

Dermatolojide Retinoidler

*Nuran ALLI**
*Nurhan ÖGE**

Son yirmi yıl içinde "retinoidlerin klinik kullanıma girmesiyle dermatoterapide yeni bir devir açılmış ve bilinen tedavi yöntemlerine cevap vermeyen pek çok hastalıkta yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır (1).

Retinoid terimi, A vitamini olan retinolü, A vitamininin aldehit formu olan retinali ve asit formu olan retinoik asit ile A vitamininin sentetik analoglarını kapsamaktadır. Etreinat (Tigason-Tegison) ve isotretinoin (Accutane-Roaccutane) dermatolojide yaygın olarak kullanılan retinoidlerdir. Acitretin (Ro 10-1670) son zamanlarda kullanıma giren bir etretinat metabolitidir. Yine 3. jenerasyon sentetik bir retinoid olan arotinoid etil ester (Ro 13-6298) in farmakokinetik özellikleri tam olarak tespit edilmediğinden henüz klinik kullanıma girmemiştir.

Retinoidlerin etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış, ancak sistemik olarak verildiğinde hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunu kontrol ettiği, deneysel olarak tümör ilerlemesini durdurduğu, immün sistem ve inflamasyon üzerine etki ettiği, hücresel bağlanma ve etkileşimde değişikliklere yol açtığı, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2).

1. Malign ve Premalign Deri Lezyonları ve Retinoidler

Retinoidlerin, multipotansiyel epitelyal hücrelerin spesialize fonksiyon gören hücrelere dönüşmesinde esansiyel rol oynadığı ve retinoid eksikliğinin skuamoz metaplazi ve neoplastik transformasyona yol açtığı gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde kimyasal karsinojenlerle oluşturul-

muş primer hücresel değişiklikleri retinoidlerin geri döndürdüğü, karsinojen maddelerle verildiklerinde ise kanser oluşumunu engelledikleri bildirilmiştir (3).

Multiple bazal hücreli kanserlerde sistemik retinoid uygulamasının lezyonların sadece %10 unda iyileşme sağladığı ancak yeni lezyonların oluşumunu engellediği bildirilmiştir (4).

Yine ilerlemiş veya diğer tedavilere dirençli bulunan skuamoz hücre karsinomlu 14 hastanın 10 unda sistemik retinoidle başarılı sonuç alındığı, akciğer kanserli bir grup hastada ise, retinoid tedavisi ile sadece tümörün ilerlemesinin durduğu, ancak mevcut tümörde bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (5,6).

Metastatik kutanöz melanomada; keratoakan-toma, aktinik keratoz, konjonktival skuamoz metaplazi ve korneal epitelyal defektlerde topikal retinoid uygulamasıyla oldukça yüz güldürücü sonuçlar alındığı rapor edilmiştir (2,3,4,6,7,8,9,10).

Mycosis fungoides tedavisinde 1 mg/kg/gün isotretinoin ile oldukça iyi sonuçlar alınırken, Sezary sendromu retinoid tedavisine hiç cevap vermemiştir (11,12).

Retinoidlerin antitümoral etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Spesifik olarak intrasellüler reseptörlere bağlanıp, membran bütünlüğünü bozdukları, glikolipid sentezinde değişikliklere yol açarak hücre diferansiyasyonunu hızlandırdıkları bilinmektedir. Düşük doz retinoik asidin sitotoksik T hücre indüksiyonunda spesifik bir adjuvan olarak etki

*Ankara Numune Hastanesi, Cildiye Kliniği.

ettiği gösterilmiş (7), hayvan deneylerinde ise DNA sentezini önleyici etkileri kanıtlanmıştır (2,3).

Gelecekte oral retinoidler, tümörler üzerine diğer tedavilerin uygulanmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda kemoterapötik ajan olarak yararlı olabileceği gibi, diğer tedavilerle birlikte de kullanılabilirlerdir. Ancak son çalışmalar, oral retinoidlerin yeni kutanöz malignitelerin oluşmasının önlenmesinde, tedaviden daha etkili olduklarını göstermektedir (4).

2. Papüllü-Skuamlı Hastalıklar ve Retinoidler

Retinoidlerin psöriazis tedavisindeki etkileri pek çok çalışmada gösterilmiş olup özellikle etretinatla püstüler ve eritrodermik psöriazis tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar bildirilmiştir.

