

Peptida Antimikrobia *Cathelicidin* dan Hubungannya terhadap Vitamin D dalam Masa Pandemi COVID-19

Natasha Dianasari Devana,* Ninik Mudjihartini**

*Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

**Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler, Fakultas Kedokteran,
Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

Pendahuluan

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) telah menjadi masalah kesehatan global sejak maret 2020 saat *World Health Organization* (WHO) mendeklarasikan infeksi akibat virus SARS CoV-2 tersebut sebagai pandemi.¹ Imunitas yang optimal menjadi kunci dalam menurunkan risiko infeksi COVID-19 dan vitamin D merupakan salah satu mikronutrien dengan peran penting dalam sistem imun.^{2,3} Vitamin D dapat menurunkan risiko infeksi COVID-19 melalui peran aktifnya dalam sistem imunitas tubuh. Salah satu bentuk sistem imun yang berperan sebagai lini pertama dalam pertahanan tubuh adalah sistem imun alamiah. Bentuk aktif dari metabolit vitamin D diketahui memiliki peran sebagai regulator poten dalam transkripsi gen Peptida Antimikrobia (PAM).^{4,5} PAM merupakan peptida yang berperan dalam sistem imun alamiah dan diketahui memiliki efek proteksi terhadap bakteri, jamur, protozoa, dan virus.

Salah satu PAM yang terkenal dengan efek *antiviral* nya pada manusia adalah

cathelicidin. Sejumlah literatur menunjukkan adanya hubungan antara sintesis *cathelicidin* dengan kecukupan vitamin D dalam darah.⁶⁻⁹ Penelitian terdahulu oleh Bhan dkk.¹⁰ dan Dixon dkk.¹¹ menemukan korelasi antara defisiensi vitamin D dengan kadar *cathelicidin* yang rendah, hal serupa juga ditemukan oleh Jeng dkk.¹² yang melakukan penelitian pada kelompok subjek sehat dan subjek sepsis dimana pada kedua kelompok terdapat korelasi positif antara 25-OH-D dan *cathelicidin*. Hasil tersebut memberikan gambaran bahwa dalam proses aktivasi sistem imun alamiah khususnya dalam mekanisme kerja PAM *cathelicidin* dibutuhkan kadar vitamin D yang adekuat.^{6,8,10-12}

Cathelicidin diketahui dapat meningkatkan ekspresinya pada keadaan inflamasi sebagai akibat peningkatan sel-sel imun seperti neutrofil, monosit dan makrofag. Sejumlah penelitian mengenai peran *cathelicidin* pada infeksi COVID-19 menunjukkan hasil yang cukup baik sebagai salah satu modalitas preventif. Mekanisme PAM *cathelicidin* dengan peran *antiviral* pada virus SARS CoV-2 di-

Korespondensi: **Ninik Mudjihartini**

E-mail: ninikbiokim@gmail.com

antaranya adalah dengan efek secara langsung dalam menghambat replikasi virus. Sumber terkait *cathelicidin*, vitamin D dan COVID-19 saat ini masih terbatas meskipun keberadaannya sudah kerap kali disinggung dalam sejumlah jurnal imunitas. Berangkat dari penelitian terdahulu oleh Bhan dkk., Dixon dkk., Jeng dkk. serta terbatasnya informasi terkait peran PAM pada infeksi COVID-19 maka telaah literatur lebih lanjut perlu dilakukan.

