



Peranan Vitamin E dalam Mencegah Efek Samping Mukokutaneus Isotretinoin

Harry Gunawan, Stefanni Gabriela, Stephanie Lukita, Ivon Setiawan, Kardiana Purnama Dewi
Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Isotretinoin merupakan pilihan terapi oral yang paling efektif untuk kasus akne vulgaris derajat berat, tidak responsif terhadap terapi konvensional, akne dengan jaringan parut berat, dan akne kronik. Efek samping mukokutaneus paling sering dan tergantung dosis (*dose-dependent*), diduga berkaitan dengan berkurangnya produksi sebum, berkurangnya ketebalan stratum korneum, dan berubahnya fungsi barrier epidermis. ATRA (*all-trans retinoic acid*) dapat meningkatkan ekspresi TRAIL, yang merupakan protein ligan TNF-*related* menginduksi apoptosis. Vitamin E (α -tokoferol) dapat menekan jumlah reseptor ligan apoptosis serta mengatur profil lipid epidermal. Beberapa penelitian menunjukkan vitamin E dapat mengurangi efek samping isotretinoin.

Kata kunci: Isotretinoin, vitamin E

ABSTRACT

Isotretinoin is the most effective choice of oral therapy for severe acne, acne unresponsive to conventional therapy, severe acne scars, and chronic acne. Mucocutaneous side effects are the most frequently occurring and dose-dependent, thought to be related to reduced sebum production, reduced stratum corneum thickness, and epidermal barrier function. ATRA (*all-trans retinoic acid*) increases the expression of TRAIL, a TNF-related ligand protein that induces apoptosis. Vitamin E (α -tocopherol) can suppress apoptotic ligand receptors and regulate lipid profiles. Several studies show the advantages of vitamin E in reducing side effects of isotretinoin. **Harry Gunawan, Stefanni Gabriela, Stephanie Lukita, Ivon Setiawan, Kardiana Purnama Dewi. Vitamin E for Prevention of Mucocutaneous Side Effects of Isotretinoin**

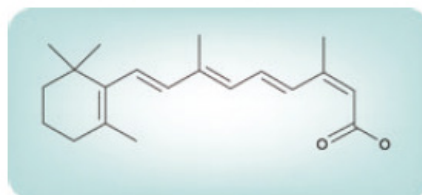
Keywords: Isotretinoin, vitamin E

PENDAHULUAN

Akne vulgaris disebabkan empat faktor patogenik utama, yaitu hiperproliferasi folikular epidermal, produksi sebum berlebihan, bakteri *Propionibacterium acnes*, dan respons inflamasi.¹ Isotretinoin dapat memodifikasi keempat faktor tersebut dan diindikasikan juga untuk kasus akne kronik akne dengan jaringan parut berat, dan akne yang gagal dengan terapi konvensional.^{1,2}

Isotretinoin (13 *cis-retinoic-acid*) merupakan generasi pertama retinoid β karoten non-aromatik (**Gambar 1**) yang disintesis pertama kali pada tahun 1955, digunakan pertama kali secara klinis sejak tahun 1970 untuk tatalaksana pasien akne kistik yang tidak responsif dengan terapi konvensional.³ Isotretinoin pertama kali disetujui oleh *US Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 1982, untuk tatalaksana akne vulgaris berat.^{1,4}

Selama lebih dari tiga dekade, isotretinoin tetap merupakan pilihan terapi yang paling efektif dengan periode remisi jangka panjang.³ Walaupun demikian, isotretinoin memiliki efek samping pada berbagai sistem organ, yang paling umum adalah efek samping mukokutaneus.³⁻⁶



Gambar 1. Molekul isotretinoin. Asam 3,7 dimetil-9 (2,6,6 trimetil-1 sikloheksenil) - nona-2,4,6,8 tetraenoat⁷

Mekanisme Kerja Isotretinoin

Isotretinoin (13-*cis* asam retinoat) merupakan retinoid sintetik yang memiliki aktivitas

biologis spesifik menyerupai vitamin A melalui reseptor retinoid nuklear. Efek vitamin A pada kulit diperantarai oleh metabolit retinol, yaitu *all-trans retinoic acid* (ATRA/ tretinoin) pada tingkat seluler.¹ Isotretinoin memiliki waktu paruh 20 jam, sangat lama jika dibandingkan dengan ATRA (1 jam). Isotretinoin akan dimetabolisme di hati dan lebih dari 99% akan terikat protein darah (umumnya albumin) dalam plasma darah.¹ Berbeda dari vitamin A, isotretinoin tidak disimpan dalam jaringan lemak atau hati.¹

