilai $p = 0,289$. Pada kelompok vitamin D 1000 IU TNF-α meningkat secara signifikan dengan $p < 0,001$

Tabel 3 Kriteria Validitas

	Studi desain	Jumlah pasien	Randomisasi	Kesamaan terapi dan kontrol	Penyamaran perlakuan	Domain	Penentu	Pengukuran Luaran	Kualitas Bukti*	Tingkat Kekuatan Bukti**
Valvano dkk. (2022) ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	Sedang	1A
Karimi dkk. (2020) ⁷	+	+	+	+	+	+	+	+	Sedang	1B

* Kualitas bukti berdasarkan pedoman GRADE, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21208779>⁸

** Tingkat bukti menurut Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), <http://www.cebm.net>⁹

Tabel 4. Kriteria relevansi

Artikel	Kesamaan populasi	Kesamaan determinan/intervensi/ indikator	Kesamaan Luaran
Valvano dkk. (2022) ⁶	+	+	+
Karimi dkk. (2022) ⁷	+	+	+

yang belum sepenuhnya dipahami. Faktor genetik dan lingkungan berkaitan dengan gangguan pada epitel usus, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas dan peningkatan penyerapan mikro-organisme. Keadaan ini akan memicu aktivasi sistem imun. Ketidakseimbangan yang terjadi dapat berhubungan dengan infeksi, stres oksidatif, pola makan tinggi lemak dan gula, bahan tambahan makanan, obat-obatan, penurunan asupan serat, serta kadar vitamin D yang rendah. Pasien dengan IBD dapat mengalami gangguan penyerapan pada saluran pencernaan sehingga dapat meningkatkan risiko defisiensi beberapa mikronutrien.¹⁰

Vitamin D berperan penting dalam respon imun dengan meningkatkan regulasi sel T regulatorik, IL-4, IL-10, *transforming growth factor*- β (TGF- β), serta ekspresi protein yang terkait dengan adhesi, proliferasi, dan migrasi sel. Di sisi lain, vitamin D juga berasosiasi dengan penurunan ekspresi dari faktor nekrosis tumor-alfa (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , IL-6, IL-12, gen ATG16L1, dan lisozim oleh sel Paneth. Vitamin D dapat mengurangi translokasi bakteri usus dan menghambat

infiltrasi sel-sel inflamasi.¹¹ Mikrobiota saluran pencernaan sebagai fungsi perlindungan berhubungan dengan vitamin D. Epitel usus dan sel imun mukosa mengekspresikan reseptor vitamin D. Vitamin D dapat mengatur protein pada *tight junctions* dan mengurangi apoptosis pada usus, sehingga melindungi integritas mukosa usus.¹²

Narula, dkk¹³ melakukan analisis pemberian vitamin D pada pasien dengan IBD yang mengalami remisi. Pada studi kontrol acak dengan evaluasi efek pemberian vitamin D dosis tinggi 10.000 IU dibandingkan dengan dosis rendah 1000 IU selama satu tahun. Setelah evaluasi selama satu tahun vitamin D dosis tinggi sebesar 10.000 IU per hari secara signifikan meningkatkan kadar 25-hidroksi-vitamin D dari rata-rata 73,5 nmol/L (SD 11,7 nmol/L) menjadi 160,8 nmol/L (SD 43,2 nmol/L) ($p = 0,02$). Berdasarkan analisis *intention-to-treat*, angka kekambuhan tidak berbeda secara signifikan antara pasien yang menerima vitamin D3 dosis rendah dan tinggi (68,8% vs 33,3%, $p = 0,0844$).¹³

Meta-analisis oleh Valvano, dkk.⁶ menunjukkan hasil suplementasi vitamin D

secara signifikan menurunkan risiko kekambuhan klinis berdasarkan penilaian dengan *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI), *Harvey-Bradshaw Index* (HBI), dan *Mayo Score* (MS) pada pasien IBD dengan *pooled risk ratio* (RR) sebesar 0,64 (95% IK, 0.46-0.89; $I^2 = 25\%$). Efek ini lebih kuat dan signifikan pada pasien dengan penyakit *Crohn Disease* (CD) dengan RR 0.47 (95% IK, 0.27-0.82; $I^2 = 0\%$), sedangkan pada pasien *kolitis ulseratif* (UC) hasilnya tidak signifikan kemungkinan karena jumlah pasien yang kecil. Pada studi ini terdapat perbedaan beberapa dosis pemberian, yaitu vitamin D dosis rendah <5000 IU, dosis menengah 10.000-15.000 IU per hari dan dosis tinggi lebih dari 18.000 IU per hari dengan hasil luaran dari dosis yang di berikan 10.000-15.000 IU per hari pada pasien *Crohn's Disease* (CD) dalam kondisi remisi klinis menunjukkan penurunan risiko kekambuhan klinis yang signifikan (RR: 0,47; 95% CI: 0,27 hingga 0,82; $I^2 = 0\%$).