Peptida Antimikrobal

Peptida Antimikrobal (PAM) merupakan peptida yang memiliki sifat proteksi terhadap mikroba berupa bakteri, virus maupun jamur.^{4,7-9} Kemampuan untuk membunuh patogen secara langsung menjadikan peptida antimikrobal sebagai salah satu mekanisme *host defense* dari tubuh, sehingga PAM saat ini juga dikenal sebagai *Host Defense Protein* (HDP).¹³⁻¹⁶ Terdapat sejumlah PAM yang dikenal pada manusia dengan peranan berbeda dalam sel tubuh yaitu defensin yang dibagi menjadi alfa, beta, dan teta defensin, kemudian histatin yang lebih banyak pada saliva serta *cathelicidin* yang pada manusia hanya terdapat satu jenis. Diantara jenis PAM tersebut, *cathelicidin* diketahui memiliki fungsi proteksi khususnya terhadap sel-sel respiratori. PAM merupakan bagian penting dari sistem imun alamiah dimana klasifikasinya dapat didasari dari muatan listrik, fungsi, aktivitas, dan karakteristik struktur tiga dimensinya.^{13-16,18,19}

Cathelicidin

Cathelicidin dikenal sebagai peptida anti mikrobal dengan karakteristik terbaik dan secara umum disimpan pada sejumlah sel imun *innate* tubuh diantaranya pada *Natural Killer Lymphocytes* (NK), neutrofil, makrofag, sel epitel pada saluran cerna, genitalia, lapisan mata dan kelenjar endokrin sebagai respon atas proses infeksi atau inflamasi, kerusakan pada sel epitel maupun radiasi sinar UV.²⁰⁻²⁵ *Cathelicidin* memiliki aktivitas anti patogen yang kuat dan berperan sebagai immunomodulator spektrum luas. *Cathelicidin* secara rutin diekskresikan tubuh melalui jalur sinyal vitamin D namun ekspresinya dapat dipengaruhi proses infeksi atau inflamasi.^{22,23} Pada proses infeksi terjadi peningkatan ekspresi sel imun seperti monosit dan makrofag yang berperan dalam regulasi *cathelicidin* via mekanisme aktivasi *Toll Like Receptor* (TLR) yang membuat *Vitamin D Receptor* (VDR) memberikan sinyal terhadap sistem imun

innate serta memiliki peran penting dalam mekanisme pertahanan tubuh terhadap bakteri, jamur, mikroorganism eukariot maupun virus. Pada manusia hanya ditemukan satu gen *Cathelicidin Anti Microbial Peptide* (CAMP) yaitu *human cathelicidin antimicrobial protein 18* (hCAP18) yang memiliki berat molekul 18 kDa.²⁶⁻²⁸

Cathelicidin diproduksi dalam bentuk inaktif sebagai pro-peptida atau pre-proprotein dan memerlukan proteolisis oleh enzim proteolitik serin-protease untuk diubah ke bentuk aktifnya yaitu LL-37 yang merupakan protein kationik dari 37 asam amino. Pada kondisi fisiologis, LL-37 memiliki struktur alpha heliks sekunder dan membentuk properti ampifatik yang membuat *cathelicidin* dapat berinteraksi dengan membran sel dari bakteri maupun komponen anion lainnya.¹⁶⁻¹⁸ Sifat hidrofobik dari LL-37 umumnya terdiri dari komposisi residu dengan kutub positif yang mampu berinteraksi dengan molekul kutub negatif seperti lipopolysaccharide (LPS), material genetik dan dinding sel bakteri. Sifat kationik ampifatik dari struktur alfa heliks *cathelicidin* memiliki 3 domain yaitu N-terminal alfa heliks, C terminal alfa heliks dan ekor C-terminal yang masing-masing memiliki fungsi unik dimana N-terminal alfa heliks berperan dalam proses kemotaksis dari sel imun *innate*, pembentukan peptide oligomer, proteksi sel dengan proteolitik dan aktifitas hemolitik pada manusia. C terminal alfa heliks bertanggung jawab terhadap sifat antimikroba, antineoplastik dan *antiviral* dari LL-37, sementara ekor C-terminal berperan penting dalam formasi peptida tetramer dan interaksi primer dengan molekul kutub negatif.^{15,20}

