

PENGARUH POLIMORFISME GEN RESEPTOR VITAMIN D BsmI rs1544410 PADA PSORIASIS

Fardella Lufiana

Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

*) Email korespondensi: fardellalufiana@umsu.ac.id

Abstract: Effect of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism BsmI rs1544410 on Psoriasis. Psoriasis is a multifactorial disease, both extrinsic and intrinsic. One factor that plays an important role is genetic factors. The molecular genetic basis of psoriasis is complex as evidenced by the many genes that play a role. One of the genes that plays a role is the vitamin D gene due to differences in patient responses to Vitamin D therapy. The BsmI Vitamin D Receptor Gene is one of the genes located in intron 8 and has not been studied much in psoriasis groups in Indonesia. This study aims to determine the effect of the RVD BsmI gene polymorphism in psoriasis patients. This research method was case-control for 44 subjects in the psoriasis group and 44 subjects in the non-psoriasis group aged >18 years. PCR-RFLP was carried out on the DNA isolation results in both groups. Data analysis was carried out using the Chi-Square test. The results of the analysis showed that the GG (bb) variant was more common in both groups (cases: 77.3%; controls: 81.8%) compared to the GA (Bb) variant. In this study, there was no AA (BB) variant. It can be concluded that there is no significant relationship between the GG (bb) and GA (Bb) variants and the incidence of psoriasis ($p=0.792$).

Keywords: Polimorfisme, RVD BsmI, Psoriasis

Abstrak: Pengaruh Polimorfisme Gen Reseptor Vitamin D BsmI rs1544410

Pada Psoriasis. Psoriasis merupakan penyakit multifactorial baik ekstrinsik maupun intrinsic. Salah satu factor yang berperan penting adalah factor genetic. Dasar genetika molekuler psoriasis bersifat komplek terbukti dari banyak gen yang berperan. Salah satu gen yang berperan adalah gen dari vitamin D dikarenakan terjadinya perbedaan respon pasien terhadap terapi Vitamin D. Gen Reseptor Vitamin D BsmI merupakan salah satu gen yang berada di intron 8 dan belum banyak diteliti pada kelompok psoriasis di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh polimorfisme gen RVD BsmI pada pasien psoriasis. Metode penelitian ini adalah case control terhadap 44 subyek kelompok psoriasis dan 44 subyek kelompok tidak psoriasis dengan usia >18 tahun. Dilakukan PCR-RFLP terhadap hasil isolasi DNA pada kedua kelompok. Analisis data dilakukan dengan uji Chi Square. Hasil analisis didapat varian GG (bb) lebih banyak terdapat dikedua kelompok (kasus:77,3%;kontrol:81,8%) dibandingkan varian GA (Bb). Pada penelitian ini tidak terdapat varian AA (BB). Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara varian GG (bb) dan GA (Bb) dengan kejadian psoriasis ($p=0,792$).

Kata Kunci: Polimorfisme, RVD BsmI, Psoriasis

PENDAHULUAN

Salah satu penyakit autoimun yang bersifat kronik adalah psoriasis dengan manifestasi utamanya berupa inflamasi pada kulit maupun pada organ yang lain. Lesi psoriasis ditandai dengan hiperproliferasi pada keratinosit dan infiltrat inflamasi secara seluler baik pada dermis maupun pada lapisan

epidermis (Barrea et al. 2017 & Langley et al. 2005).

Psoriasis dapat terjadi diseluruh bagian dunia dengan prevalensi general berupa 2-3% dari keseluruhan populasi. Prevalensi jumlah pasien psoriasis di Cina pada tahun 1984 berjumlah 0,17% dan 25 tahun kemudian meningkat menjadi 0,59%. Prevalensi kejadian

psoriasis di Spanyol sekitar 1,43% dan meningkat setelah 15 tahun kemudian sebanyak 2,31%. Di Amerika Serikat prevalensi kejadian psoriasis juga meningkat dari 2004 ke 2010 yakni 1,62% menjadi 3,10% (Langley et al. 2005 & WHO, 2016).

