



Akreditasi PB IDI-2 SKP

Peran Vitamin D pada Fungsi Sawar Permeabilitas Kulit

Nita DamayantiPPDS Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada/
RSUP Dr. Sardjito
Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Salah satu fungsi utama kulit adalah membentuk sawar antara tubuh dan lingkungan eksternal. Fungsi sawar permeabilitas kulit salah satunya dipertahankan dengan proses diferensiasi dan proliferasi keratinosit pada lapisan epidermis. Efek vitamin D pada kulit termasuk memengaruhi proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis keratinosit. Defisiensi serta kelainan aktivasi dan metabolisme vitamin D menyebabkan defek fungsi sawar permeabilitas kulit. Makalah ini membahas epidermis sebagai sawar permeabilitas kulit dan peran vitamin D pada sawar permeabilitas kulit.

Kata kunci: Epidermis, fungsi sawar kulit, vitamin D

ABSTRACT

One of the skin's main functions is to form a protective barrier towards external environment. The protective function is maintained by differentiation and proliferation of keratinocytes in the epidermal layer. Vitamin D effects on the skin include proliferation, differentiation, and apoptosis of keratinocyte. Deficiency and abnormalities of vitamin D activation and metabolism impair skin's function as permeability barrier. This paper discusses the epidermis as permeability barrier and the role of vitamin D in the skin permeability barrier. **Nita Damayanti. The Role of Vitamin D in Skin Permeability Barrier**

Keywords: Epidermis, skin barrier function, vitamin D

PENDAHULUAN

Kulit adalah organ terbesar tubuh yang menutupi seluruh permukaan luar tubuh manusia. Kulit terdiri atas tiga lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis atau subkutis. Ketiga lapisan tersebut mempunyai perbedaan anatomi dan fungsi yang signifikan.¹

Salah satu fungsi utama kulit adalah membentuk sawar antara tubuh dan lingkungan eksternal. Istilah sawar kulit atau *skin barrier* diartikan sebagai kemampuan stratum korneum dalam pengaturan kehilangan air, mempertahankan kelembapan saat deskuamasi, serta menjaga permeabilitas selektif substansi endogen (*inside-outside barrier*) ataupun eksogen dari lingkungan

(*outside-inside barrier*). Hal tersebut merujuk pada fungsi sawar kulit sebagai sawar permeabilitas. Fungsi spesifik kulit lain yaitu sebagai sawar antioksidan, sawar antimikrobal, sawar respons imun, dan sawar fotoproteksi.²

Sebagai sawar permeabilitas, pengaturan pergerakan molekuler melalui kulit mamalia sangat tergantung pada epidermis, terutama stratum korneum. Stratum korneum memainkan peranan utama dalam fungsi sawar kulit, meskipun struktur dan komponen lain di lapisan bawah stratum korneum (*nucleated epidermal layers*) seperti *tight junction*, protein desmosomal, dan protease dapat ikut berperan. Dalam mempertahankan fungsi fisiologis sawar permeabilitas kulit,

stratum korneum sangat tergantung pada proses diferensiasi komponen spesifik struktur epidermis yang berlangsung simultan.^{1,2}

Kulit juga berperan penting dalam metabolisme vitamin D, yaitu sebagai tempat biosintesis awal vitamin D dan target aktivitas vitamin D.³ Vitamin D mempunyai banyak efek pada berbagai proses dalam kulit seperti proliferasi, diferensiasi, apoptosis keratinosit, serta proses imunoregulasi.⁴ Penggunaan vitamin D analog sebagai terapi tunggal atau terapi kombinasi untuk gangguan sawar kulit memberikan hasil yang cukup signifikan.⁵ Makalah ini membahas epidermis sebagai sawar permeabilitas dan peran vitamin D pada sawar permeabilitas kulit.

Alamat Korespondensi email: nitadamayanti91@gmail.com

EPIDERMIS KULIT SEBAGAI SAWAR PERMEABILITAS

Epidermis memungkinkan metabolisme biokimia normal, melindungi kulit dari pengeringan serta faktor-faktor gangguan eksternal. Pada lapisan epidermis terdapat banyak komponen penting dalam fungsinya sebagai sawar kulit. Sel utama penyusun epidermis adalah keratinosit yang terdiri dari empat lapisan yang terus berdiferensiasi, yaitu stratum basal, stratum spinosum, stratum granulosum, hingga stratum korneum. Stratum granulosum (SG) terdiri dari setidaknya tiga lapisan sel granula pipih. Dari luar ke dalam, lapisan-lapisan tersebut dinamai SG1, SG2, tSG3, dan *tight junction* menyegel ruang antar sel dalam lapisan SG2.^{2,6}

