

The Influence of Isotretinoin Therapy on the Mucosal State

oryg. Wpływ terapii izotretynoiną na stan śluzówek

KRAWIEC Aleksandra¹, PIOTROWSKA Anna²

¹Koło Naukowe przy zakładzie Biochemii i Podstaw Kosmetologii, AWF w Krakowie, Science Club by Department of Biochemistry and Basics of Cosmetology, University of Physical Education in Kraków, Poland

²Zakład Biochemii i Podstaw Kosmetologii, AWF w Krakowie, Department of Biochemistry and Fundamentals of Cosmetology, University of Physical Education in Kraków

Article submitted: 01.08.2019; accepted: 05.12.2019

Abstract

The sense of beauty is one of the most important human needs. The cosmetic and pharmaceutical market offers a wide range of cosmetics, cosmeceutics to improve the appearance. Retinoids, due to the mechanism of action, have a wide spectrum of applications but also a large range of side effects.

Isotretinoin is considered to be the strongest drug affecting all the etiological factors of acne pathogenesis and ensuring their complete remission since 1982. In this study, the effect of retinoids on mucous membranes with particular emphasis on isotretinoin was analyzed.

The most common side effects of oral retinoids include: increased salivation, drying of the nasal mucosa and impairment of the protective functions of the eye. Genital dysfunctions are only rarely reported in the medical literature. However, this topic is still open to discussion and requires further analysis.

Keywords: retinoids, side effects, mucosa, acne vulgaris

*Corresponding Author: Anna Piotrowska; anna.piotrowska@awf.krakow.pl

Wstęp

Retinoidy to związki chemiczne z budową i właściwościami witaminy A. Biorą udział w wielu procesach biologicznych: w embriogenezie, procesie reprodukcji, funkcji narządu wzroku, wzroście, dynamice stanu zapalnego, różnicowaniu, proliferacji i apoptozie [1]. Znajdują się w keratynocytach w dwóch postaciach: retinolu i estrów retinyłu. [2]. Dzięki swoim właściwościom często stosowane są w leczeniu i pielęgnacji [3].

Współczesna historia retinoidów rozpoczęła się w 1909 r., kiedy odkryto istotny czynnik żywotności w ekstrakcie tłuszczowym żółtka jaja. Aby poprawić skuteczność i bezpieczeństwo retinolu, w 1968 r. został uruchomiony pierwszy projekt leku retinoidowego, który zakładał, iż poprzez chemiczną manipulację cząsteczki, można wytworzyć związki podobne do retinolu [4]. W połowie lat 80. XX w. kwas retinowy okazał się skuteczny przy leczeniu fotostarzenia. Jego skuteczność warunkuje zapobieganie degradacji podścieliska tkankowego poprzez blokowanie aktywności kolagenaz. Miejscowe stosowanie kwasu retinowego powoduje zwiększoną syntezę kolagenu skórnoego. Powoduje jednak podrażnienia skóry, pieczenie, łuszczenie i stany zapalenia skóry, co ogranicza jego tolerancję [5].

We współczesnej kosmologii retinoidy odnalazły szereg zastosowań. W preparatach kosmetycznych witamina A i jej pochodne są wykorzystywane przede wszystkim jako składniki preparatów przeznaczonych do pielęgnacji skóry dojrzałej [6]. Ich zastosowanie można odnaleźć także w zapobieganiu skutków nadmiernych kąpiei słonecznych [7-10]. Ze względu na działanie ograniczające wydzielanie sebum, są wykorzystywane w terapii trądzików, jak również kuracji łuszczycy, czynności, nadmiernej suchości, rogowaceni skóry i w chorobach włosów i paznokci [7, 11]. Rezultatem stosowania retinoidów w kosmologii jest poprawa wyglądu i ogólnej kondycji skóry.

W niniejszej pracy dokonano analizy doniesień naukowych opisujących działania uboczne i negatywny wpływ, ze szczególnym uwzględnieniem izotretynoiny, na stan śluzówek.

