



Peran Vitamin D₃ Analog dalam Dermatologi

Synthia Sari Toha, Ahmad Fiqri, Nurrachmat Mulianto

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Kulit memainkan peran penting dalam metabolisme vitamin D₃ dan memproduksi hormon aktif, yaitu metabolit vitamin D₃ atau 1,25-(OH)₂-D₃ yang sangat penting untuk pemeliharaan homeostasis kalsium. Penggunaan vitamin D₃ analog (VDA) sebagai monoterapi atau terapi kombinasi untuk berbagai penyakit kulit telah banyak dilaporkan dan hasilnya cukup signifikan.

Kata kunci: Dermatologi, vitamin D

ABSTRACT

Skin has an important role in vitamin D metabolism, by producing an active hormone - 1,25-(OH)₂-D₃ - an important factor in calcium homeostasis. The use of vitamin D₃ analog (VDA) as monotherapy or in combination for various skin diseases gave encouraging results. **Synthia Sari Toha, Ahmad Fiqri, Nurrachmat Mulianto. The Role of Vitamin D₃ Analog in Dermatology.**

Keywords: Dermatology, vitamin D

PENDAHULUAN

Kulit memainkan peran penting dalam metabolisme vitamin D₃ dan memproduksi hormon aktif, yaitu metabolit vitamin D₃ atau 1,25-(OH)₂-D₃ yang sangat penting untuk pemeliharaan homeostasis kalsium.¹ Kulit merupakan tempat biosintesis awal vitamin D dan target aktivitas vitamin D₃ yang menyebabkan perubahan keratinosit dan sebagai mediator inflamasi.² Hanneman, dkk. melakukan penelitian *in vivo* yang hasilnya menunjukkan sifat imunomodulator dari vitamin D₃ analog (VDA).³

Vitamin D₃ pada awalnya digunakan dalam dosis tinggi secara oral pada tahun 1930-an, tetapi kurang efektif dan menimbulkan efek samping pada metabolisme kalsium, sehingga dikembangkan VDA sintesis yang memisahkan efek hiperkalsemia dari efek vitamin D₃ lain yang dimediasi pada tingkat sel.⁴ Peranan biologis VDA di antaranya regulasi proliferasi dan diferensiasi sel epidermis, penghambatan angiogenesis, dan modulasi produksi sitokin.⁵ Vitamin D₃ analog terbaru, kalsipotriol dan takalsitol memiliki aktivitas hiperkalsemia yang minimal.⁶

Manusia mendapatkan vitamin D dari paparan

sinar matahari, diet/makanan, dan suplemen diet.⁷ Nutrisi berbentuk vitamin D₃ biasanya dari sumber makanan alami di antaranya daging ikan seperti marlin, salmon, dan ikan haring dll, serta beberapa jenis jamur yang dikeringkan secara alami, atau D₂ sebagian besar berasal dari suplemen.^{8,9} Vitamin D₃ adalah sekosteroid berasal dari fotosintesis.⁸ Prekursor vitamin D₃ yaitu 7-dehidrokolesterol (provitamin D₃) dalam kulit manusia diubah menjadi previtamin D₃ oleh iradiasi ultraviolet (UV) pada kulit. Kelebihan previtamin D₃ atau vitamin D₃ dihancurkan oleh sinar matahari, sehingga tidak menyebabkan keracunan vitamin D₃. Pemeriksaan vitamin D berdasarkan nilai serum 25-hidroksivitamin D₃ bervariasi berdasarkan musim; tinggi di musim panas dan rendah di musim dingin, menunjukkan efek paparan sinar matahari berpengaruh pada pemeliharaan nilai serum vitamin D₃.⁹

Penggunaan VDA sebagai monoterapi atau terapi kombinasi untuk berbagai penyakit kulit telah banyak dilaporkan dan hasilnya cukup signifikan.²