Sel-sel epidermis berproliferasi hanya di membran basal, berdiferensiasi dengan memisahkan diri dari membran dasar, bergerak ke atas, menjadi rata pada stratum granulosum, membentuk *tight junction* pada

lapisan SG2, kehilangan *tight junction* pada lapisan SG1, akhirnya menjadi korneosit, dan lepas dari atas lapisan kornifikasi sebagai sisik skuamosa. Selama proses maturasi, keratinosit mensintesis dan mengekskresikan berbagai protein struktural dan lipid.⁶

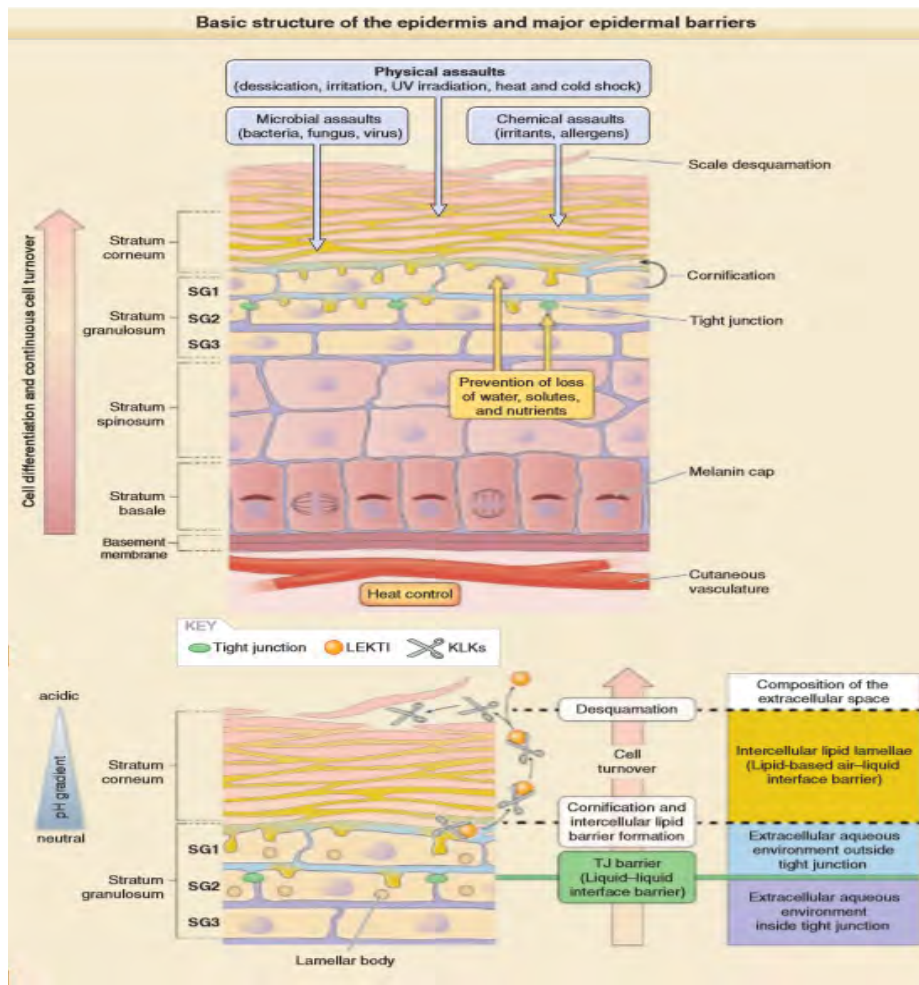
Stratum korneum kulit manusia adalah sawar terluar permukaan tubuh. Lapisan stratum korneum manusia kira-kira setebal 10 sampai 20 µm dan mengandung sekitar 10 hingga 25 lapisan sel terkornifikasi. Stratum korneum terdiri dari korneosit yang merupakan sel gepeng tidak berinti, melekat satu sama lain melalui korneodesmosom dan lipid lamela antar sel. Fungsi sawar permeabilitas stratum korneum tergantung bahan kaya protein pada korneosit dan ruang interseluler yang kaya dengan lipid matriks. Model paling khas untuk menjelaskan struktur dan fungsi stratum korneum adalah "Brick & Mortar" atau batu bata dan semen. Model ini menggambarkan bahwa stratum korneum terdiri dari korneosit

berbasis protein sebagai batu bata serta lipid interkorneosit sebagai semen. Korneosit juga ditutupi oleh sebuah selubung sel terkornifikasi dan selubung lipid korneosit. Hal ini yang mencegah hilangnya cairan tubuh dan menghalangi penetrasi zat berbahaya dari luar.^{2,7}