Isotretinoin merupakan satu-satunya pilihan terapi yang memiliki target efek terhadap seluruh aspek etiopatogenesis akne.⁸ Isotretinoin mempengaruhi proses siklus sel, diferensiasi sel, dan apoptosis sel pada sebosit. Isotretinoin menginduksi apoptosis dan penghentian siklus sel sebosit SEB-1.⁸ Secara histologis, pengurangan drastis ukuran, bentuk, dan kandungan lemak kelenjar



sebasea akan terlihat setelah pemberian isotretinoin 16 minggu.⁹Selain itu, isotretinoin juga mengurangi produksi sebum dan komedogenesis, normalisasi pola keratinisasi dalam folikel sebasea, serta memiliki efek anti-inflamasi.^{9,10} Secara tidak langsung, isotretinoin akan mengurangi kolonisasi *Propionibacterium acnes*.^{9,10}

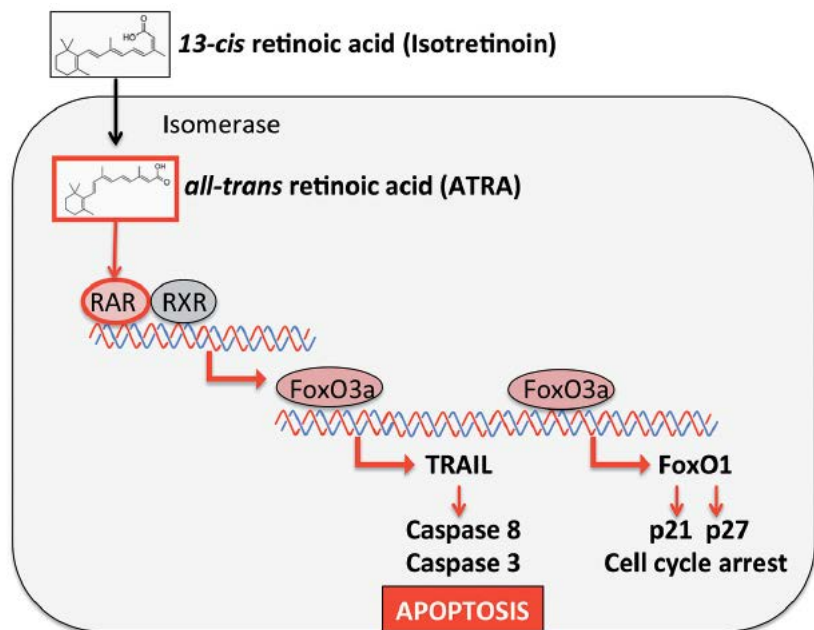
Isotretinoin tidak mampu berikatan dengan *retinol binding protein* atau *retinoic acid nuclear receptor* (RAR dan RXR), tetapi berperan sebagai *pro-drug* yang akan dikonversi intraseluler menjadi metabolit agonis RAR dan RXR.^{10,11} Lima metabolit paling utama adalah *4-oxo-13-cis-retinoic acid* (4-oxo-isotretinoin), ATRA, *all-trans-4-oxo-retinoic acid* (4-oxo-tretinoin), *9-cis-retinoic acid*, dan *4-oxo-9-cis-retinoic acid*.^{10,11} Metabolit-metabolit tersebut akan berikatan dengan reseptor retinoid nuklear, kemudian akan menginduksi respons sekunder terhadap ekspresi gen faktor transkripsi.¹⁰ Protein Forkhead box O (FoxO) merupakan faktor transkripsi yang berperan utama dalam ekspresi gen pengatur siklus sel, perbaikan DNA, apoptosis, diferensiasi sel, inflamasi, fungsi imun, dan regulasi homeostasis sel punca, terutama FoxO3.¹⁰ Efek isotretinoin seperti apoptosis sebosit, penurunan lipogenesis sebasea, aktivitas anti-inflamasi, dan penurunan formasi ROS dapat disebabkan oleh peningkatan faktor transkripsi FoxO.¹⁰