Metoda pracy

Dokonano przeglądu publikacji naukowych z lat 1984 – 2018 w bazach PubMed, SCOPUS i zasobów Biblioteki Medycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Wyselekcjonowano prace opisujące biochemiczne i fizjologiczne właściwości izotretynoiny, oraz jej skutków ubocznych manifestujących się na śluzówkach.

Do wyszukania piśmiennictwa użyto następujących słów kluczy i ich kombinacji: izotretynoina (isotretinoin), śluzówka (tunicae mucosae), retinol (retinol), działania niepożądane (side effects), witamina A (vitamin A), retinoidy (retinoids), trądzik (acne).

Do przeglądu zakwalifikowano prace w językach polskim i angielskim. oryginalne i poglądowe związane z przedstawionym tematem.

Wyniki przeglądu

Rodzina retinoidów obejmuje witaminę A (retinol) i jej naturalne pochodne, takie jak retinaldehyd, kwas retinowy i estry retinyłu, jak również związki syntetyczne [12]. Sam retinol jest cząsteczką 20-węglową, składa się z pierścienia cykloheksenylowego, łańcucha bocznego z czterema podwójnymi wiązaniami (wszystkie w konfiguracji trans, stąd częsta w literaturze anglojęzycznej nazwa: all-trans-retinol) i grupy alkoholowej. Jej utlenianie powoduje powstanie aldehydu (aldehydu all-trans lub retinalu), następnie kwas karboksylowy: RA, kwasu all-trans-retinowego (AT-RA) lub tretinoiny [13].

Witamina A nie jest wytwarzana endogennie i musi być dostarczana z zewnątrz. Naturalnie występuje w postaci estrów retinyłu i beta-karotenu. Estry retinyłu są hydrolizowane do retinolu w świetle jelita. W jego nabłonku retinol z powrotem ulega estryfikacji i zostaje wbudowany do chylomikronów. W takiej postaci opuszcza nabłonek je-

lita i systemem limfatycznym podlega procesom dystrybucji. Następnie, dzięki obecności lipazy proteinowej estry z tzw. resztkowych chylomikronów są uwalniane i wychwytywane przez hepatocyty. W wątrobie, za sprawą hydrolaz estrów retinylu, ponownie są przekształcane do retinolu, który przedostaje się do komórek gwieździstych w wątrobie, gdzie ulega kolejnej estryfikacji stanowiąc frakcję zapasową uwalnianą w stanach zapotrzebowania [13,14]. W osoczu retinol wiąże się z białkami: RBP (plasma-retinol binding protein, pRBP) i transtyretyną (TTR). Jest metabolizowany do: estrów retinylu, kwasu all-trans-retinowego, 14-hydroksy-4, 14-retinolu all-trans 3,4-didehydroretinolu i jego estrów) [13, 14]. Metabolizm retinolu przed-

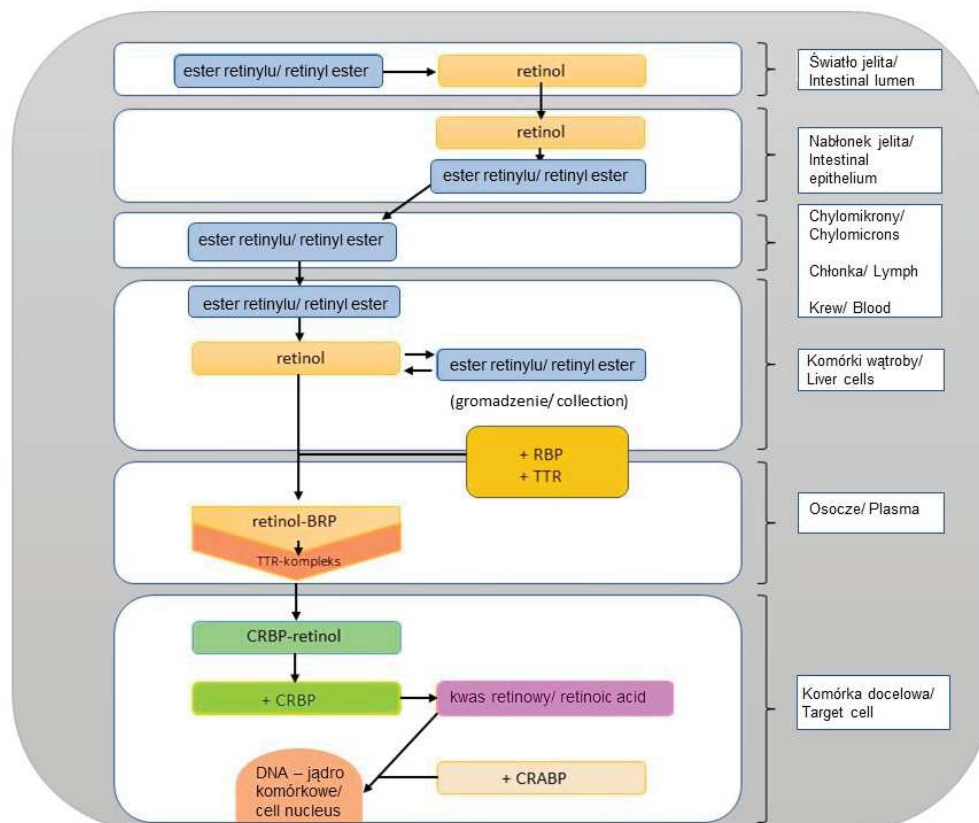
stawiono na rysunku nr 1.