Eksfolatif veya kronik plak psöriaziste etretinat 0.5-1 mg/kg/gün iki dozda verilir, 4-6 haftalık tedavi yeterlidir. Püstüler psöriaziste ise, 0.5-0.75 mg/kg/gün verilir, püstüller yaklaşık 1 haftada tamamen kurur. Maksimum iyileşmeden sonra doz azaltılır.

Eritrodermik ve plak psöriaziste isotretinoin, etretinatın çok daha az etkilidir. İsoetretinoinin püstüler psöriazis tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir. Plazma yan ömrünün etretinatın daha kısa olması nedeniyle özellikle doğurganlık çağındaki kadınların püstüler psöriazis tedavisinde tercih edilmektedir.

Yarı ömür 48 saat olan acitretin (Ro 10-1670) 50 mg/gün verildiğinde 75 mg/gün etretinatla eşit etki ve muko-kutanöz toksisite göstermektedir ve kronik plak psöriazis ve eksfolatif psöriazis tedavisinde %60-70 oranında başarılı bulunmuştur. 3. jenerasyon sentetik bir retinoid olan arotinoid etil ester (Ro 13-6298) daha düşük dozlarda etkilidir ancak farmakokinetik özellikleri henüz tespit edilmediğinden klinik kullanıma girmemiştir (1,2,13,14,15). Retinoidlerin psöriazis tedavisinde kullanılan diğer metodlarla kombinasyonunun daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir. Retinoidler ve topikal kortikosteroidli kremlerin birlikte kullanımı tek tek kullanımlarından daha iyi sonuç vermektedir. Etretinat + P U V A (Re P U V A) kombinasyonu uygulandığında, lezyonlarda iyileşme süresi kısalmakta, daha uzun süreli remisyon sağlanmakta ve tedavide gerekli olan U V A dozu, tedavi sayısı ve süresi azalmaktadır.

Re P U V A tedavisinde retinoid kullanımı ile epidermiste lökotaksi olmakta, ayrıca skuamların kaybı sonucu psöriatik derinin fotokemoterapiye duyarlılığı artmaktadır (2,13,16).

Retinoidlerin U V B ile kombinasyonu sonucunda da P U V A ile aynı sonuç alınmıştır (2,13,17).

Ayrıca retinoidler birlikte kullanıldıklarında antralinin etkisi artmakta, retinoidlerin metotretinat ile kombinasyonu inatçı püstüler psöriazis tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (2,18,19,20).

Retinoidlerin yan etkilerinin çok olması nedeniyle, ancak jeneralize püstüler psöriazis, eritrodermik psöriazis ve tedaviye dirençli psöriazisli hastalarda, seçilerek kullanılması önerilmektedir.

Psöriazisteki etki mekanizmaları tam olarak bilinmeyen retinoidlerin nötrofil kemotaksisini inhibe ettikleri, epitelyal keratinizasyonu etkiledikleri, makrofaj ve dermal Langerhans hücrelerini aktive ettikleri ultrastrüktürel düzeyde gösterilmiştir (2,13).

Mukozal tutulumu olan ve steroid kullanımının kontrendike olduğu liken planuslu hastalarda da retinoidler oldukça etkili alternatif tedavi yöntemleridir (1,2).

3. Akne ve Retinoidler

Akne tedavisinde A vitamini Avrupa'da birkaç dekattır yaygın olarak kullanılmaktadır. Topikal tretinoinin akne tedavisindeki başarılı etkisi ilk kez Kligman ve ark. tarafından gösterilmiş, ancak alkol solüsyonu içindeki %0.05 lik tretinoinin irritasyon yapıcı etkisi nedeniyle üzerinde durulmamış, sonraları daha az irritasyon gösteren krem ve jel şekilleri, bu tedavi modelinin benimsenmesini sağlamıştır.

Oral isotretinoin akne tedavisinde ilk kez Stuttgart ve grubu tarafından kullanılmış ve lezyonlarda belirgin iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda isotretinoinin akne tedavisinde etretinata göre belirgin üstünlük sağladığı gösterilmiştir.

Orta şiddete akne tedavisinde isotretinoinin %0.05 lik jel formunun günde iki kez tatbiki inflamatuvar lezyonlarda 5 haftada, noninflamatuvar

lezyonlarda 8 haftada belirgin gerileme sağlamaktadır.