Di Indonesia data prevalensi kejadian psoriasis bervariasi di setiap pusat rujukan. Data dari Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, jumlah kasus psoriasis pada tahun 2000 sampai 2002 adalah 338 kasus (2,39%) dan dilaporkan tahun 2012-2014 terdapat 70 pasien di Poliklinik di RSUP Sanglah (Dewi et al, 2018). Di RS Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2000-2005 berkisar 1,6%-2,6% dan di Poliklinik Penyakit Kulit dan Kelamin RSUP Sanglah Denpasar pada Januari sampai Desember 2009 tercatat 156 kasus baru psoriasis dari 10.856 kunjungan (1,44%) sedangkan di RS Palembang terhitung sejak bulan Agustus 2008 sampai Juni 2012, diperoleh 491 pasien sebesar 1,35% (Moningka et al. 2015 & Amelia et al. 2014).

Dari studi didapatkan bahwa penderita psoriasis banyak berada di lokasi geografis beriklim sedang. Pasien dewasa lebih sering terkena psoriasis dibandingkan dengan anak-anak dan negara yang mempunyai jarak yang lebih jauh dari daerah ekuator menunjukkan prevalensi lebih tinggi untuk menderita psoriasis dibandingkan dengan negara yang lebih dekat jaraknya. Hal ini berhubungan dengan kuatnya radiasi sinar ultraviolet matahari (Malakou et al. 2018).

Psoriasis dapat muncul pertama kali pada semua usia mulai dari bayi sampai usia 80 tahunan. Berdasarkan hasil laporan terdapat 2 kategori onset usia munculnya psoriasis yakni saat usia 20-30 tahun dan onset kedua saat usia 50-60 tahun. Onset yang paling banyak sekitar 75% dimulai saat usia kurang dari 40 tahun (Langley et al, 2005).

Psoriasis merupakan penyakit dengan banyak faktor pencetus. Pemicu dan pemberat timbulnya psoriasis dapat berupa pemakaian obat-obatan, merokok, trauma, infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV), infeksi

Streptococcus pada faringitis dan pengaruh paparan sinar ultraviolet matahari. Salah satu faktor yang mempunyai peran penting adalah faktor genetik (Boehncke, 2015). Berdasarkan laporan, 35-90% penderita psoriasis memiliki riwayat keluarga dengan penyakit yang sama (Kerkhof & Nestle, 2017). Dasar genetika molekuler psoriasis bersifat kompleks terbukti dengan gen yang banyak berperan (Lagley et al. 2005).

Psoriasis merupakan penyakit yang diperantarai sistem imun, maka Genome Wide Association menganggap perlu dilakukan penelitian mengenai gen yang membuktikan hubungan antara psoriasis dengan gen terkait sistem imun (Gudjonsson & Elder, 2007).

Sistem immunoglobulin dan reseptor sel T selama perkembangannya tersusun dari rekombinasi DNA yang spesifik terhadap MHC (Major Histocompatibility Complex) individu tertentu. Selain itu ada beberapa laporan yang menyatakan bahwa terdapat juga hubungan yang signifikan pada faktor non-MHC yang terdiri atas kelompok interleukin dan non interleukin. Beberapa Interleukin yang berperan adalah IL-1, IL-10, IL-12, IL-20, dan IL-24 sedangkan jenis non interleukin yang juga mempunyai peran yakni VDR (Vitamin D Receptor), PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor), apolipoprotein E, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), reseptor kemokin CX3CR1, enzim metabolik CYP1A1 dan p40 subunit IL-12 dengan terjadinya psoriasis (Gudjonsson & Elder, 2007).

Vitamin D, calcitriol dan analognya selama ini berhasil digunakan sebagai terapi terhadap psoriasis, namun belum jelas alasannya mengapa ada beberapa pasien psoriasis resisten terhadap penggunaan terapi dengan vitamin D. Aktifitas vitamin D dimediasi oleh reseptor, diduga bahwa terjadinya polimorfisme dan haplotype pada gen RVD menjadi alasan mengapa terjadi perbedaan respon terhadap terapi vitamin D. Berdasarkan hasil laporan dinyatakan bahwa lebih dari 15 mutasi dan beberapa polimorfisme gen RVD

berhubungan dengan penyebab terjadinya penyakit inflamasi (Acikbas et al. 2016).