Budowa i właściwości fizykochemiczne retinoidów

Ze względu na budowę i właściwości wyróżnia się 3 generacje retinoidów: 1 generacja o strukturze niearomatycznej (tretynoina, izotretynoina, alitretynoina); 2 generacja czyli związki monoaromatyczne (acytretyna), a poliaromatyczne cząsteczki zaliczono do retinoidów 3 generacji (adapalen, tazaroten i beksaroten) [13].

Receptory retinoidowe i procesy regulacyjne zachodzące na poziomie komórkowym

Ze względu na lipofilowy charakter retinolu i hydrofilność płynów ustrojowych, do transportu

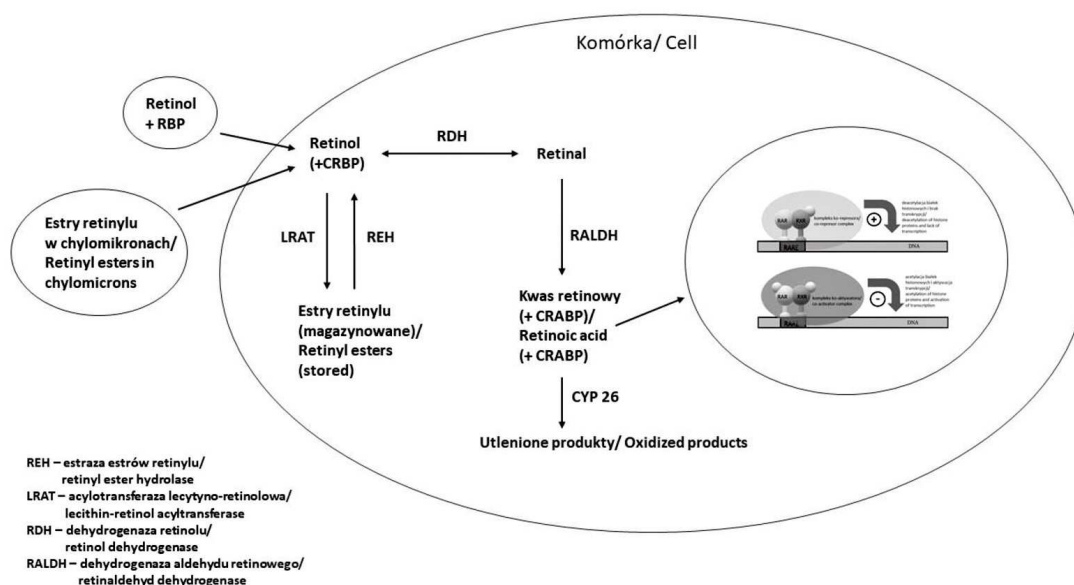


Rysunek 1. Metabolizm retinolu (na podstawie [13,14])

konieczna jest integracja z odpowiednimi białkami nośnikowymi. Wyróżnia się związki przejawiające duże powinowactwo do kwasu retinowego (Cellular retinoic acid - binding protein - CRABP) oraz do retinolu (Cytosolic Retinol Binding Protein - CRBP). W obu grupach wyróżnia się dwa podtypy: CRBP I, II oraz CRABP I, II. (przy czym w skórze dominuje izoforma CRABP II). Kompleks retinoidu z białkiem CRBP jest substratem do dalszych reakcji wewnątrzkomórkowych.