VITAMIN D₃ ANALOG

Vitamin D merupakan anggota dari *superfamily*

reseptor hormon nuklear. Vitamin D₃ atau 1,25-dihidroksivitamin D₃ atau 1,25[OH]₂D₃⁹ bertindak mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, fungsi kekebalan tubuh, serta metabolisme kalsium dan fosfor.¹⁰ Vitamin D₃ analog mempunyai mekanisme mengikat reseptor vitamin D₃, menghambat proliferasi sel, meningkatkan diferensiasi sel, mempengaruhi ekspresi banyak gen, menghambat proliferasi kultur keratinosit, dan memodulasi diferensiasi epidermal.^{10,11}

Vitamin D berasal dari kulit dan diet dimetabolisme di hati menjadi 25 hidroksivitamin D (yang digunakan untuk menentukan status vitamin D), kemudian 25-hidroksivitamin D dimetabolisme di ginjal oleh enzim 25 hidroksivitamin D-1 α -hidroksilase (CYP27B1) menjadi bentuk aktifnya, yaitu 1,25 dihidroksivitamin D. Bentuk aktif ini diregulasi oleh kadar plasma hormon paratiroid serta kadar serum kalsium dan fosfor. Faktor pertumbuhan fibroblas yang disekresikan dari tulang menyebabkan pengangkutan natrium-fosfat pada sel ginjal dan usus kecil serta juga menekan sintesis 1,25-dihidroksivitamin D. Efisiensi penyerapan kalsium ginjal, usus, dan fosfor meningkat dengan adanya 1,25 dihidroksivitamin D.

Alamat Korespondensi email: syn.toha@gmail.com



Hal ini juga menginduksi ekspresi enzim 25 hidroksivitamin D 24-hidroksilase (CYP24) yang akan menyeimbangkan 25- hidroksivitamin D dan 1,25-dihidroksivitamin D menjadi asam kalsitroat yang tidak aktif secara biologis dan larut dalam air (Gambar 1).⁷

Rekomendasi *Institute of Medicine* untuk asupan harian vitamin D yang cukup adalah 200 internasional unit (IU) untuk anak-anak dan orang dewasa hingga 50 tahun, 400 IU untuk orang dewasa 51 hingga 70 tahun, dan 600 IU untuk orang dewasa berusia 71 tahun atau lebih.^{7, 12} Sebagian besar ahli menyarankan di negara tanpa paparan sinar matahari yang cukup, kebutuhan vitamin D anak-anak dan orang dewasa sekitar 800 hingga 1000 IU per hari.¹³ Intoksikasi vitamin D sangat jarang disebabkan oleh konsumsi dosis terlalu tinggi. Dosis lebih dari 50.000 IU per hari meningkatkan kadar 25-hidroksivitamin D hingga lebih dari 150 ng per milliliter (374 nmol per liter) dan berhubungan dengan hiperkalsemia dan hiperfosfatemia.⁷ Pengobatan untuk toksisitas lanjut (kalsinosis) umumnya dengan rehidrasi serta penggunaan kortison dan kalsitonin untuk menurunkan konsentrasi kalsium serum.¹⁴

Vitamin D₃ analog yang telah digunakan untuk pengobatan penyakit kulit adalah kalsipotrien (kalsipotriol), takalsitol, dan maksakalsitol.¹⁰ Obat ini dapat mengembalikan permeabilitas epidermal dan sawar antimikroba yang terganggu akibat penggunaan steroid lama.¹¹ Efek sampingnya adalah iritasi lokal (pruritus) dan pada dosis tinggi walaupun jarang dapat terjadi hiperkalsemia dan keracunan vitamin D.^{10,11} Disarankan dosis tidak melebihi 100 g/minggu. Obat ini termasuk kategori kehamilan C.¹⁰ Vitamin D₃ analog dapat digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi.¹¹ Vitamin D₃ analog sering dikombinasi atau dirotasi dengan kortikosteroid topikal untuk memaksimalkan efektivitas terapi dan meminimalkan atrofi kulit terkait steroid.¹⁰ Pemeriksaan laboratorium pada penggunaan VDA adalah total kalsium serum, albumin-adjusted kalsium, kalsium urin 24 jam, fosfor, *creatinine clearance*, dan rasio kalsium-kreatinin di urin.²