Gen RVD pada manusia berlokasi pada kromosom 12q13 yang mempunyai minimal 5 regio promotor, 8 protein exon coding dan 6 exon untranslated serta terjadi splicing di exon 2 (Fok1), intron 8 (BsmI dan ApaI) dan di exon 9 (TaqI) (Hong et al. 2015 & Park et al. 1999).

Berdasarkan studi meta analisis yang dilakukan oleh Lee, 2018 didapat kesimpulan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme gen RVD ApaI, BsmI dan FokI terhadap kejadian psoriasis pada populasi ras kaukasia dan Asia sedangkan pada populasi ras kaukasia terdapat kaitan antara kejadian psoriasis dengan polimorfisme yang terjadi pada TaqI. Indonesia belum masuk terdata dalam meta analisis tersebut.

Belum banyak penelitian yang membahas mengenai hubungan gen VDR BSMI dengan kejadian psoriasis di beberapa negara, termasuk di Indonesia oleh karena itu penulis ingin mengetahui pengaruh antara polimorfisme gen RVD BsmI pada kelompok kasus psoriasis dibandingkan dengan kontrol tidak psoriasis.

METODE

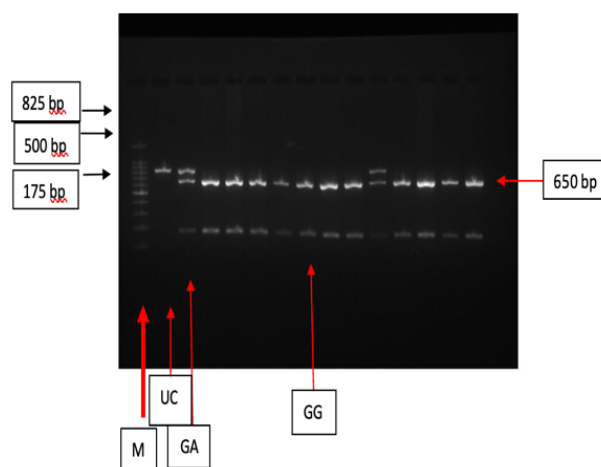
Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan case control untuk menilai pengaruh

polimorfisme gen reseptor vitamin D BsmI terhadap pasien psoriasis dan membandingkannya dengan kelompok kontrol. Penelitian telah dilaksanakan pada bulan Mei 2019 sampai dengan bulan Juli 2019. Penelitian ini menggunakan 88 sampel bahan baku tersimpan (BBT) hasil isolasi DNA pasien psoriasis (kelompok kasus) dan tidak psoriasis (kelompok kontrol) dengan usia >18 tahun yang dilakukan di laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran USU.

Pemeriksaan polimorfisme gen reseptor vitamin D BsmI dilakukan dengan PCR-RFLP yang menggunakan Primer Forward: 5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGC GTCAGTGA-3'; Reverse: 5'-AACCAGCGGGAAGAGGTC AAGGG-3' dan enzim restriksi BsmI.

HASIL

Pada pemeriksaan ini didapatkan hasil elektroforesis RFLP BsmI kelompok sampel pada gambar 1 terlihat genotip homozigot GG (bb) dengan hasil pita 650bp dan 175bp, sedangkan genotip heterozigot GA (Bb) akan terlihat dengan 3 pita yaitu di 825bp, 625bp dan 175bp. Genotip AA (BB) akan terlihat dengan pita tunggal 825bp. Distribusi polimorfisme gen RVD BsmI dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Hasil Elektroforesis RFLP Polimorfisme BsmI

Tabel 1. Distribusi Polimorfisme Gen RVD BsmI

Genotip gen RVD	Kasus (%)	Kontrol (%)
GG (bb)	34 (77,3)	36 (81,8)
GA (Bb)	10 (22,7)	8 (18,2)
AA (BB)	0	0
Total	44 (100)	44 (100)

Pada tabel 1 persentase varian GG (bb) lebih besar daripada GA (Bb) baik pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol. Varian genotip GG (bb) pada kelompok kontrol lebih banyak sebesar 81,81% dibandingkan pada kelompok kasus sebesar 77,27%. Varian genotip GA (Bb) pada kelompok kasus lebih besar dibandingkan kelompok kontrol yaitu sebesar 22,73%.