dziną receptorów jądrowych: receptorami retinoidowymi X (Retinoid X Receptor - RXR), tworząc heterodimery [13].

Zarówno RAR, jak i RXR są obecne w skórze, zapewniając prawidłowy przebieg procesu regeneracji. Podtyp RAR- γ stanowi prawie 90% RAR w ludzkim naskórku, podczas gdy podtyp RXR- α prawie 90% ilości RXR. Dlatego w większości przypadków normalna ludzka skóra jest regulowana przez sparowane heterodimery złożone z



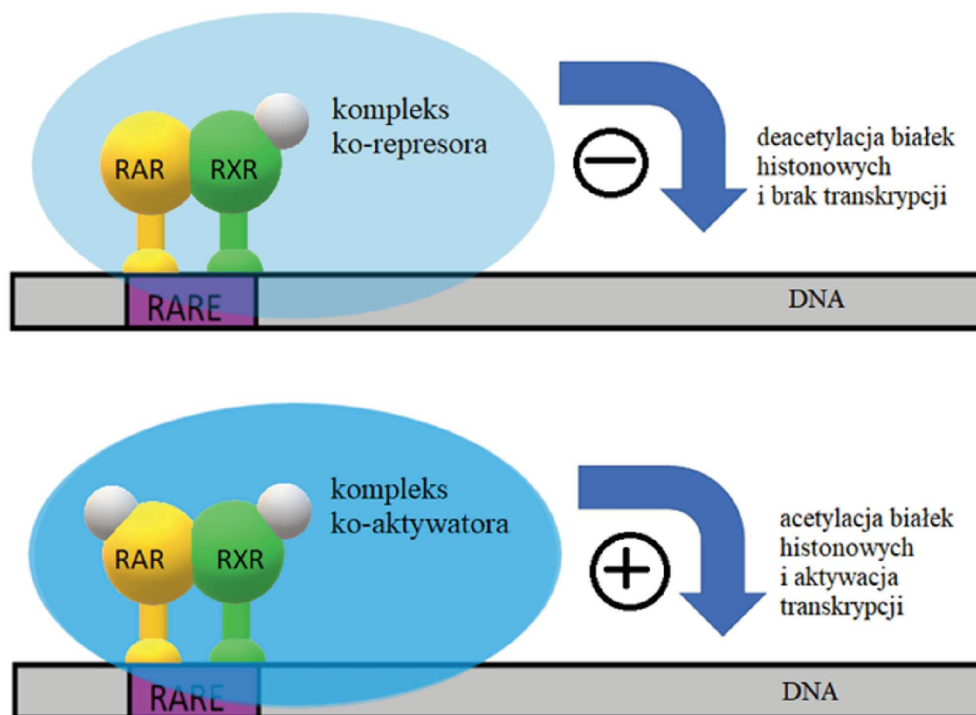
Rysunek 2. Metabolizm witaminy A w komórkach (na podstawie [13,15,23])

Białka wiążące kwas retinowy odpowiadają za jego transport do jądra, gdzie po przyłączeniu do jądrowych receptorów retinoidy manifestują swoje działanie [15].

Receptory retinoidowe należą do dwóch rodzin, z których każda jest kodowana przez trzy geny. Pierwsza, rodzina jądrowych receptorów kwasu retinowego: RAR (retinoic acid receptor) składa się z trzech izoform: RAR- α , RAR- β , RAR- γ (przy czym w ludzkim naskórku podtyp RAR- β nie występuje). RAR mają odrębne obszary wiążące DNA i retinoidy i działają zarówno w parach homodimerycznych, jak i heterodimerycznych [13]. W ludzkiej skórze RAR kooperują z drugą ro-

RAR- γ i RXR- α . Kompleks heterodimeryczny scala się ze swoistymi fragmentami DNA - elementami odpowiedzi kwasu retinowego (acid response elements - RARE) w obszarze promotora genów, które są regulowane przez dany retinoid, regulując tym samym aktywność transkrypcyjną tego genu.