Studi oleh Karimi, dkk⁷ melakukan penelitian dalam waktu 12 minggu dengan pemberian dosis rendah 1000 IU dan dosis tinggi 2000 IU. Vitamin D dosis 2000 IU ditemukan peningkatan signifikan kadar serum vitamin D, perbaikan kualitas hidup, dan penurunan aktivitas penyakit. Hasil studi menunjukkan bahwa kadar serum hs-CRP menurun di kedua kelompok dosis vitamin D, namun perubahan tersebut tidak

signifikan baik dalam maupun antara kelompok. Kadar serum TNF- α pada kelompok dosis tinggi menurun secara tidak signifikan, sedangkan pada kelompok dosis rendah terjadi peningkatan signifikan ($p < 0,001$). Perbedaan perubahan TNF- α antara kedua kelompok signifikan ($p = 0,005$), namun setelah penyesuaian terhadap faktor pengganggu, perbedaan ini menjadi tidak signifikan ($p = 0,162$). Aktivitas NF- κ B meningkat di kedua kelompok, dengan peningkatan yang signifikan pada kelompok dosis rendah dibandingkan *baseline* ($p < 0,001$) dan dibandingkan kelompok dosis tinggi ($p = 0,006$). Setelah penyesuaian, perbedaan aktivitas NF- κ B antara kelompok tetap signifikan ($p = 0,002$).⁷

KESIMPULAN

Suplementasi vitamin D dengan rentang 10.000-15.000 IU menunjukkan hasil signifikan pada risiko kekambuhan klinis. Durasi optimal suplementasi diberikan dalam rentang 4 minggu hingga 1 tahun. Vitamin D berkontribusi dalam mempertahankan remisi klinis dan meningkatkan kualitas hidup pasien IBD. Pertimbangan penggunaan vitamin D sebagai terapi suportif utama didasarkan pada perannya dalam modulasi sistem imun dan pengurangan inflamasi pada pasien IBD.

SARAN

Perlu dilakukan studi lebih lanjut dalam menentukan dosis harian vitamin D yang dapat bermanfaat memberikan hasil yang maksimal. Studi yang dilakukan hingga saat ini terdapat variasi hasil terhadap angka kejadian kekambuhan pada pasien IBD yang mendapatkan suplementasi vitamin D sehingga perlu dipertimbangkan aktivitas penyakit, dosis suplementasi vitamin D, durasi pengobatan, kadar vitamin D serum awal, dan terapi farmakologis yang diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. van der Sloot KWJ. The exposome in development and behaviour of inflammatory bowel disease. [Thesis]. Groningen: University of Groningen; 2021.
2. Abiyyu MF, Irawan MR, Safitri NA, Meta S B Duarsa NM, 'rifatullah N, Pintaningrum Y. Studi Literatur : Patofisiologi, Diagnosis dan Pelaksanaan Kolitis Ulserativ. Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan. 2024;10(12):3496–503.
3. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):797–808.
4. Fan X, Yin J, Yin J, Weng X, Ding R. Comparison of the anti-inflammatory effects of vitamin E and vitamin D on a rat model of dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis. *Exp Ther Med*. 2023;25(2):98.
5. Matias JN, Lima VM, Nutels GS, Laurindo LF, Barbalho SM, de Alvares Goulart R, et al. The use of vitamin D for patients with inflammatory bowel diseases. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2024;94(1):54–70.
6. Valvano M, Magistrone M, Cesaro N, Carlino G, Monaco S, Fabiani S, et al. Effectiveness of Vitamin D Supplementation on Disease Course in Inflammatory Bowel Disease Patients: Systematic Review With Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(2):281–91.
7. Karimi S, Tabataba-vakili S, Ebrahimi-Daryani N, Yari Z, Karimi A, Hedayati M, et al. Inflammatory biomarkers response to two dosages of vitamin D supplementation in patients with ulcerative colitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;36:76–81.
8. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401–6.
9. Centre for Evidence -Based Medicine. Oxford Centre for evidence-based medicine: Levels of evidence (March 2009). [Internet]. Oxford: CEBM. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
10. Barbalho SM, Goulart R de A, Gasparini RG. Associations between inflammatory bowel diseases and vitamin D. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(8):1347–56.
11. Del Pinto R, Ferri C, Cominelli F. Vitamin D Axis in Inflammatory Bowel Diseases: Role, Current Uses and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2360.
12. Luthold R V., Fernandes GR, Franco-de-Moraes AC, Folchetti LGD, Ferreira SRG. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*. 2017;69:76–86.
13. Narula N, Cooray M, Anglin R, Muqtadir Z, Narula A, Marshall JK. Impact of High-Dose Vitamin D3 Supplementation in Patients with Crohn's Disease in Remission: A Pilot Randomized Double-Blind Controlled Study. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):448–55.