Fungsi biologis utamanya yaitu efek *antiviral*, rekrutmen neutrofil, aktivasi sel dendritik, netralisasi LPS, dan perbaikan luka maupun jaringan.¹⁵⁻¹⁸ Sejumlah penelitian menemukan defisiensi *cathelicidin* pada penyakit infeksi salah satunya pada infeksi paru seperti tuberkulosis maupun penyakit paru obstruktif kronik. Sejumlah studi yang meneliti ekspresi CAMP pada berbagai sel tubuh mendapatkan refleksi stimulus infeksi oleh monosit dan neutrofil yang memproduksi hCAP18/LL-37 lebih tinggi dibandingkan sel imun lain. Neutrofil menyimpan prekursor hCAP18 untuk sistem pertahanan cepat pada aktivasi respons imun. Rekognisi dari sinyal inflamasi meningkatkan aktivasi kaskade sel imun dan peningkatan ekspresi dari CAMP khususnya pada leukosit dan sekresi LL-37 akibat degranulasi neutrofil.¹⁶⁻¹⁸

Saat ini belum didapatkan rentang

nilai normal yang memberikan gambaran efek proteksi dari serum *cathelicidin*. Sejumlah penelitian terdahulu menunjukkan nilai *cathelicidin* yang bervariasi. Penelitian oleh Bhan dkk.¹⁰ di Amerika pada 60 subjek dewasa sehat usia 29 sampai 51 tahun mendapatkan median plasma *cathelicidin* 698 ng/ml sementara Jeng dkk.¹² mendapatkan rerata *cathelicidin* pada 21 subjek sehat sebesar 27.2 ng/ml, lebih rendah dari hasil penelitian Bhan dkk. namun lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subjek sepsis pada penelitiannya yang memiliki rerata kadar *cathelicidin* 13.7 ng/ml. Penelitian lain oleh Majewski dkk.²⁰ pada 25 subjek sehat mendapatkan hasil rerata *cathelicidin* 2.71 ng/ml serupa dengan penelitian Wysokinski dkk.²¹ dengan rerata *cathelicidin* 1.78 ± 2.69 ng/ml. Hasil tersebut menggambarkan nilai kadar *cathelicidin* yang inkonsisten meskipun metode pemeriksaan yang digunakan merupakan metode yang sama.

Penelitian *cathelicidin* di Indonesia masih sangat terbatas meskipun marker ini bukan merupakan marker yang spesifik terhadap ras maupun negara tertentu. Terdapat penelitian oleh Lusita dkk.²² di Indonesia yang menemukan rerata *cathelicidin* sebesar $190.74 \pm 184,95$ ng/ml pada subjek anak sehat sementara pada anak dengan tuberculosis sebesar $149.76 \pm 160,76$ ng/ml. Penelitian ini umum dikaitkan dengan penyakit infeksi khususnya pada infeksi saluran nafas seperti asma, pneumonia hingga tuberculosis. Meta analisis oleh Acen dkk.²³ menggambarkan bahwa ekspresi kadar *cathelicidin* lebih tinggi pada subjek dengan tuberculosis paru dibandingkan subjek sehat. Meta analisis tersebut juga memberi gambaran studi lain yang melakukan pemeriksaan kadar *cathelicidin* secara lokal melalui pemeriksaan biopsi paru, kultur *Peripheral Blood Mononuclear Cell*, dan jaringan lesi tuberculosis sebagai alternatif dari pemeriksaan kadar *cathelicidin* tersirkulasi.