Berdasarkan jenis genotip polimorfisme yang didapat pada sampel penelitian, dilakukan perhitungan untuk menilai keseimbangan Hardy-Weinberg

(Rodriguez et al. 2009). Dari perhitungan didapatkan nilai $p=0,72$ (kasus) dan $p=0,44$ (kontrol) yang menunjukkan hasil tidak signifikan ($p>0,05$). Frekuensi alel G pada penelitian ini adalah 89% pada kelompok kasus dan 91% pada kelompok kontrol. Frekuensi alel A 11% pada kelompok kasus dan 9% pada kelompok kontrol.

Dari hasil uji tidak terdapat hubungan yang bermakna antara varian genotip GG (bb) dan GA (Bb) dengan kejadian psoriasis ($p=0,792$).

Tabel 2. Perhitungan Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE) BsmI

Kelompok	Alel		HWE $X^2(p)$
	G (%)	A (%)	
Kasus	0,89	0,11	0,72
Kontrol	0,91	0,09	0,44

Tabel 3. Hubungan polimorfisme gen VDR BsmI dengan kejadian Psoriasis

Genotip Gen RVD	Kasus (%)	Kontrol (%)	Nilai p
GG (bb)	34 (77,3)	36 (81,8)	0,792
GA (Bb)	10 (22,7)	8 (18,2)	
Total	44 (100)	44 (100)	

PEMBAHASAN

Beberapa penelitian mengenai peran genetik yang menyebabkan perbedaan antara polimorfisme gen RVD pada kelompok psoriasis dengan populasi normal (tidak psoriasis) (Park et al, 1999). Pada penelitian ini genotip GA (Bb) lebih banyak terdapat pada kelompok kasus (22,73%) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jumlah proporsi genotip GG (bb) (81,81%) lebih banyak pada kelompok kontrol dibandingkan kelompok kasus. Dapat disimpulkan bahwa proporsi varian genotip GG (bb) lebih banyak daripada genotip GA (Bb) sedangkan tidak terdapat varian genotip AA (BB) pada kedua kelompok. Penelitian ini sama

halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Zhou et al. 2013 yang melaporkan bahwa genotip GG paling banyak pada kelompok psoriasis dan kontrol dibandingkan dengan genotip GA lalu diikuti genotip AA. Saeki et al, 2002 melaporkan hasil penelitiannya pada kelompok psoriasis dan kontrol yang diberikan terapi derivat vitamin D menyatakan bahwa frekuensi genotip BB lebih rendah pada kelompok kasus dan genotip bb lebih tinggi frekuensinya sama dengan penelitian ini.

Hal yang sama dilaporkan juga oleh Okita et al. 2002 bahwa genotip bb lebih banyak dibanding Bb dan BB. Barrea et al, 2017 melaporkan bahwa konsumsi vitamin D pada pasien psoriasis

menyebabkan variasi alel pada gen *VDR* individu dapat menentukan respon yang berbeda terhadap pengobatan

Pengaruh polimorfisme gen *RVD* *BsmI* dengan kejadian psoriasis pada penelitian ini secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$), hal ini sesuai dengan penelitian terhadap kelompok psoriasis pada populasi ras Kaukasia, Asia, Turki, Korea (Lee, 2017; Kaya et al. 2002; Park et al. 1999). Hal ini kemungkinan disebabkan oleh gen *BsmI* ini haplotype dengan varian lain seperti *Taq1*, *Apa1*, *Fok1* dan *CDx2*. Pada penyakit ini polimorfisme gen *BsmI* juga tidak ada hubungan dengan risiko terjadinya penyakit seperti kanker payudara (Haikal et al 2016), kanker pancreas (Li et al, 2013) dan SLE pada ras Kaukasia (Liu et al, 2012). Berbeda dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Pouresmaeli et al, 2002 yang menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen *BsmI* *G>A* pada lokus *RVD* dimana pada genotip *GG* terjadi peningkatan *BMD* tulang lumbal pada wanita Iran dan hal ini menjadi salah satu etiologi terjadinya osteoporosis (Sikorska et al, 2013).