Penggunaan VDA pada psoriasis telah disetujui *Food and Drug Administration* (FDA);¹⁰ vitamin D₃ berperan menghambat produksi beberapa sitokin proinflamasi oleh sel T

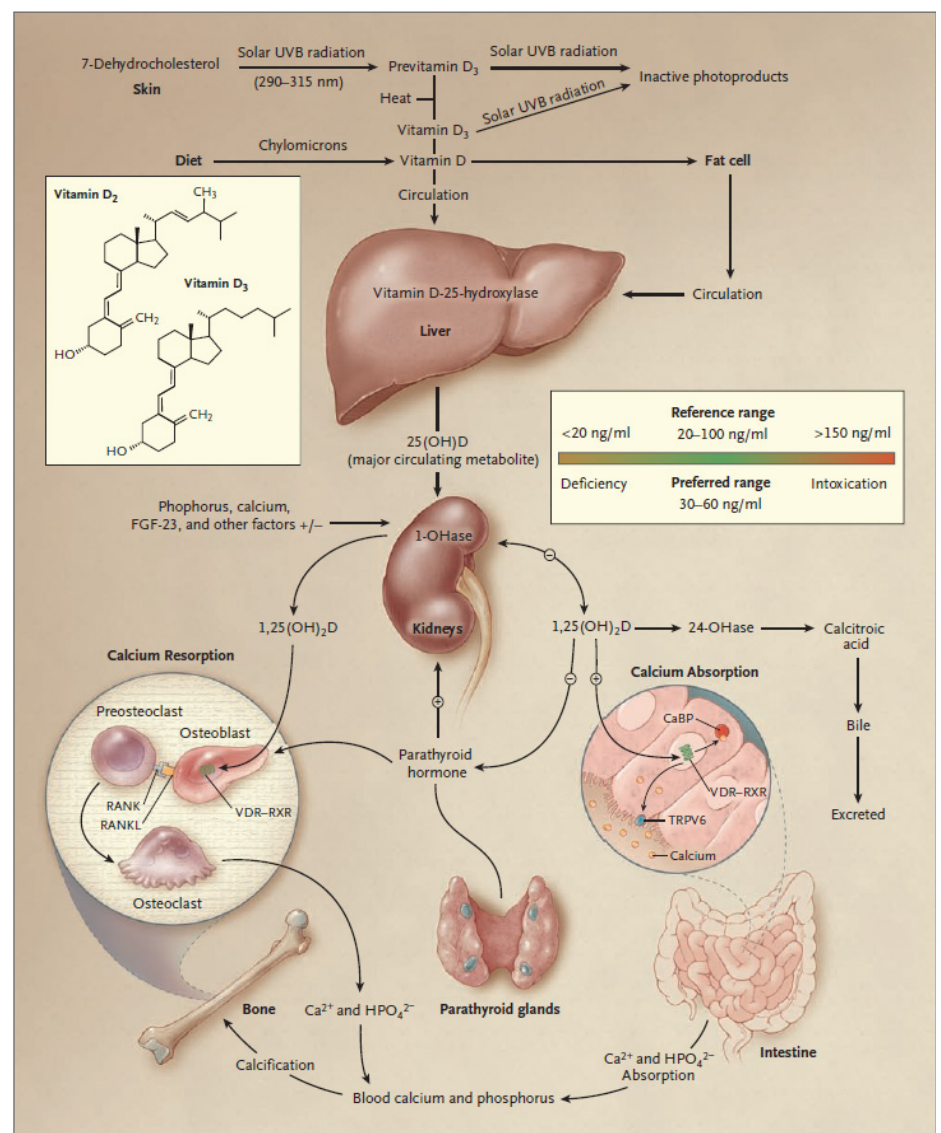
psoriasis, termasuk interleukin-2 (IL-2), IL-6, interferon- γ (IFN- γ), *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *messenger ribonucleic acid* (mRNA), menghambat sel T sitotoksik, dan aktivitas *natural killer cell*.^{2,10} Reseptor vitamin D₃ mengikat dan mengaktifkan transkripsi gen yang responsif terhadap vitamin D.¹⁵⁻¹⁷ Penggunaan VDA pada penyakit kulit lain masih *off-label* namun sudah ada penelitiannya, yaitu: vitiligo, penyakit yang berhubungan dengan gangguan keratinisasi, penyakit yang berhubungan dengan gangguan akantolitik, kondisi sklerodermoid, kondisi papuloskuamosa dan eksematososa, neoplasma kutaneus dan gangguan diskeratotik, serta penyakit lainnya (veruka vulgaris, alopecia).¹⁵⁻¹⁷