Cathelicidin dan Kadar Vitamin D

Transkripsi dari *cathelicidin* sangat dipengaruhi oleh kadar vitamin D. Jalur sinyal vitamin D secara klasik terjadi ketika serum 25(OH)D₃ mengalami konversi ke 1,25(OH)₂D₃ dengan bantuan *1 α -hydroxylase isoenzyme* (CYP27B1). 1,25(OH)₂D₃ kemudian menginisiasi sinyal kaskade kompleks dengan berikatan pada VDR dan berpindah dari sitosol ke nukleus untuk membentuk kompleks bersama RXR, DNA sekuens spesifik dan VDREs (*Vitamin D Response Elements*) untuk memulai proses regulasi sejumlah

gen. Kompleks 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR selanjutnya mensintesis *cathelicidin* sebagai pro peptida inaktif (hCAP18) yang mengalami proteolitik menjadi LL-37 oleh enzim protease.^{6-10,26,27}

Sejumlah penelitian menemukan korelasi positif dari rendahnya vitamin D dengan kadar *cathelicidin*. Pada respons imun innate dapat terjadi aktivasi *Toll-like receptor* (TLR) yang mengaktifkan PAM melalui peningkatan ekspresi VDR dan gen vitamin D-1 hidroksilase. Aktivasi gen *cathelicidin* oleh vitamin D dimodulasi oleh jalur sinyal sitokin. Pada subjek dengan kadar 25-OH-D rendah terjadi inefisiensi induksi *cathelicidin* dan meningkatkan risiko subjek terpapar peptida mikrobial.²⁶⁻²⁹ Penelitian oleh Leaf dkk.³⁰ juga menemukan asosiasi antara kadar vitamin D yang rendah dengan *cathelicidin* yang rendah pada pasien sakit kritis yang berkaitan dengan risiko mortalitas. Suplementasi vitamin D diketahui juga dapat meningkatkan *cathelicidin* pada pasien dermatitis dan meningkatkan produksi *cathelicidin* oleh makrofag.

Penelitian oleh Bhan dkk.¹⁰ di Amerika yang melakukan penelitian pada 60 subjek sehat dan menilai korelasi *cathelicidin* dengan 25-OH-D pada subjek dengan kadar 25-OH-D ≤ 32 ng/ml dan diatas 32 ng/ml sebagai batas kadar vitamin D yang dianggap optimal pada saat penelitian tersebut dilakukan dimana korelasi positif ditemukan hanya pada subjek dengan kadar 25-OH-D ≤ 32 ng/ml dan penelitian Dixon dkk.¹¹ yang melakukan penelitian serupa di Amerika pada 19 subjek sehat dimana didapat korelasi ($r = 0.81, p < 0.005$) antara 25-OH-D dengan *cathelicidin* pada subjek dengan kadar 25-OH-D ≤ 32 ng/ml. Begitu pula pada penelitian oleh Rodriguez dkk.²⁸ pada 71 *human cell* tanpa riwayat penyakit kronis dan autoimun yang juga berhasil menemukan korelasi positif antara 25 OH-D dan *cathelicidin* ($r = 0.335, p = 0.012$).

Tidak hanya pada subjek sehat, *Cathelicidin* juga diteliti hubungannya dengan vitamin D pada sejumlah penyakit infeksi seperti pada penelitian oleh Jeng dkk.¹² menilai hubungan 25-OH-D dengan *cathelicidin* pada 3 grup subjek yaitu subjek dengan penyakit kritis, penyakit kritis dengan sepsis dan subjek sehat dimana pada penelitian tersebut didapatkan asosiasi positif antara 25-OH-D dengan *cathelicidin* pada seluruh grup subjek penelitian dengan kadar *cathelicidin* yang lebih tinggi pada subjek sehat. Hasil tersebut tidak sejalan dengan teori meningkatnya *cathelicidin* pada kondisi infeksi meskipun dibutuhkan studi lebih lanjut untuk menilai apakah ting-

ginya kadar *cathelicidin* pada subjek sehat memiliki efek protektif khususnya dengan hubungan terhadap penurunan kejadian infeksi.