Pada penelitian ini, hasil perhitungan keseimbangan Hardy-Weinberg didapatkan hasil alel *G* (*b*) lebih banyak daripada alel *A* (*B*). Hasil ini mirip dengan penelitian Rashid et al. 2015 yang menyatakan ada hubungan alel *b* dengan peningkatan risiko perkembangan kanker payudara. Sinaga et al. 2014 juga melaporkan ada hubungan antara genotip *bb* dengan penurunan terjadinya TB Paru. Hal ini berkebalikan dengan Khalid, 2016 yang melaporkan frekuensi alel *B* signifikan di kelompok kasus dan berhubungan dengan risiko kejadian DM Tipe 1 pada populasi penduduk Sudan dan alel *B* juga menjadi penanda risiko rendah terjadinya komplikasi DM Tipe 2 seperti diabetik retinopati (Hong et al. 2015). Alel *B* berhubungan dengan Lupus Erytematosus pada populasi Han di Cina (Zhou et al, 2013).

KESIMPULAN

Varian *GG* pada kelompok kasus 77,3% dan pada kelompok kontrol

81,8% sedangkan varian *GA* pada kelompok kasus 22,7% dan kelompok kontrol 18,2% Tidak terdapat varian *AA* baik pada kelompok kasus maupun kontrol dan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara varian *GG* (*bb*) dan *GA* (*Bb*) dengan kejadian psoriasis.

DAFTAR PUSTAKA

- Acikbas, I., Sanli, B., Tepeli, E., Ergin, S., Aktan, S., Bagci, H.B (2012). Vitamin D receptor gene polymorphism and haplotypes (*Apa I*, *Bsm I*, *Fok I*, *Taq I*) in Turkish psoriasis patients. *Med Sci Monit.* 18(11): CR661-666
- Amelia, A.V.U., Thaha, A., Devi (2014). Angka Kejadian Psoriasis Vulgaris di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode Agustus 2008–Juni 2012. Available at : *MKS*, Th. 46, No. 4, Oktober 2014.
- Barrea, L., Savanelli, M.C., Somma, C.D., Napolitano, M., Megna, M., Colao, A., Savastano, S (2017). Vitamin D and its role in Psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocrin Metabolism Disorder.* 18:195-205 DOI 10.1007/s11154-017-9411-6
- Dewi, D.A.P.N., Indira, I.G.A.A.E (2018). Insiden dan profil psoriasis di poliklinik kulit dan kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Periode Januari 2012 sampai Desember 2014. *E-Jurnal Medika*, Vol. 7 Np.9, September 2018. Downloaded at www.ard.bmj.com
- Gudjonsson, J.E., Elder, J.T (2007). Psoriasis: Epidemiology, *Clinics in Dermatology*, 25(6), 535-546. <http://doi.org/10.1016/j.clindermatol>.
- Haikal, N.M.A., Hussiny, M.A.B.E., Farouk, O., Hashem, E.M.A (2016). *BsmI* Gene polymorphism of the vitamin D receptor in breast cancer patients: influence of obesity and relevant drugs. DOI 10.1007/s00580-016-2353-6-6