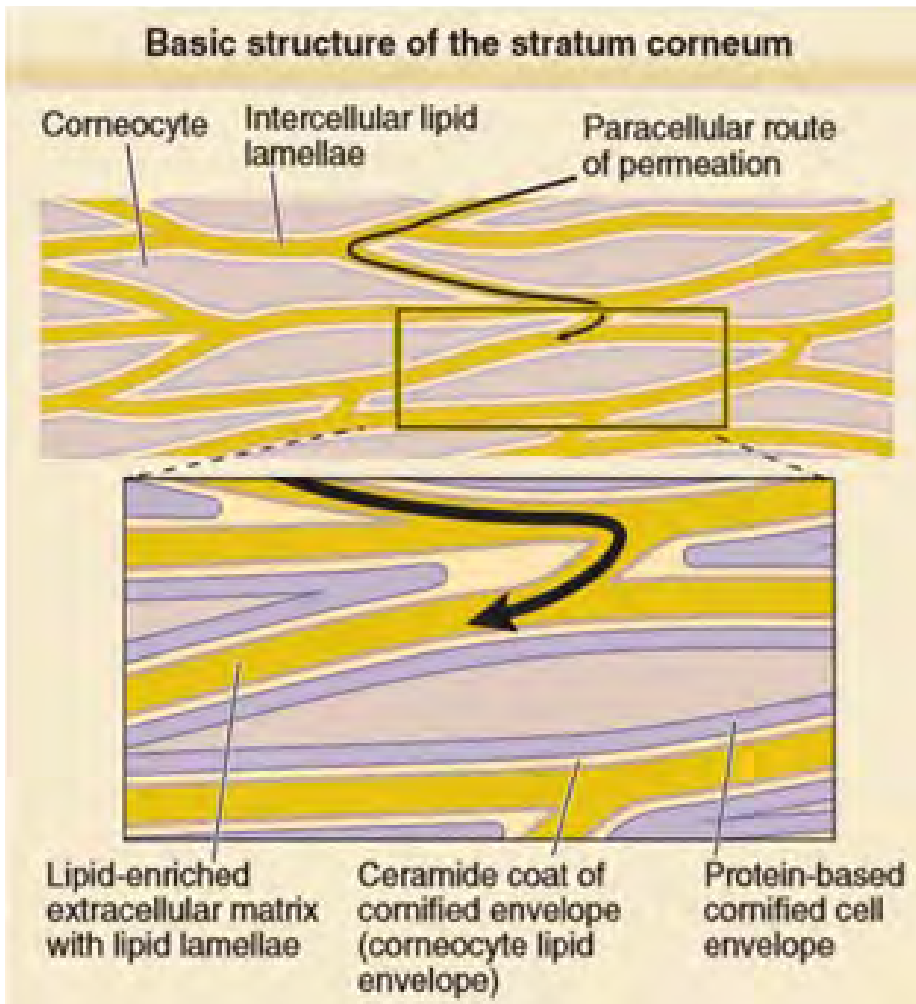
Cornified cell envelope (CCE) merupakan lapisan yang mengelilingi korneosit berupa cangkang/ rangka protein. Ketebalannya bervariasi antara 15-20 nm. *Cornified cell envelope* dibentuk melalui ikatan silang protein prekursor terlarut seperti *loricrin*, *involucrin*, envoplakin, dan periplakin.² *Loricrin*, protein tidak larut yang berkontribusi terhadap sifat kedap air CCE disuplai ke stratum korneum oleh granula keratohialin. *Loricrin* adalah komponen utama CCE, mewakili sekitar 70% beratnya. *Involucrin* terutama terletak di lapisan luar CCE dan dianggap sebagai prekursor utama untuk pembentukannya. Proses pembentukan ikatan antar protein dalam komposisi CCE dilakukan oleh enzim-transglutaminase-1.^{2,3}

Pada stratum granulosum, keratinosit epidermal mensintesis butiran keratohialin yang mengandung profilagrin, *loricrin*, serta badan lamelar. Pada kulit normal, butiran keratohialin dalam bentuk profilagrin dihidrolisis oleh enzim proteolitik menjadi filagrin melalui proses defosforilasi. Filagrin bertindak sebagai perekat untuk merekatkan keratin. Selama gerakan korneosit ke stratum korneum, molekul filagrin intraseluler terdegradasi oleh protease, termasuk *caspase 14* dan *bleomycin hydrolase*, menjadi asam amino bebas dan turunannya yang secara keseluruhan disebut *natural moisturizing factors* (NMF) yang berperan menjaga kelembapan dan melindungi kulit terhadap sinar ultraviolet.⁹