Penelitian lain oleh Lungu dkk.²⁹ tidak berhasil menemukan korelasi 25-OH-D pada subjek sehat namun menemukan korelasi positif antara 25-OH-D dengan *cathelicidin* pada subjek dengan TB paru aktif dimana pada penelitian tersebut kadar 25-OH-D pada subjek TB paru aktif lebih rendah dibandingkan subjek sehat seperti pada penelitian sebelumnya, hasil penelitian tersebut serupa kesimpulan meta analisis oleh Acen dkk. yang menunjukkan bahwa pada subjek dengan tuberkulosis paru terdapat korelasi positif antara infeksi tuberkulosis dengan peningkatan kadar *cathelicidin* serum disertai kadar vitamin D yang rendah pada subjek infeksi tuberkulosis.

Penelitian oleh Acen dkk.²³ mendapatkan bahwa terdapat penurunan jumlah mycobacterium TB sebagai respons makrofag yang merilis LL-37 pada kondisi kecukupan kadar 25-OH-D. Invasi patogen diketahui dapat digagalkan oleh LL-37 melalui mekanisme destruksi integritas sel membran bakteri secara langsung, dan netralisasi toksin melalui pembentukan biofilm yang diikuti dengan induksi autofagi. Axis vitamin D-*cathelicidin* yang berperan dalam aktivasi autofagi meningkatkan efek antimikrobal terhadap sejumlah patogen. Sejumlah penelitian terdahulu yang menunjukkan adanya hubungan *cathelicidin* dengan kadar vitamin D memberikan hipotesis pentingnya memenuhi kebutuhan vitamin D sebagai bentuk meningkatkan sistem imun alamiah khususnya dalam sintesis *cathelicidin*.

Cathelicidin dan COVID-19

COVID-19 diketahui menyebabkan reaksi hiperaktivasi dari sitokin pro inflamasi yang disertai rekrutmen berlebih dari makrofag, neutrofil dan sel imun lain yang berdampak pada badai sitokin. Kasus kematian akibat COVID-19 yang terjadi akibat badai sitokin dapat diperberat dengan adanya gangguan sistem imun khususnya pada kondisi peningkatan kadar gula darah, diabetes, obesitas serta usia lanjut.^{1,3,5}

Cathelicidin sebagai PAM diharapkan mampu meningkatkan sistem pertahanan imun alamiah dengan efek proteksinya pada sel respiratori memberi potensi efek proteksi terhadap Virus SARS-COV-2. Peptida kationik LL-37 yang merupakan bentuk aktif *cathelicidin*, akan memberi efek *direct an-*

tiviral dengan berikatan pada mikroba dan menghancurkan *envelope* virus seperti pada virus COVID-19 dan melakukan proses autophagi. Sel yang sudah terinfeksi mikroba salah satunya virus akan didegradasi sehingga dapat menurunkan angka replikasi virus.³²⁻³⁵ Jika kecukupan vitamin D terpenuhi diharapkan akan terjadi peningkatan ekspresi LL-37 yang mampu memberi efek proteksi terhadap COVID-19. LL-37 diketahui memiliki respons antivirus terhadap *Respiratory syncytial virus* (RSV), Influenza A, Hepatitis C (HCV), Dengue Virus, HIV-1 dan dilaporkan dapat menggagalkan replikasi virus termasuk diantaranya class IV *single stranded enveloped* RNA virus seperti SARS-CoV2.³⁶⁻³⁷

Kecukupan Vitamin D baik dari sintesis endogen maupun eksogen akan meningkatkan transkripsi gen *cathelicidin* yang akan dipecah menjadi bentuk aktifnya yaitu LL37 untuk inaktivasi *envelope virus* terutama pada traktus respiratorius dan sel-sel mukosa lainnya. Infeksi SARS-CoV-2 terjadi akibat ikatan Spike Protein 1 (S1) virus pada reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme-2* (ACE2). LL-37 dapat berikatan kuat pada *Receptor Binding Domain* (RBD) dari S1 dan pada reseptor ACE2 yang menginisiasi blokade dari *Ligand Binding Domain* (LBD). Mekanisme tersebut mampu menurunkan jumlah virus SARS CoV-2 yang masuk ke dalam sel sehingga LL-37 diperkirakan dapat berkaitan dengan derajat keparahan dari infeksi COVID-19.³⁵⁻³⁸