Heterodimer wymaga tylko retinoidu specyficznego dla RAR - tretynoiny, izotretynoiny lub tazarotenu do wiązania RARE i manifestacji aktywności transkrypcyjnej. Gdy ligand jednego receptora tworzącego heterodimer jest nieobecny, scalony jest z nim jądrowy ko-represor, który poprzez zahamowanie acetylacji histonów powoduje blokadę przeistoczenia się euchromatyny do he-



Rysunek 3. Mechanizm działania retinoidów w jądrze komórkowym (na podstawie [13,15,23])

terochromatyny i uniemożliwia transkrypcję. Natomiast w obecności liganda następuje odłączenie ko-represora i przyłączenie kompleksu białkowego, zawierającego m.in. acetylotransferazę białek histonowych, co daje początek procesowi acetylacji i możliwa jest transkrypcja genów [3,16-23].

Retinoidy mają zdolność do modyfikowania programów różnicowania komórkowego, co w obrębie skóry, błon śluzowych i przydatków może być obserwowane jako [3, 16-23]:

- pogrubienie naskórka poprzez zapoczątkowywanie wzrostu proliferacji keratynocytów,
- zagęszczenie warstwy rogowej,
- biosyntezy i odkładania glikozoaminoglikanów .

Tretinoina

Tretynoina jest stosowana w dermatologii od lat 60. XX wieku, jednak jej efektywność w kuracji przeciwstarzeniowej została odkryta nie wcześniej niż w latach 80. Możliwości tretynoiny w leczeniu fotostarzenia po raz pierwszy zademonstrowano w 1984 r. Zewnętrzna aplikacja na obszary skóry myszy przez 10 tygodni zaowocowała znaczącą poprawą jakości włókien kolagenowych w warstwie brodawkowatej i niwelowaniem zmarszczek [24].

W 1996 r. odnotowano, że zastosowanie 0,1% kremu tretinoinowego na skórę napromieniowaną promieniami UV skutkuje całkowitą blokadą syntezy kolagenazy śródmiąższowej i żelatynaz, co zapobiega degradacji kolagenu i innych białek strukturalnych. Ponadto, krem tretinoinowy blokował indukowaną przez promienie UV aktywację jądrowych czynników transkrypcyjnych [25].

W 1986 r. przeprowadzono badanie kliniczne, w celu potwierdzenia skuteczności tretynoiny 0,05% stosowanej na skórze twarzy i przedramienia przez okres 3-12 miesięcy. W badaniu histologicznym odnotowano odkładanie się włókien retiku-

linowych i wytworzenie nowego kolagenu skórnego typu I i III, któremu w skórze brodawkowatej towarzyszyła angiogeneza. Zano- towano również zastąpienie atroficznego naskórka przez rozrost, eliminację dysplazji i atypii, zniwelowanie rogowacenia słonecz- nego, równomierne rozproszenie granulek melaniny. Badania fizjo- logiczne wykazały: zwiększony przepływ krwi i klirens śluzowo- rzęskowy, zwiększoną transepidermalną utratę wody i większą przepuszczalność i reaktywność skóry [26].

Obecnie FDA (Amerykańską Agencję ds. Żyw- ności i Leków, Food and Drug Administration) informuje, że dopuszczalne jest stosowanie miejscowej tretynoiny od 12 roku życia. Sto- suje się ją jako kurację przeciwtrądzikową za- równo u młodzieży jak i u dorosłych a dodatkowym atutem jest niwelowanie fotosta- rzenia (zmniejszenie drobnych i głębokich zmarszczek, rozjaśnienie i pogrubienie skóry). Preparat należy stosować na noc, na oczysz- czoną skórę, przy czym wskazane jest odcze- kanie około 15-20 minut aby skóra zdążyła wytworzyć ochronną warstwę lipidową, co ograniczy powstawanie podrażnień. Produkt należy wprowadzać stopniowo aby nie do- prowadzić do bolesnego uwrażliwienia skóry.