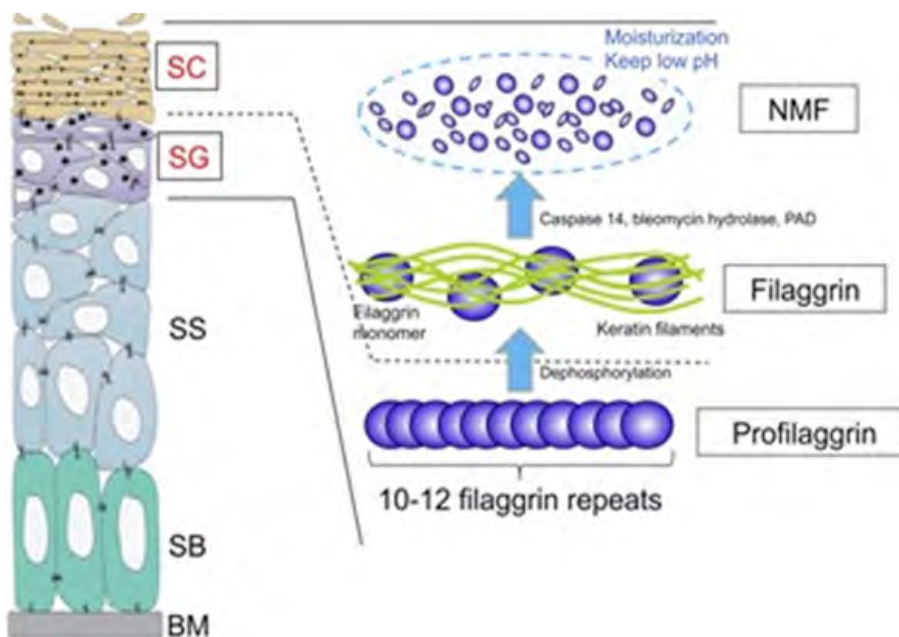
Badan lamelar (BL) diproduksi dari kompleks Golgi disimpan di sitoplasma sel SG3 sebagai vesikel intraseluler serta termasuk komponen lipid yang akan membentuk lipid interkorneosit. Badan lamelar diperkaya dengan lipid polar, glikosfingolipid, sterol bebas, dan fosfolipid, serta enzim lisosom yang berfungsi dalam hidrolisis korneodesmosom. Setelah disekresikan ke ruang interseluler, lipid akan dimodifikasi oleh enzim, menghasilkan seramid, kolesterol, dan asam lemak. Lipid-lipid ini kemudian dimasukkan ke dalam celah-celah korneosit dan sangat diperlukan



Gambar 1. Struktur dasar epidermis¹



Gambar 2. Struktur dasar stratum korneum. Stratum korneum terdiri batu bata berbasis protein (korneosit) dan mortar/semen berbasis lipid (interseluler lipid lamela). Permukaan korneosit dilapisi dengan lapisan tipis seramid (selubung lipid).¹



Gambar 3. Proses degradasi filaggrin⁹

dalam pembentukan sawar permeabilitas stratum korneum, menjadi penghalang yang kedap air.^{2,8}

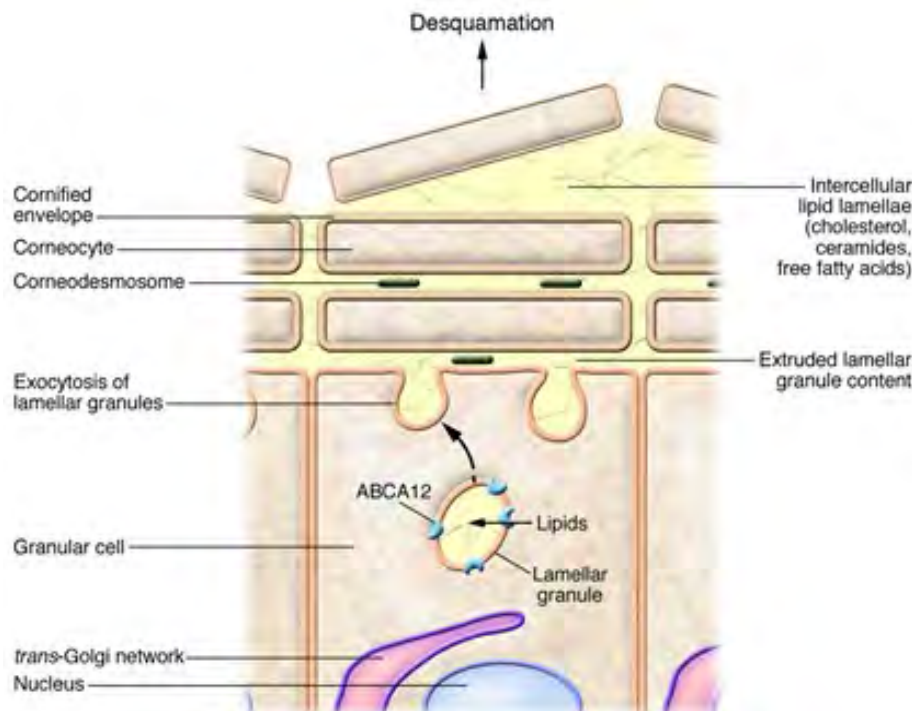
Lapisan di bawah stratum granulosum adalah lapisan spinosum (stratum spinosum). Sel-sel ini memulai produksi keratin K1 dan K10, yang merupakan karakteristik keratin dari lapisan epidermis yang lebih terdiferensiasi. Prekursor CCE seperti *involucrin* juga muncul di lapisan spinosus seperti halnya enzim transglutaminase.^{2,9}