Penelitian oleh Keutmann dkk.³⁹ menunjukkan kadar serum LL-37 pada subjek penelitian mereka berkisar dari 1 sampai 148 ng/ml dengan rerata kadar serum 68 ng/ml, dimana saat ini belum terdapat nilai referensi untuk kadar serum LL-37. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya korelasi yang bermakna secara signifikan antara kadar LL-37 dengan derajat keparahan infeksi COVID-19, usia maupun jenis kelamin dari subjek penelitian tersebut. Penelitian lain oleh Zhang dkk.⁴⁰ pada pasien infeksi SARS-COV2 dengan memberikan *Lactococcus lactis* rekombinan yang berisi peptida LL-37 terbukti menghasilkan perbaikan gejala respiratori, gastrointestinal dan gejala sistemik lainnya. Selain dari efek *direct antiviral*, *cathelicidin* diketahui dapat menurunkan respons sitokin pro inflamasi dan meningkatkan sitokin anti inflamasi.

Literatur lain oleh Neumann dkk.⁴¹ menyebutkan bahwa LL-37 memiliki peran dalam menurunkan risiko infeksi COVID-19 melalui *Neutrophil Extracellular Traps* (NETosis) yang dapat memperbaiki mikrothrombi. Pada NETosis yang efektif, neutrofil dapat

merespon stimulus inflamasi dengan migrasi ke jaringan yang terinfeksi dan mengurai kromatin dari nukleus dan mitokondria DNA dengan protein granul yang menurunkan kapasitas patogen diikuti dengan ruptur membran plasma dan pelepasan NET. Patogen akan ditangkap oleh NET yang sebelumnya telah dilepas dan selanjutnya di non-aktifkan oleh DNase 1 dan makrofag. LL-37 secara hipotesis bermakna dalam regulasi aktivitas dan pembersihan dari NET. Penurunan formasi NET diharapkan dapat memperbaiki kondisi imun tubuh dan menurunkan derajat keparahan infeksi COVID-19.

Penutup

Cathelicidin sebagai peptida antimikrobal memiliki peranan penting dalam sistem imun alamiah sehingga penting bagi tubuh untuk memastikan sintesisnya dalam keadaan cukup. Peran *antiviral* dari *cathelicidin* diharapkan dapat menjadi bentuk pertahanan tubuh yang mampu memperbaiki kinerja sistem imun pada masa pandemi COVID-19 khususnya dalam eliminasi virus SARS Cov-2. Rekomendasi yang dapat diperoleh dari tinjauan literatur ini adalah pentingnya memenuhi kecukupan kadar Vitamin D dalam darah sebagai mediator sinyal transkripsi *cathelicidin* yang diharapkan dapat meningkatkan ekspresi *cathelicidin* apabila dipenuhi kebutuhannya. Peningkatan kadar vitamin D dapat dilakukan dengan mengetahui status vitamin D dan memenuhi vitamin D sesuai anjuran yang berlaku melalui paparan sinar matahari dan asupan bahan makanan sumber serta suplementasi bila diperlukan.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. (cited 2022 Nov 25) 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>.
2. Wong KE, Kong J, Zhang W, Szeto FL, Ye H, Deb DK, Brady MJ, Li YC. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem*. 2011;286:33804–10.
3. Biesalski HK. Vitamin D deficiency and co-morbidities in COVID-19 patients – A fatal relationship?. *Nfs Journal*. 2020;20:10-21.
4. Quesada-Gomez JM, Entrenas-Castillo M, Bouillon R. Vitamin D receptor stimulation to reduce acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients with coronavirus SARS-CoV-2 infections. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;202:105719.
5. Pinzon RT, Angela AW, Pradana AW. Vitamin D deficiency among patients with COVID-19: case series and recent literature review. *Trop Med Health*. 2020;(48)102.
6. Godreau MA, Clem KJ, Payne P, Fiering S. Vitamin D deficiency and air pollution exacerbate COVID-19 through suppression of antiviral peptide LL37. *Public Health Front*. 2020;8:232.
7. Prasad SV, Viedoruk K, Daniluk T, Pikel E, Bucki R. Expression and function of host defense peptides at inflammation sites. *Int J Mol Sci*. 2020;21(104)1-23.
8. Leaf D, Croy H, Abrahams S, Raed A, Waikar S. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19(1):80.
9. Liu P, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik S, et al. Toll-like receptor triggering of vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
10. Bhan I, Camargo C, Wenger J, Ricciardi C, Ye J, Borregaard N, et al. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1302-04.
11. Dixon BM, Barker T, Mckinnon T, Cuomo J, Frei B, Borregaard N, et al. Positive correlation between circulating cathelicidin antimicrobial peptide (hcap18/LL-37) and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults. *BMC Research Notes*. 2012;5:575.
12. Jeng L, Yamschikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J. Transl. Med*. 2009;7:28.
13. Rode AK, Kongsbak M, Hansen M, Lopez DV, Levring TB, Woetmann A, et al. Vitamin D counteracts Mycobacterium tuberculosis-induced cathelicidin down-regulation in dendritic cells and allows Th1 differentiation and IFN γ secretion. *Front Immunol*. 2017.
14. Zhu X, Yang L, Huang K. COVID-19 and