VITAMIN D₃ ANALOG YANG SERING DIGUNAKAN DALAM DERMATOLOGI

1. Kalsipotrien (Kalsipotriol)

Kalsipotriol merupakan sintesis 1,25 dihidroksivitamin D₃ analog.¹⁸ Kalsipotriol menghambat proliferasi epidermal, menginduksi diferensiasi epidermal, dan memberikan efek anti-inflamasi.¹⁹ Dalam studi jangka pendek, kortikosteroid topikal poten ditemukan lebih unggul daripada kalsipotrien. Jika dibandingkan dengan antralin atau tar batubara 15%, kalsipotrien lebih efektif.²⁰ Kalsipotriol krim atau salep 50 μ g/g diaplikasikan sekali atau dua kali sehari. Solusio kalsipotriol 50 μ g/mL dapat digunakan di *scalp* dioles sekali atau dua kali sehari.¹⁵ Kalsipotrien dosis dua kali sehari lebih efektif daripada sekali sehari.¹⁰

Efek samping topikal kalsipotriol di antaranya



Gambar 1. Metabolisme vitamin D.⁷



eritema ringan sampai sedang, serosis, gatal, iritasi lokal, dermatitis kontak, dermatitis perioral, fotosensitivitas, hiperkalsemia, dan toksisitas vitamin D.^{15,21} Dosis maksimalnya adalah 5 g/kg atau 360 g/minggu.²¹ Hiperkalsemia dapat terjadi jika dosis lebih dari 100 g per minggu.¹⁹ Toksisitas kalsipotriol mirip keracunan vitamin D, penyerapan kalsium dan fosfat meningkat, dapat menyebabkan hiperkalsemia, hiperfosfatemia, supresi paratiroid, hiperkalsiuria, dan hiperfosfatemia.²² Kontraindikasinya yaitu pada hiperkalsemia, hiperkalsiuria, urolitiasis, penyakit paratiroid, gangguan metabolisme kalsium, fotosensitivitas, kehamilan, laktasi, dan penggunaan bersamaan dengan vitamin D atau kalsium atau obat lain yang dapat mempengaruhi homeostasis kalsium.¹⁵

Kalsipotrien dapat digunakan jangka panjang dengan tingkat keamanan luas, dan klinis terbukti efektif.¹⁰ Obat ini sering digunakan bergantian dengan steroid topikal, yaitu VDA pada hari kerja dan topikal steroid pada akhir pekan.¹⁰ Kalsipotrien sangat tidak stabil pada pH asam, oleh karena itu, mungkin yang terbaik diberikan bergantian pada waktu yang berbeda atau hari yang berbeda.²³