Lapisan basal (stratum basale) merupakan lapisan terbawah epidermis, terletak di lamina basal yang memisahkan dermis dan epidermis. Sel-sel stratum basal merupakan sel kolumnar besar yang membentuk perlekatan antar sel dengan sel yang berdekatan melalui desmosom. Stratum basale mengandung jaringan keratin yang luas, terutama terdiri dari keratin K5 (58 kDa) dan K14 (50 kDa). Ketika sel-sel ini bermigrasi keluar dari lapisan basal, mereka memperoleh karakteristik dari korneosit yang sepenuhnya terdiferensiasi, yang pada akhirnya terlepas.⁹

Secara ringkas fungsi sawar permeabilitas epidermis yakni mengatur kandungan dan kehilangan air, yang diperankan terutama oleh lipid yang dibentuk oleh sel prekursor lipid dalam badan lamelar di stratum granulosum. Fungsi sawar permeabilitas ini juga diperankan oleh terbentuknya NMF yang berasal dari filaggrin, CCE, serta selubung lipid korneosit. Stratum korneum juga mempertahankan sawar permeabilitas dengan mempertahankan gradien air dan kalsium, membentuk *acid mantle*, dan melepaskan sitokin proinflamasi primer saat terjadi gangguan sawar permeabilitas.¹

PROSES PRODUKSI VITAMIN D DI KULIT

Kulit manusia merupakan tempat sintesis vitamin D dan sebagai organ target bentuk aktif vitamin D secara biologis. Vitamin D merupakan nutrisi larut lemak yang dapat diperoleh manusia melalui makanan atau dengan sintesis pada kulit di bawah pengaruh paparan radiasi ultraviolet B. Radiasi UVB dalam kisaran 280-320 nm mengubah prekursor *7-dehydrocholesterol* (provitamin D) pada kulit menjadi *calcio* atau *cholecalciferol* (melalui previtamin D), bentuk vitamin D yang tidak aktif. Vitamin D kemudian diangkut ke hati oleh protein pengikat vitamin D. Di hati, *calcio*



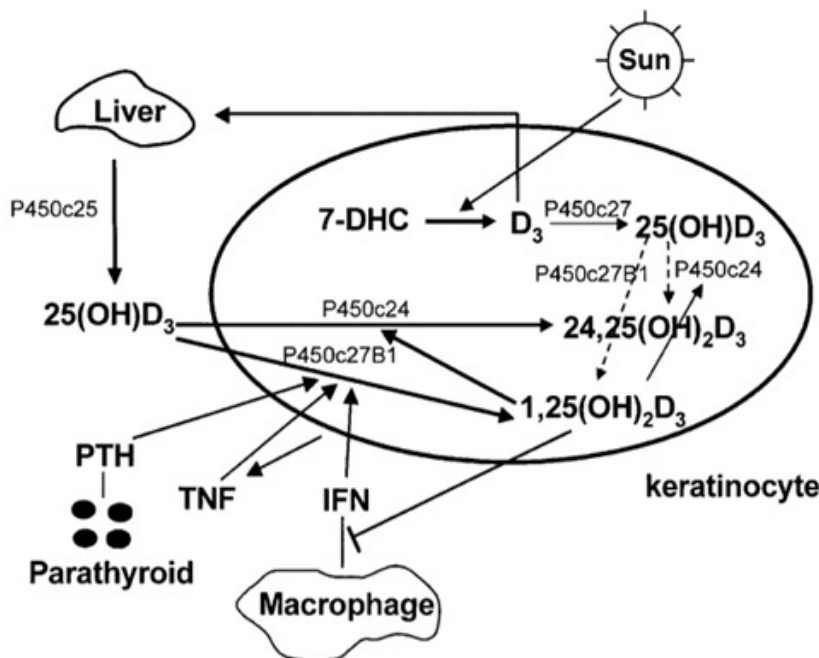
Gambar 4. Badan lamelar dan pembentukan lipid interkorneosit⁸

dihidroksilasi oleh vitamin D 25-hidroksilase (CYP27A1) menjadi 25-hidroksi vitamin D. Dalam pengaruh hormon paratiroid, di ginjal kemudian terjadi hidroksilasi 25-hidroksi vitamin D (CYP27B1) menjadi 1,25-dihidroksi vitamin D (kalsitriol) yang merupakan bentuk aktif vitamin D.¹⁰

