



Pengaruh Vitamin D terhadap Sistem Imun Pasien Kusta

Florentina Ranni Eka Rovanza
Puskesmas Sowi, Manokwari, Indonesia

ABSTRAK

Penyakit kusta merupakan penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*. Vitamin D merupakan vitamin larut dalam lemak yang mempunyai peran penting pada metabolisme tulang, sebagai anti-inflamasi dan berperan memodulasi respons imun. Studi terbaru menunjukkan peran vitamin D terhadap sistem kekebalan tubuh pasien lepra. Vitamin D dalam bentuk aktif (1,25 (OH)₂D) mengikat reseptor vitamin D di makrofag. Vitamin D merangsang produksi *cathelicidin* dan defensin, yaitu peptida antimikroba yang dapat membunuh *Mycobacterium leprae*. Vitamin D meningkatkan respons imun Th1 dengan memproduksi IL2 yang penting melawan bakteri intraseluler. Vitamin D menekan respons imun Th2 yang berlebihan untuk mencegah perburukan penyakit. Defisiensi vitamin D memiliki korelasi negatif yang kuat dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α . TNF- α sebagai modulator inflamasi ditemukan meningkat signifikan pada lesi kulit pasien kusta yang mengalami reaksi kusta tipe 2. Tingginya kadar TNF- α berperan langsung dalam kerusakan selubung mielin, stimulasi reabsorpsi tulang, dan penghambatan sintesis kolagen tulang. Hal-hal ini kemungkinan besar menjelaskan gejala klinis seperti gangguan saraf dan kecacatan pada pasien kusta. Berdasarkan temuan di atas, vitamin D memiliki pengaruh terhadap sistem imun pasien kusta.

Kata Kunci: Imun, kusta, vitamin D.

ABSTRACT

Leprosy is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*. Vitamin D is a fat-soluble vitamin that plays an important role in bone metabolism with an anti-inflammatory and immune-modulating properties. Recent studies show a role of vitamin D on the immune system of leprosy patients. Vitamin D in its active form (1,25 (OH)₂D binds to the vitamin D receptor on macrophages. Vitamin D stimulates the production of cathelicidin and defensin, antimicrobial peptides that can kill *Mycobacterium leprae*. Vitamin D enhances the Th1 immune response by producing IL12, which is important against intracellular bacteria. Vitamin D suppresses excessive TH2 immune response to prevent disease progression. Vitamin D deficiency has a strong negative correlation with increased levels of pro inflammatory cytokines such as TNF- α . TNF- α , an inflammatory modulator, has been found to be significantly elevated in skin lesions of leprosy patients experiencing type 2 leprosy reactions. High levels of TNF- α play a direct role in myelin sheath damage, bone resorption stimulation, and inhibition of bone collagen synthesis. These factors likely explain clinical symptoms such as neurological disorders and disability in leprosy patients. Based on the above findings, vitamin D has effects on the immune system of leprosy patients. **Florentina Ranni Eka Rovanza. The Effect of Vitamin D on the Immune System of Leprosy Patients.**

Keywords: Immune, leprosy, vitamin D.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Penyakit kusta merupakan penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*. Penyakit ini menyerang kulit, saraf tepi, mukosa saluran pernapasan atas, dan mata.¹ Menurut laporan global, di tahun 2022 Indonesia masih menjadi penyumbang kasus baru kusta nomor 3 terbesar di dunia, setelah India dan Brazil. Sebanyak 12.612 kasus baru ditemukan sepanjang tahun 2022 dengan proporsi kasus anak 9,75%, kasus baru tanpa cacat 83,23%, dan persentase penderita kusta yang telah

menyelesaikan pengobatan tepat waktu *release from treatment* (RFT) sebesar 87%.² Kusta menjadi perhatian besar komunitas medis. Penyakit ini tidak terlalu menular dan pengobatan untuk penyakit ini sudah tersedia. Kesadaran dan intervensi medis sedini mungkin mampu mengurangi kecacatan pada mata, tangan, dan kaki secara signifikan. Kekambuhan cenderung jarang terjadi, namun kerusakan yang disebabkan oleh neuropati tidak dapat diperbaiki dan mungkin memerlukan perawatan seumur hidup.³