2. Kalsitriol

Kalsitriol ($1,25$ -dihidroksivitamin D_3) merupakan bentuk aktif vitamin D yang diproduksi secara endogen. Diperlukan dalam fisiologi dan patofisiologi kulit serta dalam pengaturan homeostasis kalsium.²⁴ Kalsitriol dapat menghambat proliferasi dan menginduksi diferensiasi sel epidermal bagian terminal secara *in vitro* serta berikatan dengan reseptor spesifik kalsitriol pada keratinosit epidermal dan fibroblas dermal, sehingga berguna untuk manajemen klinis gangguan kulit hiperproliferatif.²⁵ Kalsitriol juga memberikan efek pada sistem imunitas.²⁶ Studi eksperimental menunjukkan kalsitriol secara khusus memiliki efek imunomodulator pada monosit, makrofag, sel T, dan sel dendritik.² Sejumlah penelitian klinis melaporkan bahwa kalsitriol topikal dalam basis salep, efektif untuk pengobatan psoriasis plak kronis.²⁶ Obat ini kurang mengiritasi dibandingkan kalsipotrien, sehingga dapat dioleskan ke wajah dan regio intertriginosa. Keamanan dan tolerabilitas kalsitriol salep 3 μ g/g, berdasarkan iritasi kumulatif, sensitisasi kontak kulit, potensi sensitisasi kontak fotoalergik, dan fototoksitas sangat baik. Toleransi kutaneus kalsitriol lebih baik daripada kalsipotrien. Dosis

maksimum kalsitriol salep disarankan tidak lebih dari 200 g per minggu dengan 35% keterlibatan permukaan tubuh. Bukan untuk penggunaan oral, oftalmik, atau intravaginal, dan belum diteliti pada wanita hamil atau menyusui.² UVA, UVB, dan *narrowband* UVB menyebabkan degradasi kalsitriol secara signifikan; sehingga jika digunakan bersama fototerapi, obat ini harus diaplikasikan setelah iradiasi.²⁷

3. Takalsitol

Takalsitol atau $1,24$ -dihidroksivitamin D_3 adalah analog sintesis dari $1,25$ dihidroksivitamin D_3 , tersedia dalam bentuk salep (4 μ g/g). Obat ini lebih kuat berikatan dengan reseptor vitamin D afinitas tinggi daripada kalsitriol dan mempengaruhi proses inflamasi kulit, proliferasi epidermal dan diferensiasi keratinosit, sehingga dapat digunakan untuk pengobatan psoriasis <20% luas permukaan tubuh.^{28,29} Obat ini mengikat protein plasma dan metabolitnya diekskresikan terutama melalui urin dan feses. Dosis pemberian sehari sekali selama ≥ 8 minggu berturut-turut.²⁹ Efikasi dan keamanan takalsitol salep dosis 4 μ g/g dan 20 μ g/g telah terbukti.³⁰

Eksperimen paralel *in vitro* menunjukkan bahwa takalsitol terkait radiasi matahari dapat menginduksi ekspresi mRNA untuk gen c-kit oleh melanosit.²⁹ Kombinasi takalsitol dengan fototerapi NB-UVB, diaplikasikan dua kali seminggu dalam pengobatan vitiligo menunjukkan sinergisme dengan meningkatkan c-Kit mRNA (protein reseptor tirosin kinase pada manusia yang dikodekan oleh gen KIT) dalam melanosit iradiasi.²⁸ Lesi sembuh lebih cepat karena total dosis UVB berkurang dan menunjukkan tolerabilitas yang sangat baik tanpa efek samping fototoksik.²⁹

4. Maksakalsitol

Maksakalsitol merupakan sintetik VDA ($1,25$ -dihidroksi-22-oksakalsitriol) dan tersedia dalam bentuk salep (0,0025%). Dapat digunakan dalam pengobatan psoriasis sebagai monoterapi, sebagai terapi adjuvan fototerapi NB-UVB, atau dengan siklosporin A, terutama untuk mempertahankan remisi.²⁸ Maksakalsitol dosis 25 μ g/g sekali sehari terbukti lebih efektif mengurangi eritema dan skuama dibandingkan kalsipotriol salep sekali sehari. dengan dosis 50 μ g/g. Efek samping yang sering timbul adalah iritasi kulit.³⁰