Independen dari mekanisme tersebut, keratinosit dari lapisan basal dan suprabasal kulit mengekspresikan CYP27A1 dan CYP27B1, sehingga memungkinkan sintesis langsung 1,25-dihidroksi vitamin D dari prekursor *7-dehydrocholesterol* (provitamin D). Keratinosit adalah satu-satunya sel tubuh yang memiliki seluruh *pathway* metabolisme vitamin D. Ekspresi dan aktivitas perubahan CYP27B1 berubah seiring dengan diferensiasi. Aktivitas enzimatis paling besar terdapat pada sel-sel yang tidak terdiferensiasi. Pada penelitian *in vivo*, ekspresi CYP27B1 tertinggi di stratum basale epidermis.^{10,11}

Baik *tumor necrosis factor-α* (TNF α) maupun interferon- γ (IFN γ) merangsang produksi 1,25(OH) $_2$ D $_3$ oleh keratinosit (Gambar 5). Sitokin ini distimulasi oleh sinar ultraviolet dan gangguan sawar, serta berkontribusi pada peningkatan ekspresi CYP27B1 yang mengikuti rangsangan lingkungan. Keratinosit juga mengekspresikan reseptor, yaitu *vitamin D receptor* (VDR), yang memungkinkan keratinosit untuk merespons 1,25(OH) $_2$ D $_3$ yang dihasilkan.^{11,12}

VITAMIN D PRODUCTION AND METABOLISM



Gambar 5. Metabolisme independen vitamin D pada keratinosit.

7-dehydrocholesterol (7-DHC) dikonversi menjadi vitamin D $_3$ oleh reaksi fotokimia. Vitamin D $_3$ kemudian diangkut keluar dari keratinosit ke hati, dikonversi menjadi 25OH D_3 , atau dimetabolisme langsung ke 25OH D_3 dalam keratinosit oleh enzim 25-hidroksilase (CYP27). 25OH D_3 dimetabolisme menjadi 24,25(OH) $_2$ D $_3$ atau 1,25(OH) $_2$ D $_3$ oleh enzim 24-hidroksilase (CYP24) dan 1 α -hidroksilase (CYP27B1). Hormon paratiroid (PTH) yang dikeluarkan oleh kelenjar paratiroid merangsang produksi 1,25(OH) $_2$ D $_3$, seperti halnya *tumor necrosis factor-α* (TNF) yang disekresikan oleh sel keratinosit dan interferon- γ (IFN) yang dikeluarkan oleh makrofag. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ mempromosikan katabolisme sendiri dengan menginduksi 24-hidroksilase [juga bertanggung jawab atas produksi 24,25(OH) $_2$ D $_3$], dan mengurangi sekresi IFN oleh makrofag.¹³

PERAN VITAMIN D PADA SAWAR PERMEABILITAS KULIT

Diferensiasi keratinosit adalah proses penting untuk pemeliharaan fungsi sawar permeabilitas kulit. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dan kalsium berpartisipasi dalam regulasi diferensiasi keratinosit. Keratinosit memiliki VDR, *calcium receptor* (CaR), serta dapat memproses 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Hewan dengan defek CaR, VDR, atau 25OH D_3 1 α -hidroksilase (enzim yang bertanggung jawab pada produksi 1,25(OH) $_2$ D $_3$) mempunyai kelainan epidermis kulit. Hal ini membuktikan pentingnya kalsium dan 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dalam pengaturan diferensiasi keratinosit *in vivo*.¹³