Retinoidlerin akne tedavisinde hangi etki mekanizmasıyla başarı sağladıkları bilinmemektedir. Topikal uygulandıklarında folliküler epitelin anormal deskuamasyonu üzerine etki ettikleri düşünülmektedir. Bir ay süreyle 1 mg/kg/gün oral isotretinoin kullanımı sonucunda sebum yapımı durmakta, ilacın kesilmesinmi takiben sebum yapımı tekrar başlamakta ancak hastalık nüks etmemektedir. Sebum yapımının baskılanmasıyla inflamasyona neden olan Propionibacterium acnes hızla azalır, isotretinoinin antimikrobial etkisi olmaması nedeniyle P.acnes'in azalması muhtemelen sebum içindeki besinlerden mahrum kalmasının bir sonucudur.

Akne, psöriazis ve diğer genodermatozlarla karşılaştırıldığında, yaşamda geçici bir dönemi kapsadığı ve bazı vakalar dışında çoğu lokal tedaviye veya tetrasiklinler gibi yan etkisi oldukça düşük preparatlara cevap verdiği için, oral retinoidler akne tedavisinde rutin kullanımda uygun değildirler (1,2,21,22).

Oral isotretinoin tedavisi, akne vulgaris ile ilgili olan akne rozacea, Gr(-) follikülitis ve hidradenitis suppurativa gibi hastalıklarda da etkili bulunmuştur, ancak bu hastalıklarda diğer tedavi metodları öncelikle tercih edilmektedir (21).

4. Keratinizasyon Bozuklukları ve Retinoidler

Tüm vit.A preparatları kullanıldıkları sürece hiperkeratozu azaltıcı etki gösterirler, bu nedenle patogenetik orijini ve tipi ne olursa olsun, iktiyozik hastalıklarda vit.A ve deriveleri tedavide endikedir.

İktiyozis vulgaris tedavisinde 25-35 mg/gün etretinatla remisyon sağlanmaktadır. Çocuklarda 1-2 mg/kg/gün verilebilir ancak kemik büyümesine ve gonadlar üzerine etkisi açısından dikkatle izlenmelidir.

Darier hastalığında tedaviye günde 50 mg. etretinatla başlanır ve idame dozu olan 25-35 mg.a inilir. Lezyonların histolojik incelenmesinde tedaviye cevap veren hastalarda belirgin düzelme gözlenmiştir (1,2).

Yapılan çeşitli çalışmalar etretinatın verrüköz epidermal nevüs, Sneddon - Wilkinson hastalığı, Netherton's sendromu, herediter epidermolitik palmoplantar keratoderma, plantar verru, superfisial

aktinik parakeratozis, Mibelli'nin dissemine parakeratozisi gibi hastalıklarda da düzelmeye neden olduğunu göstermiştir (1,2,21).

5. Deri Yaşlanması ve Retinoidler

Deri yaşlanması intrinsek ve ekstrinsek faktörlerle olmaktadır. İntrensek yaşlanma, derinin incilmesi ve elastisitesini kaybetmesi sonucu olur. Kronik güneşe maruz kalma, sigara içme, rüzgar, nem ve sıcaklık gibi çevresel faktörler de ekstrinsek yaşlanmaya neden olur.

Bugüne dek deri yaşlanması tedavisinde, çeşitli medikal ve cerrahi yöntemler denenmiştir. Son çalışmalarda %0.05 lik topikal tretinoinin ekstrinsek yaşlanma gösteren deriyi, histolojik ve klinik olarak başarılı bir şekilde tedavi ettiği gösterilmiştir. Tretinoinle tedavi edilen deride, epidermal atrofının hiperplaziye döndüğü, atipik ve displastik keratinositlerin kaybolduğu, melanin granüllerinin eşit olarak dağıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, papiller dermiste yeni kollagen ve damar oluşumu ve folliküler tıkaçlarda dökülme görülmüştür. Bu tedavi sonucu görülen en önemli yan etki dermatittir ve tedavisinde topikal kortikosteroidli pomatlar yeterli olmaktadır (23).