Etologi Kusta

Kusta disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae* yang ditemukan oleh G. A. Hansen, sehingga kusta disebut juga penyakit Hansen. Bakteri ini berkembang biak dengan lambat, dan tidak dapat ditumbuhkan di laboratorium pada media bakteriologis normal atau kultur sel. *M. leprae* adalah bakteri berbentuk batang yang sangat tahan asam dan alkohol, serta merupakan bakteri Gram-positif. *M. leprae* memiliki sisi sejajar dan ujung membulat dengan ukuran 1-8 μm x 0,5 μm .⁴

Alamat Korespondensi email: ekarovanza@gmail.com



Patogenesis

M. leprae mempunyai patogenitas dan daya invasi rendah. *M. leprae*, bakteri intraseluler, menyerang sel Schwann di sistem saraf tepi.⁵ Sistem saraf pusat terhubung ke seluruh tubuh melalui sistem saraf tepi yang unit fungsionalnya terdiri dari saraf dan sel glial (sel Schwann) yang menyusun selubung mielin di sekitar akson tertentu. Manusia adalah satu-satunya reservoir yang signifikan. Penyakit ini diyakini menular melalui *droplet* dari hidung atau mulut penderita ke kulit dan saluran pernapasan orang lain. Penularannya memerlukan kontak dekat, sering, dan jangka lama. Penularan secara tidak langsung sangat kecil kemungkinannya. Bakteri berkembang biak sangat lambat, sehingga penyakit kusta tidak terlalu menular. Sekitar 95% orang mempunyai kekebalan alami terhadap penyakit kusta. Ada 2 jenis manifestasi klinis tergantung tingkat kekebalan individu. Jika seseorang memiliki imunitas rendah, bakteri akan berkembang biak dengan bebas di kulit, lapisan hidung, dan bahkan di organ dalam seperti hati, terjadi kusta lepromatosa atau kusta multibasiler. Jenis lainnya, termasuk kusta tuberkuloid, *borderline*, *indeterminate*, dan polineuritik, hanya mengandung sedikit basil, dikenal sebagai kusta pausibasiler.⁶

Diagnosis Kusta

Diagnosis penyakit kusta ditetapkan

berdasarkan temuan 1 dari 3 tanda kardinal kusta berikut ini, yaitu:⁴

1. Kelainan kulit atau lesi yang khas kusta, dapat berbentuk hipopigmentasi atau eritema yang mati rasa (anestesi).
2. Penebalan dan pembesaran saraf perifer disertai dengan hilangnya sensasi dan/atau kelemahan dari otot yang disuplai oleh saraf tersebut.
3. Adanya basil tahan asam (BTA) pada kerokan jaringan kulit (*slit skin smear*).

Dan dapat diklasifikasikan atas:

1. Jenis pausibasiler (1–5 lesi kulit)
2. Multibasiler (6 atau lebih lesi kulit)

Regulasi Vitamin D

Vitamin D terdapat dalam 2 bentuk utama, yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*); baik diperoleh dari makanan maupun disintesis di kulit setelah paparan radiasi ultraviolet B yang memadai. Penggunaan lampu sebagai paparan UVB buatan juga merupakan cara lain untuk meningkatkan sintesis vitamin D.⁷ Vitamin D perlu diaktivasi dengan 2 hidroksilasi berturut-turut; Pertama di hati dan kedua terutama di ginjal serta di jaringan ekstrarenal. Kadar kalsium atau fosfat plasma yang rendah mengatur kadar hormon paratiroid (PTH) dan faktor pertumbuhan *fibroblast* 23 (FGF-23), yang mengubah 1α -hidroksilase 25(OH)D di

ginjal oleh enzim 1 -hidroksilase (CYP27B1), menjadi vitamin D aktif ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). 1α -hidroksilase juga terjadi pada jaringan ekstrarenal (jaringan epitel, plasenta, tulang, kelenjar endokrin, otak, hati, endotelium, dan terutama pada sel imun). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kemudian mendeaktivasi 1α -hidroksilase dan menstimulasi enzim 24 -hidroksilase, yang menghancurkan $25(\text{OH})\text{D}$, umpan balik negatif terjadi untuk mengendalikan kadar vitamin D aktif. Regulasi vitamin D di renal dan ekstrarenal tampak pada **Gambar**.⁸