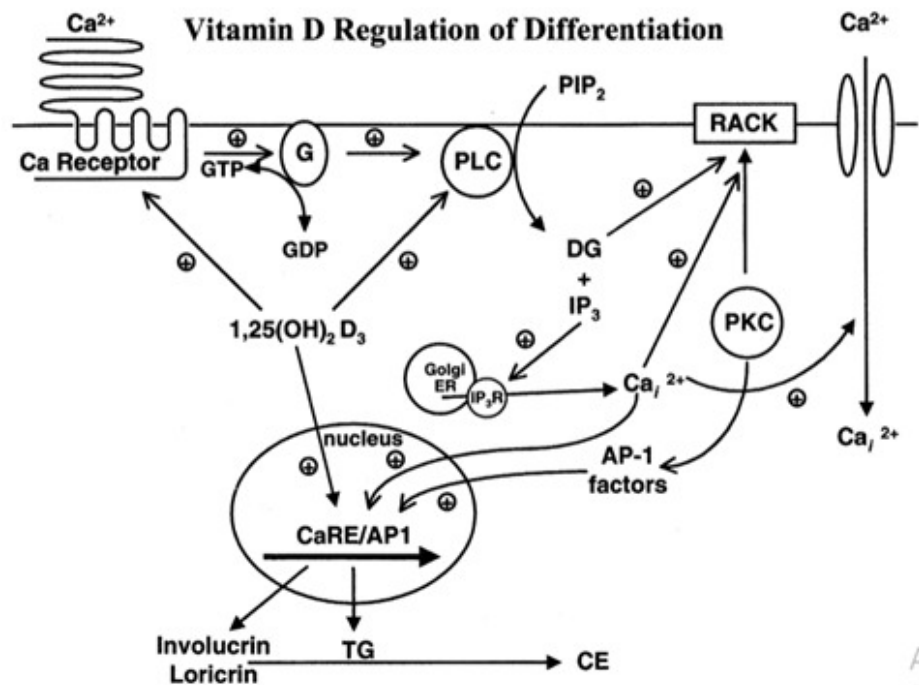
Vitamin D memengaruhi proliferasi dan diferensiasi kulit baik langsung maupun melalui interaksinya dengan kalsium. Banyak penelitian *in vitro* menunjukkan efek vitamin D tergantung dosis (*dose dependent*) pada proliferasi dan diferensiasi

keratinosit. Pada konsentrasi rendah (10^{-9} M atau kurang), $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ meningkatkan proliferasi keratinosit, sedangkan konsentrasi tinggi (lebih dari 10^{-8}M) akan menghambat proliferasi dan mempromosikan diferensiasi. Beberapa faktor lain seperti kepadatan sel serta konsentrasi kalsium memengaruhi efek vitamin D pada proliferasi keratinosit *in vitro*.¹³

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mempromosikan diferensiasi keratinosit melalui peningkatan sintesis komponen struktural (*involucrin*, transglutaminase, *loricrin*, dan filaggrin) dari *cornified envelope*. Efek vitamin D dalam diferensiasi juga sebagian dimediasi oleh: (1) Peningkatan kadar kalsium intraseluler yang disebabkan oleh kalsium yang menstimulasi reseptor kalsium (CaR); (2) Meningkatkan ekspresi *phospholipase C* (PLC); dan (3) peningkatan pembentukan *ceramides*. Vitamin D juga dapat secara langsung mengatur diferensiasi keratinosit melalui interaksi dengan VDR. Hal ini terlihat dari fakta bahwa pada tikus *knock out* VDR, diferensiasi epidermis berkurang, dan tingkat *involucrin*, profilaggrin, dan *loricrin* rendah.^{13,14}

Kalsium mempromosikan diferensiasi keratinosit melalui banyak jalur yang sama dengan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Kalsium membentuk gradien dalam epidermis, konsentrasi tertinggi di stratum granulosum dan terendah di stratum basale. Konsentrasi kalsium di bawah 0,07 mM mendorong proliferasi, sedangkan konsentrasi kalsium ekstraseluler di atas 0,1 mM (*calcium switch*) menginduksi diferensiasi. Makin tinggi kadar kalsium, makin tinggi efek antiproliferasinya pada keratinosit.¹⁴ Kalsium sama seperti $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga menginduksi dan mengaktifasi *phospholipase C* (PLC). *Phospholipase C* adalah *second messenger* untuk memediasi efek kalsium pada keratinosit. Dalam beberapa jam setelah *calcium switch*, sel-sel mulai memproduksi *involucrin*, *loricrin*, transglutaminase, keratin K1, K10, dan filaggrin, serta mulai membentuk *cornified envelope*.¹⁵

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ berinteraksi dengan kalsium dalam mengatur proses diferensiasi keratinosit. Ekspresi CaR meningkat oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, membuat keratinosit menjadi lebih peka terhadap aksi pro-diferensiasi dari kalsium. Semua anggota keluarga PLC diinduksi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan kalsium, penghalangan ekspresi PLC mencegah diferensiasi yang



Gambar 6. Peran modulasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dalam pensinyalan kalsium.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ meningkatkan ekspresi CaR dan anggota keluarga PLC. Hal ini meningkatkan sensitivitas keratinosit terhadap aktivasi kalsium. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga menginduksi sejumlah protein yang diperlukan untuk diferensiasi seperti *involucrin* dan transglutaminase (TG) yang terlibat langsung dalam pembentukan *cornified envelope* (CE).