YAN ETKİLER

Vit.A ile karşılaştırıldığında, retinolde bağlı önemli komplikasyonlar bildirilmemiştir. Retinoid tedavisi sonucu en sık görülen yan etkiler, mukokutanöz -yan etkilerdir. Bunlar sıklık sırasına göre; cheilitis, burun mukozasında kuruluk, deride kuruluk, saç dökülmesi, el içi ve ayak tabanında soyulma, burun kanaması, peteşial kanamalar, ekimoz ve tırnak değişiklikleridir. Bu yan etkiler, tedavi başladıktan yaklaşık 7-10 gün sonra görülmeye başlar. Tedavileri semptomatiktir (1,2,13).

1. Karaciğer Üzerine Etkileri

Uzun süreli yüksek doz retinol tedavisinin hepatotoksik reaksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Bu reaksiyonlar, retinolün Kupffer hücrelerinde yüksek miktarlarda birikmesine bağlanmıştır.

Etretinat yapısal olarak retinole benzer, ancak karaciğerde sürekli depolanmaz. Karaciğer, kandaki konsantrasyonuna göre etretinatı yaklaşık 30 kat yüksek konsantrasyonda bulundurmasına rağmen, etretinat tedavisi alan hastaların büyük

çoğunluğunda doza bağlı hepatotoksik bulgular görülmemiştir. Cunningham, yaptığı geniş bir araştırma sonucu, retinoid tedavisi gören hastaların yaklaşık 1/3 ünde anormal karaciğer fonksiyonları görüldüğünü bildirmiştir. Bir kısım hastada ise karaciğer biopsisi yapılmış ve histopatolojik olarak kronik ağırsif hepatit, kronik aktif hepatit ve kolestatik hepatit vakaları bildirilmiştir. Şiddetli psöriazisi bulunan bir vakada methotreksat ile etretinat kombine kullanılmış ve hastada ağır toksik hepatit gelişmiştir. Şu ana dek literatürde retinoid tedavisi gören 4 hastada hepatite bağlı ölüm bildirilmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan histopatolojik incelemelerde retinoid tedavisi gören hastalarda, karaciğerde belirgin bir toksik etki saptanamamıştır. Tedavi öncesinde hastaların alkol kullanımı, herhangi bir karaciğer hastalığı olması, hepatotoksik ilaç kullanımı veya retinoide bağlı hipersensitivite gelişmesi, histopatolojiyi etkileyen faktörlerdir (1,2,24,25,26).

2. Lipid Metabolizmasına Etkileri

Oral retinoid alan hastalarda en sık görülen laboratuvar bozukluğu trigliseridlerin yükselmesidir. Günde 1 mg/kg oral isotretinoin alan hastaların dörtte birinde plazma trigliserid düzeyleri %10 ve daha fazla artış göstermektedir. Etretinat alınımında da benzer trigliserid yükselmesi görülür.

Önceden diyabet, şişmanlık ve hipertrigliseridemi bulunan hastalarda, retinoid tedavisi sonucu trigliserid artımı riski yüksektir.

Plazma trigliseridlerinde artma ve beraberinde HDL de azama, kardiovasküler hastalıklar için risk faktörleridir. 1000 mg/dl nin üzerindeki trigliserid yükselmelerinde eruptif ksantom ve akut hemorajik pankreatit gelişebileceğinden hastalar çok iyi takip edilmelidir.

Tedavi sırasında, ilaç düzeyi stabilize olana dek iki haftada bir plazma trigliserid seviyesi kontrol edilmeli, gerekirse ilaç dozu azaltılmalı veya kesilmelidir (1,2,27).

3. Oküler Yan Etkiler

Retinoidlere bağlı en sık görülen oküler yan etkiler blefarokonjunktivit, gözde kuruluk, kontakt lens intoleransı, subepitelyal kornatlı opasiteler ve retinal değişikliklerdir.

Oral retinoidlerin göz kapaklarında keratinizasyonu azaltıp Staph. aureus üremesine

ortam hazırlayarak blefarokonjunktivite yol açtığı düşünülmektedir. Semptomlar yanma, kaşıntı, kızarıklık, irritasyon, kapaklarda kepeklenme, yapışıklık, fotofobl ve bulanık görmedir. Tedavide kapak hijyenine dikkat etme, sık sık ılık nemli kompres uygulama ve topikal antibiyotikli pomatlar yeterlidir. Retinoid dozunu azaltmaya gerek yoktur.