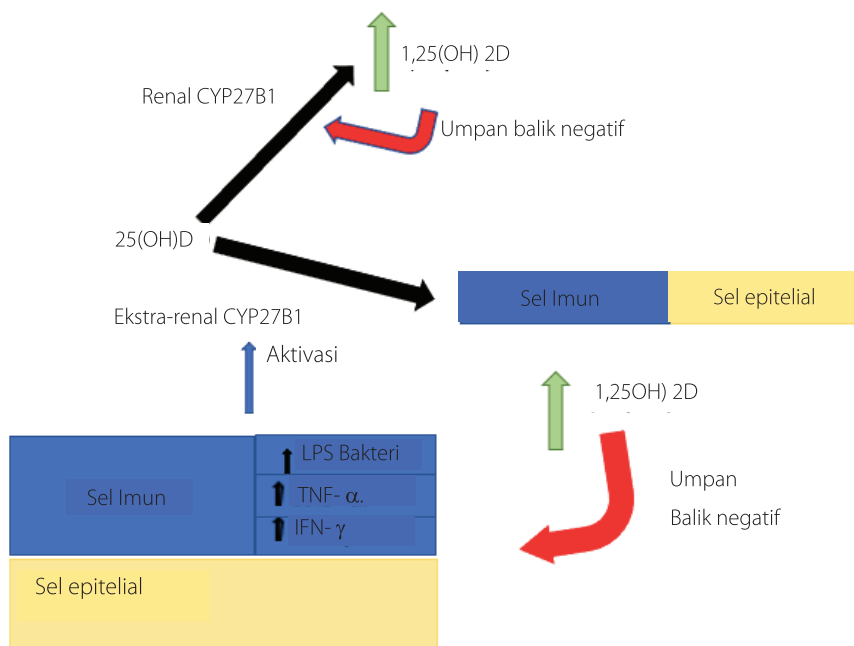
Meskipun bentuk aktif vitamin D adalah $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, tes darah penanda kadar vitamin D mengukur $25(\text{OH})\text{D}$ karena waktu paruhnya yang panjang (~15 hari). Sebaliknya, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yang beredar tidak mencerminkan status vitamin D karena waktu paruhnya yang pendek, yaitu 4–6 jam, dan diregulasi dengan ketat oleh kadar PTH, kalsium, dan fosfat.⁹

Epidemiologi Status Vitamin D

Diperkirakan hampir setengah populasi orang sehat mengalami defisiensi 25 -hidroxy-vitamin D (25-OH D). Paparan sinar matahari yang tidak memadai atau kulit berpigmen dan asupan makanan yang kurang merupakan penyebab utama rendahnya kadar 25-OH D . Sebuah penelitian di AS terhadap 9.757 orang menemukan bahwa sekitar 9% mengalami defisiensi vitamin D dan 61% mengalami insufisiensi vitamin D. Faktor umum defisiensi vitamin D adalah bertambahnya usia, jenis kelamin perempuan, etnis Meksiko-Amerika, obesitas, dan berkurangnya asupan susu.¹⁰

Peran Vitamin D terhadap Sistem Imun Pasien Kusta

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak dan mempunyai peran penting dalam metabolisme tulang, serta memiliki kegunaan sebagai anti-inflamasi dan berperan dalam modulasi respons imun.¹¹ Baru-baru ini, diketahui bahwa vitamin D menunjukkan efek non-klasik (efek ekstra-skeletal). Peran ekstraskletal vitamin D mulai dikenal setelah VDR (reseptor vitamin D) ditemukan di hampir semua sel dan jaringan tubuh. Reseptor vitamin D (VDR) adalah anggota endokrin dari superfamili reseptor inti untuk hormon steroid dan mengikat metabolit vitamin D yang paling aktif secara biologis, $1\alpha,25\text{-dihidroxyvitamin D}_3$ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). VDR diketahui memiliki peran dalam mineralisasi dan *remodelling* tulang, dan polimorfisme gennya diperkirakan berkontribusi terhadap gangguan



Gambar. Regulasi vitamin D di renal dan ekstra-renal.⁸

Keterangan: LPS: Lipopolisakarida; TNF: *Tumor necrosis factor*; IFN: Interferon.



seperti osteoporosis, osteoarthritis, dan penyakit diskus degeneratif.¹² Kompleks vitamin D dan VDR ini akan meningkatkan ekspresi enzim CYP27B, yang mengakibatkan konversi bentuk tidak aktif vitamin D, yaitu *25-hidroxyvitamin D* (25(OH)D) menjadi bentuk aktif *1,25-dihidroxyvitamin D* (1,25(OH)2D).¹³