- Obesity: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:4953-9.
15. Alejandro Moreno-Angarita, Cristian C. Aragón, Gabriel J. Tobón. Cathelicidin LL-37: A new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *J. Transl. Autoimmun.* 2020(3):1000-29.
 16. Cristelo C, Machado A, Sarmiento B, Gama FM. The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility. *Endocr Connect.* 2021;10(1):1-12.
 17. Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin R, Jo E. Vitamin D- cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune netw.* 2020;20(2):1-26.
 18. Hoang-Yen Tran, D., Hoang-Ngoc Tran, D., Mattai, S. et al. Cathelicidin suppresses lipid accumulation and hepatic steatosis by inhibition of the CD36 receptor. *Int J Obes.* 2016;(40):1424–34.
 19. Junior LR, Carvalho TB, Santos RM, Costa EA, Pereira PC, Kurokawa CS. Association of vitamin D3, VDR gene polymorphisms, and LL-37 with a clinical form of Chagas Disease. *JBSTM.* 2019;52:1-10.
 20. Majewski K, Kozłowska E, Zelechowska P, Blaszczyk EB. Serum concentrations of antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 in patients with bacterial lung infections. *Centr Eur J Immunol.* 2018; 43 (4): 453-7.
 21. Wysokinski A, Margulska A, Kozłowska E, Blaszczyk EB. Serum level of cathelicidin LL-37 is increased in euthymic patients with bipolar disorder irrespective of their cardio-metabolic status. *Arch Clin Psychiatry.* 2019;46(3):66-71.
 22. Lusita L, Yani FF, Suharti N. Hubungan kadar vitamin d dan cathelicidin plasma dengan kejadian infeksi tuberkulosis pada anak dengan kontak bta positif. *Sari Pediatri* 2015;17(3):200-4.
 23. Acen EL, Biraro IA, Worodria W, Joloba ML, Nkeeto B, Musaaazi J. Impact of vitamin D status and cathelicidin antimicrobial peptide on adults with active pulmonary TB globally: A systematic review and meta-analysis. *Plos one.* 2021;16(6):1-17.
 24. Hochberg A, Patz M, Karrasch T, Schaffler A, Schmid A. Serum levels and adipose tissue gene expression of cathelicidin antimicrobial peptide (camp) in obesity and during weight loss. *Horm Metab Res.* 2021;(53):169–77.
 25. Stukes TM, Shary JR, Wei W, Ebeling MD, Dezsi KB, Shary FS. Circulating cathelicidin concentrations in a cohort of healthy children: influence of age, body composition, gender and vitamin d status. *PLoS ONE.* 2016;11(5).
 26. Burkes RM, Ceppe AS, Couper DJ, Comellas AP, Wells JM, Peters SP, et al. Plasma cathelicidin is independently associated with reduced lung function in COPD: analysis of the subpopulations and intermediate outcome measures in COPD study cohort. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020; 7(4): 370–81.
 27. Tran DHY, Tran DHN, Koon HW. Cathelicidin suppresses lipid accumulation and hepatic steatosis by inhibition of the CD36 receptor. *IJO.* 2016;(40):1424–34.
 28. Rodriguez LA, Hoyos ML, Unzueta MG, Amado JA, Cacho PM, Taboada VM. Age and low levels of circulating vitamin D are associated with impaired innate immune function. *JLB.* 2012;91(5):1-10.
 29. Lungu PS, Kilembe W, Lakhi S, Sukwa T, Njelesani E, Zumla AI, et al. A comparison of vitamin D and cathelicidin (LL-37) levels between patients with active TB and their healthy contacts in a high HIV prevalence setting: a prospective descriptive study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2022;116: 336–43.
 30. Leaf DE, Croy HE, Abrahams SJ, Raed A, Waikar SS. Cathelicidin antimicrobial protein, vitamin D, and risk of death in critically ill patients. *Critical Care.* 2015;19 (1).
 31. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2014;(173):2909-12.
 32. Sanders EC, Burkes RM, Mock JR, Brown TT, Wise RA, Hansel NH, et al. Bronchoalveolar lavage and plasma cathelicidin response to 25-hydroxy vitamin d supplementation: a pilot study. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021; 8(3): 371-81.
 33. Hamed HM, Motawie AA, Al-aziz AM, El-ezz A, Awad MA, Yousef RN. Vitamin D and cathelicidin assessment in infection-induced asthma in Egyptian children. *Bull Natl Res Cent.* 2019;(43):39.
 34. Mathias E, Tangpricha V, Sarnaik A, Farooqi A, Sethuraman U. Association of vitamin D with cathelicidin and vitamin D binding protein in pediatric sepsis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017;10: 36-8.
 35. Aloul KM, Nielsen JE, Defensor EB, Lin