distimulasi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan kalsium.^{13,15}

Defisiensi vitamin D yang ditentukan oleh kadar serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sering ditemukan; hanya dua pertiga populasi Amerika mempunyai kadar serum vitamin D yang cukup 50-125 nmol/L. Sekitar seperempat populasi Amerika mempunyai kadar vitamin D inadekuat (30-49 nmol/L), dan 8% defisiensi vitamin D (<30 nmol/L).¹⁶ Studi lain melaporkan bahwa 30% populasi orang barat dewasa dan 70% pasien usia lanjut menderita hipovitaminosis D. Paparan sinar matahari yang jarang dan diet tidak seimbang dianggap sebagai alasan rendahnya kadar serum vitamin D.¹⁷

Vitamin D dengan efeknya terhadap proliferasi dan diferensiasi keratinosit normal menjadi sangat penting karena proliferasi dan diferensiasi keratinosit berpengaruh terhadap pemeliharaan sawar permeabilitas epidermis yang tepat. Aplikasi topikal *calcitriol* $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mengembalikan sawar permeabilitas yang terganggu oleh aplikasi kortikosteroid atau natrium lauril sulfat.¹⁴ Vitamin D memediasi pengaruhnya terhadap sawar epidermis dengan meningkatkan sintesis protein struktural CCE. Selain itu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

mengatur pemrosesan *glikosilceramid* rantai panjang yang penting untuk pembentukan penghalang lipid. Tikus *knockout* VDR menampilkan sawar permeabilitas yang rusak karena berkurangnya produksi *glukosilceramid* dan penurunan transpornya ke dalam badan lamelar, menghasilkan kadar lipid yang lebih rendah di dalam tubuh.¹⁸

SIMPULAN

Salah satu fungsi utama kulit adalah sebagai sawar pelindung antara tubuh dan lingkungan eksternal. Fungsi sawar permeabilitas kulit terutama diperankan oleh lapisan epidermis terutama stratum korneum. Vitamin D berpartisipasi dalam diferensiasi keratinosit baik individual maupun berinteraksi dengan kalsium. Oleh karena itu, defisiensi ataupun defek aktivasi dan metabolisme vitamin D menyebabkan gangguan sawar permeabilitas kulit.



DAFTAR PUSTAKA

1. Kubo A, Amagai M. Skin barrier. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringeds JS, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 9th ed. vol 1. New York: McGraw Hill, 2019 .p. 206-31
2. Del Rosso JQ, Zeichner J, Alexis A, Cohen D, Berson D. Understanding the epidermal barrier in healthy and compromised skin: Clinically relevant information for the proceedings of an expert panel roundtable meeting. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9:2-8.
3. Gerritsen M, Van de Kerkhof P, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 µg g⁻¹ ointment. *Br J Dermatol.* 2001;144(58):17-9
4. Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(3):405-17.
5. 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
6. Oh JS, Jang HH. Epidermal differentiation and skin barrier. *Asian J Beauty Cosmetol.* 2015;13:13-720
7. Kim HJ, Jeong SK. New trends in skin barrier research. *J Skin Barrier Res.* 2012;14:15-28
8. Hong SP. Assessment of skin barrier function and moisturizer efficacy. *J Skin Barrier Res.* 2014;16:56-63,
9. Jeong SK, Kim HJ, Park BD, Lee SH. Skin barrier and lipids. *J Skin Barrier Res.* 2009;11:13-27
10. Shahriari M, Kerr PE, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol.* 2010;28(6):663-8.
11. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 2hydroxyvitamin D(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:888-94.
12. Bikle D. Vitamin D metabolism and function in the skin. *Else.* 2011;347:80-9
13. Bikle D. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J Cell Biochemistr.* 2004; 92(3):436-44.
14. Bikle DD, Jiang Y, Nguyen T, Oda Y, Tu CI. Disruption of vitamin D and calcium signaling in keratinocytes predisposes to skin cancer. *Front Physiol.* 2016;7:296.
15. Cornelissen LH, Oomens CW, Huyghe JM, Baaijens FP. Mechanisms that play a role in the maintenance of the calcium gradient in the epidermis. *Skin Res Technol.* 2007;13(4):369-76.
16. Umar M, Sastry KS, Ali FA, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin Pharmacol Physiol.* 2018;31(2):74
17. Roider E, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D, the cutaneous barrier, antimicrobial peptides and allergies: Is there a link? *Allerg Asthma Immunol Res.* 2013;5(3):119-28.
18. Oda Y, Uchida Y, Moradian S, Crumrine D, Elias PM, Bikle DD. Vitamin D receptor and coactivators SRC2 and 3 regulate epidermis-specific sphingolipid production and permeability barrier formation. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1367-78.