İsotretinoin kullananlarda sık görülen yan etki gözde kuruluktur. Beraberinde blefarokonjunktivit te bulunabilir. Oral retinoidler meibomian bezinde lipid yapımını azaltırlar, bu da gözyaşında lipidin azalmasına ve gözyaşının buharlaşmasında artışa neden olur. Ayrıca gözyaşı yapımında da azalma söz konusudur. Tedavide damla veya merhem şeklinde oküler yağlayıcılar kullanılır.

Yapılan çalışmalar, retinol ve isotretinoinin lakrimal gland tarafından salgılandıkları ve göz yaşında bulduklarını göstermiştir. Yüksek doz isotretinoin tedavisinde görülen oküler yan etkilerin göz yaşı filminin içeriğinde artmış bulunan Isotretinoine bağlı olabileceği, isotretinoinin direkt olarak konjunktiva hücrelerine etki edebileceği ve yine direkt etkiyle meibomian bezinde lipid sekresyonunu azaltabileceği fikri son çalışmalarda ortaya atılmıştır.

Retinoid tedavisi sırasında subepitelyal korneal opasiteler, retinal değişiklikler, gece görmede azalma ve ışığa duyarlılık görülebilir. Bu nedenle distrofik veya dejeneratif tipte retinal bozukluğu bulunan kişilerde retinoidler kullanılmamalıdır.

Retinoidlerin teratojen etkileri sonucu pek çok oküler malformasyon bildirilmiştir. Bunlar mikroftalmus, orbital hipertelorizm, optik sinir hipoplazisi ve kortikal körlüktür (1,2,28).

4. Kemikler Üzerine Etkileri

Retinoidlerin çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de iskelet sistemine ait çeşitli etkiler gösterdikleri gözlenmiştir. Bu değişiklikler; servikal torasik ve lomber vertebraların ön yüzlerinde hiperostozis, epifizde erken kapanma, osteoporoz, uzun kemiklerde incelleme, sinostoz ve vertebraların anterior ve posterior longitudinal ligamanlarında kalsifikasyon şeklindedir (1,2,29).

5. Diğer Yan Etkileri

Yapılan son çalışmalarda, etretinatın bazı vakalarda deride anormal fotosensitiviteye yol

açlığı; tretinoin, istorctinoin ve etretinatın en önemli metaboliti olan Ro io-1670 in ise fototoksik potansiyel taşıdıkları gösterilmiştir. Fototoksik etki klinik olarak, ışığa maruz kalan deride eritem ve yanma hissi, laboratuvar olarak da in vitro fotohemoliz çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Ancak bu fototoksisteyi ortaya çıkarmak için gerekli retinoid konsantrasyonu oldukça yüksektir, bu da fototoksistenin neden her hastada görülmediğini açıklamaktadır. Ayrıca ilaç plazma düzeyi dışında, ilacın farmakokinetiği ve metabolizmasındaki kişisel varyasyonlar, ultraviolenin şiddeti, deri tipi ve tedavinin süresi de fototoksik etkinin ortaya çıkmasında etkin faktörlerdir.

Fotosensitivite görülen hastalarda, güneşten koruyucu kremlerin kullanılması yeterli olmaktadır (30).

Oral retinoidlerin oldukça önemli yan etkilerinden biri de pseudotümör serebridir. Semptomlar kafa içi basınç artmasına bağlı

baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi, görme keskinliğinde azalma, geçici görme kaybı ve görme alanında konstrikt daralmasıdır. Bu sendrom retinoid tedavisinin kesilme endikasyonlarından biridir (1,2,12,28).

Çoğu sentetik retinoidin en önemli potansiyel toksisitesi teratojenitedir. Retinoidlere bağlı krani- ofasial anomaliler, santral sinir sistemi, kalp ve timusa ait malformasyonlar bUdirilmiştir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadın hastalara tedaviye başlamadan önce gebelik testi yapılmalı ve tedavi süresince de güvenilir bir kontrasepsiyon s-J^rsmalıdır. İso tretinoinin yarı ömrü oldukça kısa olduğundan (18 saat) ilacın kesiminden bir ay sonraki ilk normal menstruel period sonrası hasta hamile kalabilir. Ancak yarı ömrü yaklaşık 90 gün olan etretinat için gebeliğin serbest bırakılacağı etretinat doğurgan çağıdaki kadınlarda tercih edilmemelidir (1,2,13,27).