- Hong, Y.J., Kang, E.S., Ji, M.J., Choi, H.J., Oh, T., Koong, S.S., Jeon, H.J (2015). Association between BsmI Polymorphism in Vitamin D Receptor Gene and Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in Korean Population *Endocrinology and Metabolism*, 30(4), 469. <http://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.469>
- Kaya, T.I., Erdal, M.E., Tursen, U., Camdeviren, H., Gunduz, O., Soylemez, F., Ikizoglu, G (2002). Association between vitamin D receptor gene polymorphism and psoriasis among the Turkish population. *Arch Dermatol Res* (2002) 294:286-289. DOI 10.1007/s00403-002-0326-y
- Khalid, K.E. (2016). Vitamin D receptor gene polymorphisms in Sundanese children with type 1 diabetes. <http://www.aimspress.com/journal/Genetics>. DOI: 10.3934/genet.2016.3.167
- Langley, R.G.B., Krueger, G.G., Griffith, C.E.M (2005). Psoriasis: epidemiology, clinical features and quality of life. *Ann Rheum Dis*; 164 (Suppl II): ii18-ii23. doi: 10.1136/ard.2004.033217.
- Lee, Y.H (2018). Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: An updated meta analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/ced.13823>
- Li, L., Wu, B., Yang, L., Yin, G., Wei, W., Sui, S., Liu, J (2013). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with pancreatic cancer: A pilot study in a North China Population. *Oncology Letters* 5: 1731-1735., 2013. DOI: 10.3892/ol.2013.1215
- Liu, J.L., Zhang, Q., Zeng, H.M (2012). ApaI, BsmI, FokI and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) gene and the risk of psoriasis: a metaanalysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* European Academy of Dermatology and Venereology;27(6): 739-746.
- Malakou, L.S., Gargalionis, A.N., Piperi, C., Papadavid, E., Papavassiliou, A.G., Basdra, E.K (2018). Molecular Mechanisms of Mechanotransduction in Psoriasis. *Ann Transl Med*; 6(12):245 Available at: [http:// dx.doi.org/10.21037/atm.2018.04.09](http://dx.doi.org/10.21037/atm.2018.04.09)
- Moningka, A., Kandou, R.T., Niode, N.J (2015). Profil Psoriasis Di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. DR. R.D Kandou Manado Periode Januari-Desember 2012. Available at *Jurnal e-Clinic (eCl)*, Volume 3, No:2.
- Okita, H., Ohtsuka, T., Yamakage, A., Yamazaki, S (2002). Polymorphism of the vitamin D3 receptor in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* (2002)294:159-162. DOI 10.1007/s00403-002-0314-2.
- Park, B.S., Park, J.S., Lee, D.Y., Youn, J., Kim, I (1999). Vitamin D Receptor Polymorphism is Associated with Psoriasis. *J Invest Dermatol* 112:113- 116. 15(1): 75-82.
- Pouresmaeili, F., Jamshidi, J., Azargashb, E., Samangouee, S (2013). Association between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women.2013. *Cell J*: Vol 15, No 1, Spring 2013, Pages: 75-82
- Rashid, M.U., Muzaffar, M., Khan, F.A., Kabisch, M., Muhammad, N., Faiz, S., Loya, A., Hamann, U (2015). Association between the BsmI Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene and Breast Cancer Risk: Results from a Pakistani Case Control Study. DOI:10.1371/journal.pone.0141562 October 30, 2015.
- Rodriguez, S., Gaunt, T.R., Day, I.N.M (2009). Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *American Journal of Epidemiology*. Advance

- aces published on January 6, 2009, DOI: 10.1093/aje/kwn359.
- Saeki, H., Asano, N., Tsunemi, Y., Takekoshi, T., Kishimoto, M., Mitsui, H., Tada, Y., Torii, H., Komine, M., Asahina, A., Tamaki, K (2002). Polymorphisms of vitamin D receptor gene in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *Journal of Dermatological Science*. Doi: 10.1016/s0923-1811(02)00073-7
- Sikorska, W.H., Dytfeld, J., Wawrzyniak, A., Marcinkowska, M., Michalak, M., Franek, E., Napiorkowska, L., Drweska, N., Slomski, R (2012). Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone mineral density and fractures in post menopausal women with osteoporosis. *Mol Biol Rep* (2013) 40:383-390. DOI 10.1007/s11033-012-2072-3.
- Sinaga, B.Y.M. Amin, M. Siregar, Y. Sarumpaet, S.M (2015). Correlation between Vitamin D Receptor Gene FOKI and BSMI Polymorphisms and the Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis in an Indonesian Batak-ethnic Population
- World Health Organization. Global Report on Psoriasis (2016). Switzerland: *World Health Organization Press*.
- Zhou, X., Xub, L., Lia, Y.Z (2013). The association of polymorphisms of the vitamin D receptor gene with psoriasis in the Han population of northeastern China. *Journal of Dermatological Science* 73 (2014) 63-66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.08.014>