5. Heksafluoro-1,25 Dihidroksivitamin D3

Heksafluoro-1,25-dihidroksivitamin D_3 atau

F6-1,25(OH) $_2$ D $_3$ adalah turunan fluorinasi baru dari metabolit vitamin D_3 aktif alami, $1,25$ -dihidroksivitamin D_3 (kalsitriol). Penelitian eksperimental telah menunjukkan bahwa F6-1,25(OH) $_2$ D $_3$ memiliki potensi biologis 10x lebih besar dan efek lebih tahan lama dalam menghambat proliferasi dibandingkan kalsitriol. Aktivitas biologis yang lebih tinggi ini karena penurunan inaktivasi metabolik kelompok fluoro tersubstitusi pada rantai 26 dan 27, memiliki waktu paruh lebih lama dalam kultur keratinosit dan kulit *in vivo*. Obat ini tahan katabolisme sehingga dapat mengubah metabolisme kalsium. F6-1,25(OH) $_2$ D $_3$ 50 μ g/g diaplikasikan sehari sekali untuk pengobatan psoriasis vulgaris selama 2 bulan menghasilkan penurunan signifikan ketebalan plak, skuama dan eritema, serta tidak ada efek samping yang terlihat. Tidak ada peningkatan signifikan parameter darah atau urin biokimia metabolisme kalsium dan tidak memasuki sirkulasi dalam jumlah yang cukup untuk menyebabkan toksisitas.²²

VITAMIN D3 ANALOG PADA PSORIASIS

Vitamin D_3 analog berperan pada normalisasi hiperproliferasi keratinosit dan memiliki efek anti-inflamasi, sehingga dapat digunakan sebagai terapi psoriasis.² $1,25$ -(OH) $_2$ D $_3$ didapatkan menekan pertumbuhan limfosit T dan produksi IFN- γ , IL-2, 4 dan 5; pro-inflamasi IL-8 menurun dan anti-inflamasi IL-10 meningkat pada lesi psoriatik sebelum perbaikan klinis pada aplikasi vitamin D_3 aktif. Ekspresi reseptor gen IL-10 dalam keratinosit juga meningkat lebih dari 10 kali lipat oleh vitamin D_3 .⁹ Penelitian lain menunjukkan bahwa vitamin D_3 menghambat sel T helper (Th) 17 pada psoriasis dengan mekanisme langsung dan tidak langsung; kalsipotriol topikal menekan infiltrasi sel Th17 dan ekspansi *ex-vivo* serta menekan sel Th17 dengan mengurangi mempertahankan sitokin dan kemokin untuk sel Th17.³¹

Peptida antimikroba/*antimicrobial peptides* (PA/AMPs) diekspresikan pada lesi kulit psoriasis dan memainkan peran penting sebagai pro-inflamasi "*alarmin*". Vitamin D analog seperti kalsipotriol memiliki efek antipsoriatik dan memediasi efek ini dengan mengubah ekspresi PA. Ekspresi PA b-defensin (HBD)2 dan HBD3 keratinosit dalam lesi plak psoriasis turun setelah pengobatan kalsipotriol topikal.³² Obat ini juga menormalkan lingkungan sitokin



pro-inflamasi dan menurunkan transkripsi berlebihan IL-17A, IL-17F, dan IL-8 pada lesi kulit psoriasis serta meningkatkan ekspresi PA katelisin. Penelitian lebih lanjut kultur keratinosit epidermal manusia terhadap efek berbagai analog vitamin D pada ekspresi PA mendapatkan vitamin D analog secara diferensial mengubah ekspresi PA pada lesi kulit psoriasis dan kultur keratinosit, sehingga menyeimbangkan ekspresi PA "alarmin", dan mungkin bisa digunakan pada pengobatan penyakit kulit inflamasi kronis.³⁴