KAYNAKLAR

- Orfanos C.E.: Oral retinoids - present status. *British J of Dermatology* (1980) 103, 473.
- Peck G.L., Digiovanna J.: Retinoides, Fitzpatrick T.B., Eisen E., Wolff K., Freedberg I.M., Austen K.F. eds. *Dermatology in General medicine*, Third edition, (1987) pp 2582-2609.
- Hatdey R.P. et al: Treatment of keratoacanthomas with oral 13-cis-retinoic acid. *New England Journal of medicine* (1980) 560-562.
- Peck G.L. et al: Treatment and prevention of basal cell carcinoma with oral isotretinoin. *J of American Academy of Dermatology* (1988) 176-185.
- Lippman S.M. et al: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with isotretinoin. *Annals of internal medicine* (1987) 107:499-501.
- Saccomano G. et al: Effects of 13-cis retinoids on premalignant and malignant cells of lung origin. *Acta cytologica* (1982) 26:78-85.
- Levine N., Meyskens F.L.: Topical vitamin A-acid therapy for cutaneous metastatic melanoma. *The Lancet* (1980) 224-226.
- Prutnik L.: The effects of vitamin A acid on hyperkeratinization and the keratoacanthoma. *The J of Investigative dermatology* (1967) 49:165-172.
- Bollag W., Ott F.: Vitamin A acid in benign and malignant tumors of the skin. *Acta dermatovener (Stockholm)* suppl:74: (1975) 163-166.
- Rismondo V. et al.: Isotretinoin in lacrimal gland fluids and tears. *Arch Ophthalmol.* (1987) 105:416-419.
- Heald P.W. et al: New therapies for cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* (1987) 123:189-190.
- Kessler J.F. et al: Isotretinoin and cutaneous helper T-cell lymphoma (Mycosis fungoides) *Arch Dermatol* 123:201-204.
- Lowe N.J. et al: Systemic retinoid therapy for psoriasis. *J. American Acad, of Dermatology* (1988) 186-187.
- Sofen iH.L. et al: Treatment of generalized pustular psoriasis with isotretinoin. *The Lancet* (1984) 40.
- Christiansen J.V.: Etretinate and betamethasone valerate in the treatment of psoriasis. *Dermatológica* (1982) 165:204-207.
- Grupper C, Beretti B.: Treatment of psoriasis by oral PUVA therapy combined with aromatic retinoid Ro 10-9356. *Dermatológica* (1981) 162:404-413.
- Orfanos C.E. et al: Oral retinoid and UVB radiation: A new alternative treatment for psoriasis on an outpatient basis. *Acta Dermatovener (Stockholm)* (1979) 59:241-244.
- Zachariae H.: Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* (1984) 120:155.
- Beck H.I. et al.: Toxic hepatitis due to combination therapy with methotrexate and etretinate in psoriasis. *Dermatológica* (1983) 167:94-96.
- Vanderveen E.E.: Methotrexate and etretinate as concurrent therapies in severe psoriasis. *Arch Dermatol* (1982) 118:660-662.

21. Leyden J.J. et al: Retinoids and acne. The J of American Acad, of Dermatology (1988) 164-168.
22. McKie R. et al: Synthetic retinoid for acne. The Lancet. (1980) 1300-1301.
23. Weiss V.C. et al: Hepatotoxic reactions in a patient treated with etretinate. Arch Dermatol (1984) 120:104-106.
24. Roegnigk H.H. et al: Liver toxicity of retinoid therapy. The J of American Acad, of Dermatol. (1988) 19:199-208.
25. Ellis C.N. et al: Etretinate therapy reduces inpatient treatment of psoriasis. The J of American Acad, of Dermatol. (1988) 19:191-195.
26. Thune P. et al: A case of centrolobular toxic necrosis of the liver due to aromatic retinoid. Tigason (Ro 10-9359) Dermatológica (1980) 160:405-408.
27. Shalita A.R.: Lipid and teratogenic effects of retinoids. The J of American Acad, of Dermatol (1988) 19:197-198.
28. Lebowitz M.A. et al: Ocular effects of oral retinoids. The J of American Acad, of Dermatol. (1988) 19:209-211.
29. Kilcoyne R.F. et al: Effects of retinoids in bone. The J of American Acad, of Dermatol. (1988) 19:212-216.
30. Ferguson J. Johnson B.E.: Photosensitivity due to retinoids: Clinical and laboratory studies. British Journal of Dermatology (1986) 115:275-283.