Sistem kekebalan tubuh host berperan penting dalam memantau dan mengendalikan penyebaran infeksi. Polimorfisme genetik pada gen berperan dalam membuat seseorang lebih rentan atau resisten terhadap infeksi karena mempunyai peran terhadap respons imun host dan menentukan jenis kusta yang akan didapat.^{14,15} Penelitian Singh, *et al.*, 2018 menunjukkan terdapat hubungan ekspresi gen VDR (Taq I dan Fok I) dengan pasien kusta dibandingkan dengan kontrol sehat. Telah terbukti bahwa genotipe VDR Fok1 ff dan genotipe Apa1 AA, Aa, dan haplotipe T-f-a berhubungan positif dengan penyakit kusta pada populasi di India Selatan; makin tinggi ekspresi gen VDR maka makin rentan pasien terkena penyakit kusta.¹⁴

Penelitian sebelumnya memperlihatkan bahwa kadar vitamin D yang rendah mungkin berkaitan dengan kerentanan terhadap kusta.¹⁶ Kadar *cathelicidin* LL-37 yang diukur dengan ELISA secara signifikan menurun pada pasien kusta yang diobati ataupun yang tidak diobati jika dibandingkan dengan kontrol sehat.¹⁷ Lyrio, *et al.*, 2015 menunjukkan bahwa modulasi *cathelicidin* terjadi pada keratinosit manusia selama penyakit.¹⁸ Oliveira, *et al.*, 2020 melihat kadar *cathelicidin* secara signifikan menurun pada pasien kusta T0 (pasien kusta yang tidak diobati) dan T6 (pasien kusta setelah 6 bulan pengobatan dengan MDT) dibandingkan dengan kontrol sehat atau kontak serumah. Konsentrasi serum vitamin D berkorelasi kuat dengan kadar serum *cathelicidin* pada pasien kusta yang baru didiagnosis ($p = 0,0003$) dan setelah 6 bulan pengobatan ($p = 0,002$).¹⁶

Cathelicidin merupakan peptida antimikroba yang disintesis oleh manusia dan hewan sebagai respons terhadap beberapa agen patogen. *Cathelicidin* manusia LL-37 menunjukkan spektrum aktivitas antimikroba yang luas terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Selain fungsi antimikrobanya, makin banyak bukti yang menunjukkan bahwa *cathelicidin* memengaruhi fungsi sel dan terlibat

dalam respons imun adaptif dan bawaan yang mengatur proses fisiologis dan patologis, seperti respons terhadap inflamasi. Peptida ini dapat menstimulasi mediator pro- dan anti-inflamasi, seperti sitokin dan kemokin, yang berkontribusi terhadap homeostasis inang.¹⁶ *Cathelicidin* juga bertindak sebagai *chemoattractant* untuk beberapa sel inflamasi dan imunologis, merangsang fagositosis, mempromosikan penyembuhan luka dan angiogenesis, sehingga diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan kusta.¹⁹

Kemampuan makrofag melawan mikobakteri intraseluler bergantung pada kemampuannya menginduksi jalur antimikroba melalui *cathelicidin* dan defensin 2, kadar *cathelicidin* dan defensin 2 tersebut dipengaruhi oleh kadar *25-hidroxyvitamin D3* yang cukup. Makrofag yang berdiferensiasi dengan adanya *25-hidroxyvitamin D3* cukup, mampu melakukan aktivitas mikrobisida intrinsik melawan infeksi. Sebaliknya, makrofag yang berdiferensiasi pada kadar *25-hidroxyvitamin D3* rendah memerlukan penambahan *25-hidroxyvitamin D3* eksogen untuk menginduksi aktivitas antimikroba. Data ini menunjukkan bahwa kadar *25-hidroxyvitamin D3* yang cukup di lokasi infeksi mikroba memungkinkan monosit yang direkrut untuk berdiferensiasi menjadi makrofag mampu menginduksi jalur antimikroba secara efektif untuk dapat mengurangi kelangsungan hidup bakteri intraseluler.¹⁶