Izotretynoina

Izotretinoina czyli kwas 13-cis retinowy jest syntetycznym stereoizomerem kwasu all- trans retinowego, wykazującym mniejszą to- ksyczność od tretinoiny. Zmniejsza wielkość i aktywność gruczołów łojowych, ogranicza produkcję sebum. Pobudza również odnowę komórek naskórka, zmniejsza rogowacenie oraz ogranicza stan zapalny skóry [7].

Nowsze badania wskazują, że miejscowa apli- kacja izotretynoiny powoduje zależne od dawki niwelowanie zmarszczek wraz z jedno- czesnym pobudzeniem powstawania pra- widłowych tkanek łącznych w skórze podda- nej ekspozycji na promieniowanie UVB u bezwłosych myszy [27]. Badania w tym kie-

runku prowadzono także w różnych modelach kli- nicznych. W 1990 roku oceniono potencjał miej- scowego kremu z izotretynoiną (0,1%) w randomizowanym i kontrolowanym placebo ba- daniu trwającym 6 miesięcy. Pacjenci poddani le- czeniu wykazali istotną poprawę objawów fotostarzenia, takich jak drobne zmarszczki i za- burzona pigmentacja [27]. W roku 1992, w dwóch oddzielnych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych oceniono efektywność izotretynoiny w leczeniu pacjentów posiadających łagodne lub umiarkowane fotouszkodzenie. W obu przez 12 tygodni stosowano 0,05% krem, a następnie przez kolejne 24 tygodnie podawano krem 0,1%. Oba ba- dania doprowadziły do znaczącej poprawy ogólnego wyglądu skóry, drobnych zmarszczek, pigmentacji, tekstury fotostarzonej skóry bez po- wodowania znaczącego podrażnienia [28, 29]. W 2000 r. Maddin i in. przeprowadził badanie z użyciem 0,1% kremu z izotretynoiną u 800 pacjen- tów z umiarkowanym do ciężkiego fotouszkodze- niem. Po 36 tygodniach codziennego leczenia, grupa badana wykazała istotną poprawę ($p < 0,01$) w ogólnym wyglądzie skóry, zmarszczek, tekstu- rze i przebarwieniu. Badania histologiczne wykazały znaczny wzrost grubości naskórka, nie zaobser- wowano zmian w innych parametrach histolo- gicznych (elastyczność, grubość skóry właściwej, zawartości melaniny w naskórku, liczba fibroblas- tów i dysplazji melanocytów, atypia keratynocy- tów). Większość pacjentów doświadczyła jedynie łagodnego podra- żnienia (5-10% zgłaszało silne podrażnienia, szczególnie na skórze twarzy). Au- torzy wskazali, że poziom izotretynoiny w osoczu nie wykazywał stałego wzrostu jej stężenia w cza- sie 36 tygodni, co wskazuje na brak akumulacji leku [30]. W 1994 r. Alirezai i wsp. przeprowadzili podobną próbę dla 0,1% kremu z izotretynoiny stosowana dwa razy dziennie przez 24 tygodnie. Zauważono istotne zmniejszenie rogowacenia słonecznego i zmian przedrakowych na twarzy, jednak nie odnotowano wpływu leku na rogowa- cenie słoneczne na skórze głowy lub kończynach górnych. Zano- towano łagodne lub umiarkowane reakcje podrażnieniowe [31].

Doustna forma leczenia izotretynoiną została po

raz pierwszy zatwierdzona jako forma leczenia ciężkiego trądziku przez FDA w 1982 r. Do tej pory skuteczność izotretynoiny nie została zastąpiona żadnym innym leczeniem i ponad 40 lat później wciąż pozostaje najbardziej skuteczną klinicznie terapią przeciwtrądzikową, powodującą długotrwałą remisję i / lub znaczącą poprawę u wielu pacjentów [32]. Izotretinoina jest jedynym lekiem, który wpływa jednocześnie na wszystkie czynniki etiologiczne patogenezy trądziku i ich remisję [34].