Terapi antipsoriatik menggunakan vitamin D₃ analog aman untuk jangka panjang.²⁶ Ramsay, dkk. melaporkan 161 pasien diobati hingga 1 tahun dengan kalsipotriol salep (50 µg/g) diaplikasikan sehari dua kali terbukti aman dan ditoleransi dengan baik. Intoleransi lokal terkait pengobatan kalsipotriol 5-6% pada 9

dari 161 pasien.³⁵ Langner, dkk. melaporkan salep kalsitriol 3 µg/g diaplikasikan dua kali sehari hingga 78 minggu tidak memiliki efek klinis pada homeostasis kalsium dan fosfor serta fungsi ginjal pada pasien psoriasis plak kronis. Pengobatan ini ditoleransi sangat baik dan tidak ada laporan efek samping serius.²⁶ Perbaikan maksimal dalam 6-8 minggu dan terbukti efektif. Iritasi kulit dapat terjadi pada hingga 20% pasien, terutama di wajah atau di daerah intertriginosa. Kalsipotrien saat ini dipasarkan di Amerika Serikat hanya sebagai produk kombinasi dengan betametason dipropionat untuk pengobatan psoriasis.¹⁹

Kerkhof, dkk. melaporkan salep takalsitol 4 µg/g diaplikasikan sehari sekali terbukti efektif mengurangi keparahan psoriasis dengan 20% keterlibatan permukaan tubuh dan mempertahankan respons terapi

jangka panjang selama penelitian. Tidak ada gangguan homeostasis kalsium serum, hormon paratiroid dan kalsitriol, serta tidak ada perubahan signifikan ekskresi urin 24 jam. Tidak ada korelasi antara kadar kalsium serum atau kalsium urin dan jumlah salep takalsitol yang digunakan. Penghentian pengobatan akibat iritasi kulit pada 5,9% pasien. Frekuensi terbesar efek samping kulit terjadi pada awal pengobatan dan insidensi menurun nyata pada penggunaan yang berkelanjutan.⁶