Faktor transkripsi FoxO menyebabkan inhibisi pertumbuhan sel dan sinyal apoptosis melalui stimulasi ekspresi protein apoptosis, seperti *tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand* (TRAIL), dan meningkatkan *inhibitor* enzim *cyclin-dependent kinase* seperti p21 dan p27.⁸ Peningkatan TRAIL ini juga diinduksi oleh faktor transkripsi FoxO, terutama FoxO3a. FoxO3a merupakan kunci transkripsi apoptosis. Adanya FoxO3a yang merupakan elemen pengikat DNA dalam promotor TRAIL mengindikasikan bahwa TRAIL merupakan target langsung ATRA.⁸ Ekspresi TRAIL ini ditemukan meningkat saat pemberian isotretinoin.⁹ Selain TRAIL, FoxO juga berperan penting dalam ekspresi pro-apoptotic IGF-binding protein-3 (IGFBP3), yang berperan dalam faktor transkripsi nuklear.⁸

Terapi isotretinoin secara signifikan meningkatkan IGFBP3 pada sebosit. Inti sel IGFBP3 berinteraksi dengan reseptor- α

retinoid X (RXR α) dan reseptor- α asam retinoid (RAR α), yang kemudian mengintervensi pembentukan heterodimer RXR:RAR.⁸ Interaksi RXR-IGFBP3 memodulasi aktivitas transkripsional RXR α dan berperan penting dalam memediasi efek IGFBP3 terhadap apoptosis.⁸ Aktivasi RAR akan meningkatkan ekspresi *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) yang juga bersifat apoptosis pada sebosit.⁸

Transduksi sinyal yang diperantarai reseptor androgen memiliki peranan penting dalam stimulasi ukuran sebosit, produksi sebum, dan proliferasi keratinosit.⁹ Androgen menstimulasi ekspresi *sterol regulatory element binding protein* (SREBP) yang merupakan faktor transkripsi lipogenesis.⁹ Isotretinoin menurunkan kadar *Insulin-like Growth Factor-1* (IGF-1) serum yang lebih lanjut dapat menurunkan ekspresi gen reseptor androgen.



Gambar 2. Hipotesis sinyal apoptosis diinduksi isotretinoin yang menjelaskan efek farmakologis dan efek samping isotretinoin. Setelah isomerisasi isotretinoin menjadi ATRA dan berikatan dengan RAR, ekspresi faktor transkripsi FoxO3a meningkat. Fox3a menginduksi ekspresi TRAIL dan FoxO1. TRAIL mengaktifkan kaskade *caspase* yang menyebabkan apoptosis. FoxO memediasi penghentian siklus sel melalui peningkatan ekspresi *inhibitor* siklus sel p21 dan p27.⁸

Tabel 1. Efek isotretinoin pada sebosit manusia⁷

Fungsi Seluler	Efek	Mekanisme Seluler	Mekanisme Molekuler
Proliferasi	Inhibisi	Isomerisasi tretinoin intrasel	Melalui RAR
Proliferasi/Apoptosis	Inhibisi/ Induksi	Tertahannya siklus sel	Independen terhadap reseptor retinoid
Sintesis lipid	Reduksi	Inhibisi diferensiasi terminal	Melalui RAR dan RXR
Sintesis lipid		Penurunan sintesis androgen	Inhibisi aktivitas 3 α -hidroksisteroid pada dehidrogenase retinol
Inflamasi	Inhibisi	Inhibisi migrasi neutrofil	Reduksi ekspresi MMP

keterangan: MMP: Metaloproteinase; RAR: *Retinoic acid receptor*; RXR: *Retinoid X receptor*

Tabel 2. Efek samping mukokutaneus pada penggunaan isotretinoin⁶

Efek Samping	Prevalensi (%)
<i>Chellitis</i>	91-100
Kulit kering/mudah pecah	51-93
Mulut kering	47
Mata kering	16-40
Pruritus	32
Konjungtivitis	19
Epistaksis	11-41