W 2000 r. przeprowadzono badanie w celu oceny skuteczności klinicznej doustnej izotretynoiny jako czynnika opóźniającego objawy starzenia się skóry. Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy, z których jedna otrzymała doustnie izotretynoinę w dawce 10-20 mg trzy razy w tygodniu przez 2 miesiące, podczas gdy druga grupa otrzymała jedynie zabiegi odmładzające na twarz. W rezultacie, grupa leczona izotretynołą wykazała statystycznie lepsze wyniki (zmarszczki, grubość skóry, ton, elastyczność i przebarwienia skóry) [33].

Retinol

Alkoholowa forma witaminy A (all-trans retinol) należą do grupy retinoidów naturalnych, był stosowany w produktach kosmetycznych od 1984 r. W 1995 r., gdy Kang i wsp. wykazali, że zewnętrzne stosowanie all-trans-retinolu na skórę człowieka pogrubia naskórek i zwiększa ekspresję mRNA i białek CRABP II i CRBP, podobnie jak kwas retinowy. Autorzy zaobserwowali również, że retinol wykazuje minimalne oznaki podrażnienia i rumienia, w przeciwieństwie do bardziej drażniącej tretynoiny [35].

Retinol może być skuteczny w kreowaniu zmian histologicznych skóry tj.: pogrubienie naskórka i proliferacja keratynocytów, nie powodując przy tym większego podrażnienia, czego dowiedziono w 1996 r. [35].

W roku 1999 zarejestrowano, że retinol po-

woduje znacznie mniejszą przeczaskórkową utratę wody, zaczerwienienie i łuszczenie w porównaniu do kwasu retinowego. Zaobserwowano równocześnie, że jest 20 razy słabszy niż tretynoina i wymaga dalszej przemiany do kwasu retinowego, aby dorównać jej działaniu [35].

Varani i wsp. w roku 2000 zbadali działanie 1% retinolu stosowanego miejscowo u 53 osób w wieku 80 lat i więcej. Po 7 dniach zanotowano zmniejszenie ekspresji metaloproteiny macierzy, kolagenazy i żelatynazy, przy jednoczesnym wzroście liczby fibroblastów i pobudzeniu syntezy kolagenu. Skłania to do wniosków, iż retinol jest skuteczny w niwelowaniu oznak starzenia się skóry [35].

Skutki uboczne leczenia izotretynołą manifestujące się na śluzówkach

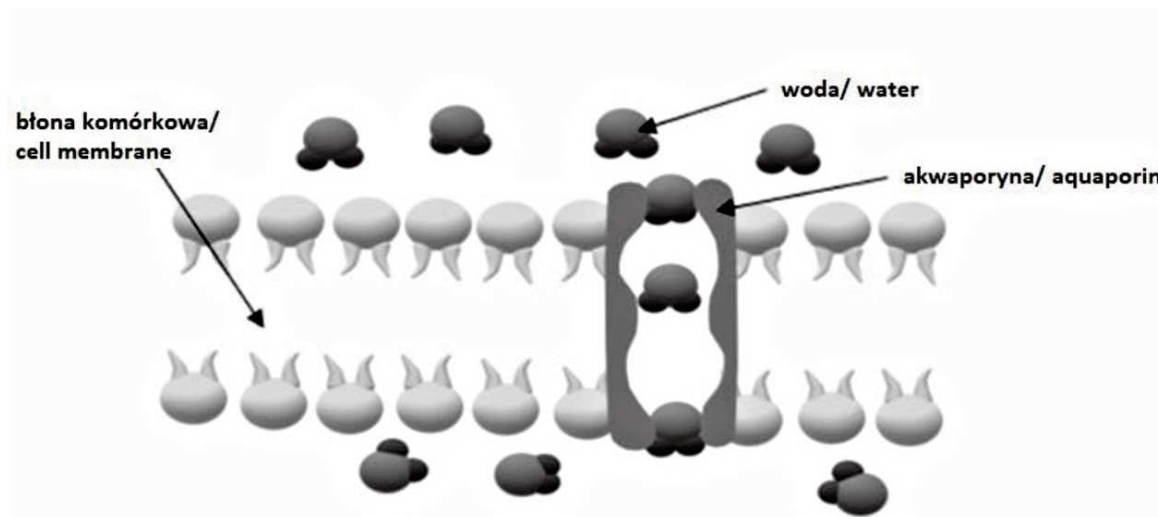
Wskazuje się, że apoptoza może tłumaczyć mechanizm działań niepożądanych izotretynoiny. Działania te są zależne od dawki. Keratynocyty naskórka, w odróżnieniu od innych typów komórek, przechodzą unikalną formę końcowego różnicowania się i apoptoza w tym przypadku przejawia się jako rogowacenie. Sebocyty umiarkują również w procesie wydzielania holokrynego, jednak jest to mniej zrozumiany proces zaprogramowanej śmierci komórki [36].