Penelitian Hilma, *et al.*, 2023 menunjukkan tidak ditemukan korelasi signifikan antara *index bacterial* (IB) dan kadar serum 25(OH)D ($p = 0,869$). Penelitian sebelumnya di Medan melaporkan temuan berbeda, yaitu terdapat korelasi negatif yang cukup signifikan antara IB dan kadar serum 25(OH)D pada pasien yang baru terdiagnosis kusta ($p < 0,05$); makin kecil indeks bakterial berkorelasi dengan makin tinggi kadar 25(OH)D serum.¹³ Toruan, *et al.*, 2021 juga melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara kadar 25(OH)D serum dan jenis kusta. Selain itu, Rusyati, *et al.*, 2019 di Bali melaporkan bahwa terdapat kadar 25(OH)D serum yang lebih tinggi pada kusta tipe PB dibandingkan tipe MB.^{20,21}

Selain pengaruh defisiensi vitamin D terhadap *cathelicidin*, defisiensi vitamin D ini diketahui memiliki korelasi negatif yang kuat dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti

TNF- α . Seperti yang telah diamati sebelumnya, TNF- α sebagai modulator inflamasi ditemukan meningkat signifikan pada lesi kulit pasien kusta yang mengalami reaksi kusta tipe 2. Tingginya kadar TNF- α berperan langsung dalam kerusakan selubung mielin, stimulasi reabsorpsi tulang, dan penghambatan sintesis kolagen tulang. Hal-hal ini kemungkinan besar menjelaskan gejala klinis seperti gangguan saraf dan kecacatan pada pasien kusta.¹⁵

Studi Mandal, *et al.*, 2015 melaporkan kadar vitamin D3 pada kontrol sehat lebih tinggi dibandingkan kadar vitamin D pasien reaksi kusta. Peningkatan kadar TNF- α , interleukin 10, dan IFN- α diamati pada individu yang mengalami reaksi kusta, sedangkan terjadi penurunan kadar IFN- γ dan IFN- β dibandingkan dengan individu sehat. Hasil ini merupakan ciri khas penyakit kusta.²²

Efek menguntungkan vitamin D pada tuberkulosis (TB) yaitu bentuk aktif vitamin D, 1,25(OH)2D, menekan proliferasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) pada monosit manusia. *M. leprae* dan *M. tb* merupakan bakteri intraseluler, sehingga mekanisme pertahanan *host* terhadap patogen serupa.^{21,23}

Kadar serum vitamin D dalam darah penting dijaga, terutama bagi orang-orang yang tinggal serumah dengan pasien kusta; memantau kadar vitamin D dapat berkontribusi dalam memperbaiki gejala klinis kusta. Memulai diet yang tepat dan mengonsumsi suplemen vitamin D sejak awal pengobatan dapat memperkuat respons imun terhadap kusta.^{24,25} Namun, hingga saat ini belum ada laporan atau penelitian berapa dosis suplementasi vitamin D yang membantu penyembuhan pada pasien kusta.

Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa ada pengaruh vitamin D terhadap sistem imunitas pasien kusta. Suplementasi vitamin D sejak awal pengobatan diharapkan dapat memperkuat imunitas pasien kusta walaupun masih dibutuhkan studi lebih lanjut.

SIMPULAN

Kusta merupakan infeksi kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium leprae*. Penelitian-penelitian menunjukkan vitamin D mempunyai peran terhadap imunitas tubuh melawan kusta.



DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Fact sheets of leprosy [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leprosy>.
2. Kementerian Kesehatan RI. Laporan kinerja direktorat P2PM. Bidang Pencegahan dan Pengendalian Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2023. Available from: https://ppid.kemkes.go.id/wp-content/uploads/2024/10/FINAL_LAKIP-KEMENKES-2023_compressed.pdf.
3. Bhandari J, Awais M, Robbins BA, Gupta V. Leprosy [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559307/>.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran tata laksana kusta. Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2020. Available from: <https://repository.kemkes.go.id/book/130>.
5. Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Mycobacterium leprae: pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microb Pathog*. 2020;149:104475. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104475.
6. World Health Organization. Frequently asked questions on leprosy [Internet]. 2013 [cited 2024 Nov 17]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/205085/B5044.pdf?sequence=1>.
7. Hoseinzadeh E, Taha P, Wei C, Godini H, Ashraf GM, Taghavi M, et al. The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food Chem Toxicol*. 2018;113:241–54. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.052.
8. Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The role of vitamin D in health and disease: a narrative review on the mechanisms linking vitamin D with disease and the effects of supplementation. *Drugs*. 2023;83(8):665–85. doi: 10.1007/s40265-023-01875-8.
9. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
10. Li NS, Nanji K. A review on the role of vitamin D in asthma. *Cureus*. 2017;9(5):e1288. doi: 10.7759/cureus.1288.
11. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111–48. doi: 10.3390/nu5010111.
12. Landry SC, Ruppe DM, Grubbs EG. Vitamin D receptors and parathyroid glands. *Endocr Pract*. 2011; 17(Suppl 1):63–8. doi: 10.4158/EP10325.RA.
13. Hilma RF, Widaty S, Marissa M, Ilyas M. Association between serum level of vitamin D (25-hydroxyvitamin D) and plasma level of vitamin D receptor with bacteriological index in leprosy patients. *Dermatol Reports*. 2023;15(4):9705. doi: 10.4081/dr.2023.9705.
14. Singh I, Lavania M, Pathak VK, Ahuja M, Turankar RP, Singh V, et al. VDR polymorphism, gene expression and vitamin D levels in leprosy patients from North Indian population. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(11):e0006823. doi: 10.1371/journal.pntd.0006823.
15. Lu'o'ng Kv, Nguyen LT. Role of the vitamin D in leprosy. *Am J Med Sci*. 2012;343(6):471–82. doi: 10.1097/MAJ.0b013e318232a6cf.
16. Grossi de Oliveira AL, Chaves AT, Santos Cardoso M, Gomide Pinheiro GR, Parreiras de Jesus AC, de Faria Grossi MA, et al. Hypovitaminosis D and reduced cathelicidin are strongly correlated during the multidrug therapy against leprosy. *Microb Pathog*. 2020;147:104373. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104373.
17. Matzner M, Al Samie AR, Winkler HM, Nemeth J, Grasnek A, Indra A, et al. Low serum levels of cathelicidin LL-37 in leprosy. *Acta Trop*. 2011;117(1):56–9. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.09.007.
18. Lyrio EC, Campos-Souza IC, Correa LC, Lechuga GC, Vericimo M, Castro HC, et al. Interaction of Mycobacterium leprae with the HaCaT human keratinocyte cell line: new frontiers in the cellular immunology of leprosy. *Exp Dermatol*. 2015;24(7):536–42. doi: 10.1111/exd.12714.
19. Facchini L, Venturini E, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Vitamin D and tuberculosis: a review on a hot topic. *J Chemother*. 2015;27(3):128–38. doi: 10.1179/1973947815Y.0000000043.
20. Toruan TL, Devi M, Theodorus, Rivai AM. Relationship between 25-hydroxy vitamin D levels and type of Morbus Hansen. *Bioscientia Medicina: J Biomed Translat Res*. 2021;5(9):883–9. <https://doi.org/10.32539/bsm.v5i9.407>.
21. Rusyati LM, Adiguna MS, Wiraguna AAGP, Puspawati NMD, Sudarsa P. Correlation of serum vitamin D receptor level with bacteria index in multibacillary leprosy patients at Sanglah General Hospital, Bali-Indonesia. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(1). <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/1662>.
22. Mandal D, Reja AH, Biswas N, Bhattacharyya P, Patra PK, Bhattacharya B. Vitamin D receptor expression levels determine the severity and complexity of disease progression among leprosy reaction patients. *New Microbes New Infect*. 2015;6:35–9. doi: 10.1016/j.nmni.2015.04.001.
23. Vazquez CMP, Netto RSM, Barbosa KBF, Rodrigues de Moura T, de Almeida RP, Duthie MS, et al. Micronutrients influencing the immune response in leprosy. *Nutr Hosp*. 2014;29(1):26–36. doi: 10.3305/nh.2014.29.1.6988.
24. Wang G, Narayana JL, Mishra B, Zhang Y, Wang F, Wang C, et al. Design of antimicrobial peptides: progress made with human cathelicidin LL-37. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1117:215–40. doi: 10.1007/978-981-13-3588-4_12.
25. Dennison CL, de Oliveira LB, Fraga LAO, E Lima RS, Ferreira JA, Clennon JA, et al. Mycobacterium leprae-helminth co-infections and vitamin D deficiency as potential risk factors for leprosy: a case-control study in South-Eastern Brazil. *Int J Infect Dis*. 2021;105:261–6. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.048.