Selain itu, FoxO juga merupakan korepressor dari reseptor androgen.⁹ Hal-hal tersebut menjelaskan mekanisme isotretinoin dalam menurunkan lipogenesis dalam kelenjar sebacea. Isotretinoin menghambat sintesis androgen secara *in vitro* melalui inhibisi kompetitif aktivitas 3α -hydroxysteroid pada enzim retinol dehidrogenase.⁹

Isotretinoin tidak bersifat antimikrobal, tetapi dapat menurunkan kolonisasi *P. acne* melalui modifikasi folikular.¹¹ Isotretinoin akan menurunkan laju produksi sebum dan ukuran ductus pilosebacea. Hal tersebut menurunkan jumlah *P. acne* lebih baik jika dibandingkan dengan penggunaan antibiotik oral ataupun topikal.¹¹ Isotretinoin juga memiliki efek anti-inflamasi langsung seperti inhibisi migrasi neutrofil ke kulit, dan secara tidak langsung seperti menurunkan enzim matrix metalloproteinase (MMP) dan formasi *reactive oxygen species* (ROS), inhibisi sitokin pro-inflamatori, dan modulasi imunitas.¹⁰

Lesi akne memiliki karakteristik peningkatan sitokin pro-inflamatori dan MMP, yang akan menyebabkan inflamasi dan meningkatkan degradasi kolagen.¹⁰ Efek supresif isotretinoin terhadap MMP diketahui dapat mengurangi pembentukan jaringan parut akibat lesi akne.¹⁰ FoxO memiliki peranan penting dalam mengontrol homeostasis limfosit, yaitu terminasi dan resolusi respons imun.¹⁰ Faktor pertumbuhan seperti insulin, IGF-1, dan *fibroblast growth factor* (FGF) akan menurunkan kadar FoxO, mengaktifasi proliferasi sel T dan menurunkan ekspresi peptida anti-mikrobal. Hal tersebut menyebabkan peningkatan *P. acnes* yang akan menstimulasi gen-gen sitokin pro-inflamatori.¹⁰ Isotretinoin akan meningkatkan kadar FoxO sehingga dapat terjadi efek anti-inflamasi.¹⁰

Efek Samping Isotretinoin

Pada penelitian *cross-sectional* oleh Suhaibani di Saudi Arabia⁴ mengenai efek samping isotretinoin, dari 202 partisipan, hampir seluruhnya (98%) mengalami efek samping kulit kering, terutama di bibir (68%), sendi dan tangan (8,1%), serta di mata (7,6%). Efek samping mukokutaneus ini terjadi pada awal penggunaan isotretinoin dan tergantung dosis (*dose-dependent*), makin rendah dosis (<0,25 mg/kg/hari) makin rendah juga prevalensi efek samping.^{4,5} Brzeinski, *et al*,³ melakukan penelitian retrospektif untuk mengamati efek

samping pada 3.525 pasien akne vulgaris yang mendapat terapi isotretinoin dalam 5 tahun. Pasien berusia 12-35 tahun, persentase wanita 53,25% dan pria 46,75%. Pasien mengonsumsi isotretinoin oral dengan dosis pemeliharaan 0,2-0,5 mg/kgBB/hari rata-rata selama 7-13 bulan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa efek samping mukokutaneus yang terbanyak, antara lain: bibir kering (100%), xerosis (94,97%), eritema wajah (66,21%), epistaksis (47,26%), dan cheilitis (41,78%).³ Agarwal, *et al*,¹² dan Akman, *et al*,¹³ juga mendapatkan bahwa efek samping mukokutaneus paling sering (67-100 %) antara lain xerosis, kulit mudah pecah, dan *cheilitis*. Prevalensi efek samping mukokutaneus terapi isotretinoin dapat dilihat pada **Tabel 2**.⁶

Efek samping mukokutaneus ini diduga berhubungan dengan mekanisme kerja isotretinoin yang menyebabkan berkurangnya produksi sebum, berkurangnya ketebalan stratum korneum, dan berubahnya fungsi barier kulit akibat meningkatnya kehilangan air secara transepidermal.⁸ Isotretinoin dosis 0,5-1,0 mg/kg/hari dapat mengurangi ekskresi sebum sebanyak 90% dalam 6 minggu.¹¹ Wu, *et al*,⁸ menunjukkan bahwa TRAIL dapat berperan baik dalam diferensiasi maupun apoptosis keratinosit. Cara kerja isotretinoin yang mengaktifasi sinyal apoptosis melalui TRAIL ini mengganggu keseimbangan homeostasis antara pertumbuhan dan kematian sel epidermis, sehingga mengganggu fungsi barier epidermis.^{8,14}