- JS, Fortkort JA, Shamloo M, et al. Up-regulating Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 Expression May Prevent Severe COVID-19 Inflammatory Responses and Reduce Microthrombosis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.
36. Bals R, Wilson JM. Cathelicidins - A Family of Multifunctional Antimicrobial Peptides. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60:711–20.
37. Lazzaretto B, Fadeel B. Intra- and Extracellular Degradation of Neutrophil Extracellular Traps by Macrophages and Dendritic Cells. *J Immunol*. 2019;203(8):2276–90.
38. Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, et al. Extracellular DNA Traps Promote Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:15880–5.
39. Keutmann M, Hermes G, Meinberger D, Roth A, Stemler J, Cornely OA, et al. The ratio of serum LL-37 levels to blood leucocyte count correlates with COVID-19 severity. *Sci Rep*. 2022;(12):9447.
40. Zhang H, Zhao Y, Jiang X, Zhao Y, Yang L, Chen L, et al. Preliminary evaluation of the safety and efficacy of oral human antimicrobial peptide LL-37 in the treatment of patients of covid-19, a small scale, single arm, exploratory safety study. Preprint medrxiv. 2020.
41. Neumann A, Berends ETM, Nerlich A, Molhoek EM, Gallo RL, Meerloo T, et al. The Antimicrobial Peptide LL-37 Facilitates the Formation of Neutrophil Extracellular Traps. *Biochem J*. 2014; 464:3–11.