SIMPULAN

Vitamin D₃ analog bermanfaat untuk psoriasis karena berbagai mekanisme aksinya. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut dan komprehensif tentang penggunaan VDA di bidang dermatologi agar obat ini dapat menjadi alternatif terapi pilihan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gerritsen M, Van de Kerkhof P, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 µg g-1 ointment. *Br J Dermatol*. 2001;144(5):17-9
2. Kim GK. The rationale behind topical vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(8):46
3. Hanneman K, Scull H, Cooper K, Baron E. Effect of topical vitamin D analogue on in vivo contact sensitization. *Arch Dermatol*. 2006;142(10):1332
4. Henderson C, Papworth Smith J, Cunliffe W, Highet A, Shamy H, Czarnetzki B. A double blind, placebo controlled trial of topical 1, 25-dihydroxycholecalciferol in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1989;121(4):493-6.
5. Norman AW, Bouillon R, Thomasset M. Vitamin D. Gene regulation, structure-function analysis and clinical Application. De Gruyter; 1991.
6. Van de Kerkhof P, Berth Jones J, Griffiths C, Harrison P, Höningmann H, Marks R, et al. Longterm efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;146(3):414-22.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
8. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaeert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Internat*. 1998;8(8):13-9.
9. Kira M, Kobayashi T, Yoshikawa K. Vitamin D and the skin. *J Dermatol*. 2003;30(6):429-37.
10. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: The McGraw-Hill; 2012. p. 197-231.
11. Ahn CS, Awadalla F, Huang KE, Yentzer B, Dabade TS, Feldman SR. Patterns of vitamin D analog use for the treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(8):906-10.
12. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Publ Health*. 2006;96(2):252-61.
13. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2062-72
14. Miller D, Hayes K. Vitamin excess and toxicity. In: Hathcock J, editor. *Nutritional toxicology*. 1. Netherlands: Elsevier; 1982. p. 81-133
15. Shahzad A, Shahzad M, Khurshid K. Topical calcipotriol in dermatology. *J Pak Assoc Derma*. 2006;16(2):104-7
16. Kavuzlu U. Vitamin D treatment in dermatology. In: Tursen U, editor. *Immunomodulatory and immunosuppressive drugs in dermatology*. Turkey: Ankara; 2016. p. 287-93.
17. Wat H, Dytoc M. Off-label uses of topical vitamin D in dermatology: A systematic review. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(2):91-108.
18. Khullar G, Kanwar A, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: A 24-week prospective right-left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):925-32.
19. Buckhart CN, Katz KA. Other topical medications. In: Lowell A, Goldsmith, Stephen I, Katz, Barbara A, Gilchrist, Amy S, Paller, David J, Leffell, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 2. New York The Mc: Graw Hill Co; 2012. p. 2697-707.
20. Kerkhof PCvd, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. British: Elsevier; 2012. p. 135-56.
21. Bleiker T, Bourke J, Mumford R, Hutchinson P. Long-term outcome of severe chronic plaque psoriasis following treatment with high-dose topical calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1998;139:285-6.
22. Durakovic C, Malabanan A, Holick M. Rationale for use and clinical responsiveness of hexafluoro-1, 25-dihydroxyvitamin D₃ for the treatment of plaque psoriasis: A pilot study. *Bri J Dermatol*. 2001;144(3):500-6
23. Lebwohl MG. The evolution of vitamin D analogues for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1995;131(11):1323-4
24. Langner A, Verjans H, Stapor V, Mol M, Elzerman J. Treatment of chronic plaque psoriasis by 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ ointment. Berlin: de Gruyter; 1991. p. 430-1
25. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1α, 25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal



keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol.* 1986;86(6):709-14

26. Langner A, Ashton P, Kerkhof P, Verjans H. A longterm multicentre assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135(3):385-9
27. Lebwohl M, Quijije J, Gilliard J, Rollin T, Watts O. Topical calcitriol is degraded by ultraviolet light. *J Invest Dermatol.* 2003;121(3):594-5
28. Jovanović M, Golušin Z. Nonsteroidal topical immunomodulators in allergology and dermatology. *Biomed Res Int.* 2016;2016.
29. Leone G, Pacifico A. Profile of clinical efficacy and safety of topical tacalcitol. *Acta Biomed.* 2005;76(1):13-9
30. Soleymani T, Hung T, Soung J. The role of vitamin D in psoriasis: A review. *Int J Dermatol.* 2015;54(4):383-92
31. Fujiyama T, Ito T, Umayahara T, Tatsuno K, Ikeya S, Funakoshi A, et al. Topical application of vitamin D3 analogue to psoriatic skin preferentially suppresses Th17 cells by both direct and indirect mechanisms. *J Dermatol Sci.* 2017;86(2):28.
32. Kao CY, Chen Y, Thai P, Wachi S, Huang F, Kim C, et al. IL-17 markedly up-regulates β -defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF- κ B signaling pathways. *J Immunol.* 2004;173(5):3482-91
33. Kao CY, Kim C, Huang F, R. W. Requirements for two proximal NF- κ B binding sites and IkappaB-zeta in IL-17A-induced human beta-defensin 2 expression by conducting airway epithelium. *J Biol Chem.* 2008;283(22):15309-18
34. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Groß K, Bradac E. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"Alarmin" expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4(7):6340
35. Ramsay C, Berth-Jones J, Brundin G, Cunliffe W, Dubertret L, Van de Kerkhof P, et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatol.* 1994;189(3):260-4