Peranan Vitamin E dalam Mengatasi Efek Samping Isotretinoin pada Pengobatan Akne Vulgaris

Vitamin E merupakan antioksidan lipofilik; merupakan sebutan generik dari derivatif tokol dan tokotrienol yang menunjukkan aktivitas biologis dari -tokoferol.¹⁵ Vitamin E terbentuk dari empat molekul tokoferol dan empat molekul tokotrienol. Pada manusia banyak ditemukan homolog vitamin E berupa α -tokoferol, sedangkan γ -tokoferol banyak ditemukan di makanan.¹⁶ Manusia tidak dapat mensintesis vitamin E sehingga harus disuplai dari asupan oral. Vitamin ini banyak didapat dari kacang-kacangan, bayam, biji-bijian, minyak zaitun, dan *sunflower oil*.¹⁶ Sebum manusia mengandung banyak α -tokoferol, sekresi kelenjar sebacea merupakan jalur transportasi fisiologis α -tokoferol ke permukaan kulit pada region dengan banyak

kelenjar sebacea seperti pada wajah.¹⁷

Salah satu fokus penelitian vitamin E adalah peranan vitamin E dalam mengatasi efek samping isotretinoin. Besa, *et al*,¹⁸ meneliti pasien *myelodysplastic syndrome* yang mendapat terapi isotretinoin dosis tinggi; pasien yang diberi suplementasi vitamin E (100 mg/m²) kurang menunjukkan efek samping kulit dan gejala konstitusional akibat isotretinoin dibandingkan pasien yang mendapat plasebo.¹⁸ Studi lain menyatakan α -tokoferol 800-2000 IU/hari memberikan efek proteksi dari toksisitas isotretinoin.¹⁹

Isotretinoin memberikan hasil memuaskan pada pengobatan akne vulgaris berat, namun disertai efek samping mukokutan seperti keilitis, mukosa nasal kering, blefarokonjungtivitis, dan xerosis.^{3,5} Kus, *et al*, membandingkan pasien akne vulgaris terapi tunggal isotretinoin (1 mg/kg/hari) dan terapi kombinasi dengan vitamin E (800 IU/hari) selama 16 minggu; tidak ditemukan perbedaan insidens efek samping pada kedua kelompok.²⁰ Strauss, *et al*, juga menyatakan penambahan vitamin E (800 IU/hari) dalam terapi isotretinoin (1 mg/kg/hari) akne vulgaris selama 20 minggu tidak mengubah tingkat keparahan, durasi, dan insidens efek samping isotretinoin.²¹ Hasil sedikit berbeda didapat oleh Goforoushan, *et al*. Dalam penelitiannya, prevalensi efek samping paling banyak selama 6 minggu pengobatan isotretinoin (0,5 mg/kg/hari) adalah keilitis dan dengan pemberian vitamin E (800 IU/hari), prevalensi keilitis turun signifikan.²² Pasien akne nodularis yang diterapi isotretinoin dan diberi suplementasi vitamin E mengalami efek samping eritema dan xerosis lebih rendah.²³

Efek samping yang sering terjadi adalah efek samping mukokutan. Besa, *et al*,¹⁸ dan Goforoushan, *et al*,²² menemukan pengaruh positif vitamin E terhadap efek samping mukokutan. Bila dihubungkan dengan proses apoptosis yang merupakan dasar mekanisme kerja isotretinoin, efek samping mukokutan karena ketidakseimbangan proses pertumbuhan sel epidermal dan proses apoptosis yang makin meningkat dengan pengaruh ATRA; ATRA meningkatkan ekspresi TRAIL, yang merupakan protein ligan *TNF-related* yang menginduksi apoptosis.⁸ α -tokoferol ditemukan dapat mengurangi salah satu reseptor ligan apoptosis, yaitu



TNF.²⁴ Selain itu, target kerja utama isotretinoin adalah penekanan sebum secara drastis. Fabbrocini, *et al*, menyatakan vitamin E sebagai suplemen terapi isotretinoin dapat menormalkan profil lipid epidermal dan melawan radikal bebas.²³ Hal ini menunjukkan pemberian vitamin E dapat mengurangi efek samping mukokutan isotretinoin.

Efek samping isotretinoin bersifat *dose-*

dependent. Dosis retinoid dalam penelitian onkologi tersebut sangat tinggi, mencapai tiga kali lipat dosis retinoid pada pengobatan akne vulgaris; manfaat vitamin E dalam mengurangi efek samping isotretinoin mungkin tidak dapat terlihat pada dosis rendah (< 1 mg/kg/hari) seperti pada pengobatan akne vulgaris.^{20,21}

SIMPULAN

Isotretinoin konsentrasi tinggi lebih efektif,

namun menghasilkan efek samping lebih besar. Vitamin E (α -tokoferol) mengurangi reseptor ligan apoptosis seperti TNF, sehingga apoptosis sel berkurang; tetapi tidak memberikan hasil signifikan dalam hal tingkat keparahan, durasi, dan insidens efek samping isotretinoin (0,5 – 1 mg/kg) pada terapi akne vulgaris.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldsmith LA, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill Professional; 2012.
2. Burns T, Rook GA, editors. Rook's textbook of dermatology: in four volumes. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
3. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review: Brzezinski et al. *Dermatol Ther*. 2017;30(4):e12483.
4. Al-Suhaibani S. The Impact of Oral Isotretinoin Dryness and Depression on Saudi Women in Qassim Region: A Survey. *J Depress Anxiety*. 2016;5(4):245–52.
5. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol*. 2010;51(4):248–253.
6. Reilly BK, Ritsema TS. Managing nonteratogenic adverse reactions to isotretinoin treatment for acne vulgaris: *J Am Acad Physician Assist*. 2015;28(7):34–9.
7. Ganceviciene R, Zouboulis CC. Isotretinoin: state of the art treatment for acne vulgaris. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:S47–S59.
8. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol*. 2017 Feb 8;97(2):173–81.
9. Clarke SB, Nelson AM, George RE, Thiboutot DM. Pharmacologic Modulation of Sebaceous Gland Activity: Mechanisms and Clinical Applications. *Dermatol Clin*. 2007 Apr;25(2):137–46.
10. Khanna N, Kubba R. Acne [Internet]. 2014 [cited 2019 May 10]. Available from: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=4514429>
11. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–169.
12. Agarwal U, Bhola K, Besarwal R. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: A randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(6):688.
13. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyurk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(10):467–73.
14. Eckhart L, Lippens S, Tschachler E, Declercq W. Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(12):3471–80.
15. Thiele JJ. Vitamin E: critical review of its current use in cosmetic and clinical dermatology. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2019 May 10];31(7 Pt 2). Available from: insights.ovid.com
16. Keen MA, Hassan I. Vitamin E in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):311.
17. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 May 10]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009829970700057X?via%3Dihub>
18. Besa EC, Abrahm JL, Bartholomew MJ, Hyzinski M, Nowell PC. Treatment with 13-cis-retinoic acid in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and decreased toxicity with addition of alpha-tocopherol. *Am J Med*. 1990;89(6):739–47.
19. Dimery IW, Hong WK, Lee JJ, Guillory-Perez C, Pham F, Fritsche HA, et al. Phase I trial of alpha-tocopherol effects on 13-cis-retinoic acid toxicity. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1997;8(1):85–9.
20. Kus S, Gün D, Demirçay Z, Sur H. Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2005;44(3):248–51.
21. Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. [cited 2019 May 10]. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(00\)90368-2/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(00)90368-2/fulltext)
22. Goforoushan F, Azimi H, Goldust M. Efficacy of vitamin E to prevent dermal complications of isotretinoin. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(11):548–50.
23. Fabbrocini G, Cameli N, Lorenzi S, De Padova MP, Marasca C, Izzo R, et al. A dietary supplement to reduce side effects of oral isotretinoin therapy in acne patients. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. 2014 Aug;149(4):441–5.
24. Sylvester PW. Vitamin E and apoptosis. *Vitam Horm*. 2007;76:329–56.