Wiele genów odpowiedzialnych za cykl komórki i apoptozę jest regulowanych przez AT-RA. Geny indukowane w keratynocytach naskórka przez to kaspazy, enzymy, które po aktywacji przez sygnały apoptozy degradują białka komórkowe. Istotny jest też fakt, iż AT-RA indukuje TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand – związany z TNF ligand indukujący apoptozę), który w keratynocytach aktywuje szlaki metaboliczne zarówno w kierunku apoptozy jak i różnicowania [36].

Leczenie izotretynołą doprowadza do aktywacji apoptozy przez TRAIL i zaburzenia równowagi homeostatycznej między wzrostem komórek naskórka, a ich śmiercią, co osłabia funkcję bariery naskórkowej [36].

Kolejnym mechanizmem uwikłanym w powstawanie efektów niepożądanych pochodnych kwasu retinowego może być ich działanie na akwaporyny (AQP), białka ułożone w błonie komórkowej, które tworzą kanały biorące udział w transporcie wody (rysunek 4). Istotną rolę w przywracaniu funkcji bariery skórnej odgrywa AQP3. Wysoka przepuszczalność tej akwaporyny pozwala na

w trakcie leczenia izotretynoiną klirens jest zaburzony [38]. Wydzielina gruczołów łojowych nawilża kanał nosowy i determinuje cechy fizyczne śluzu, który ułożony jest na wierzchu rzęsek błony śluzowej. Izotretynoina hamując wydzielanie łoju doprowadza do tworzenia się ze śluzu strupów, które mogą powodować niedrożność nosa. Suchość śluzówki i powstające strupy uszkodzają nosową błonę śluzową, co



Rysunek 4. Akwaporyna w błonie komórkowej

przenoszenie nie tylko wody, ale także endogennej gliceryny i trójglicerydów z gruczołów łojowych do naskórka. Stwierdzono, że stymulacja RA może zwiększać ilość AQP3. Zwiększona ekspresja uszkodza barierę skórną, pozostawia komórkę w stanie wysokiej przepuszczalności, co skutkuje suchością skóry [37].

Dolegliwości w obrębie nosa

Doustna terapia izotretynoiną powoduje uczucie suchości i niedrożności nosa, krwawienia oraz powstawanie strupów. Lek zmniejsza proliferację, różnicowanie i aktywność gruczołów łojowych poprzez zatrzymanie ich podziałów komórkowych [38,39].

Klirens śluzówkowy definiuje się jako oczyszczanie górnych i dolnych dróg oddechowych za pomocą śluzu nosa i rzęsek. Gwarantuje usuwanie ciał obcych, patogenów oraz toksyn z kanału nosowego. Badania potwierdzają, że

prawdopodobnie jest przyczyną krwawień [38, 39].

Sposobem niwelowania suchości błony śluzowej nosa jest stosowanie aerozolu zawierającego czysty olej sezamowy o jakości farmaceutycznej. Olej ten zawiera wysokie stężenie tokoferolu, działa antyoksydacyjnie, zapobiega uszkodzeniom tkanek i regeneruje je [40].

Suchość oka

Najczęstszymi zarejestrowanymi zdarzeniami niepożądanymi przy leczeniu doustnym izotretynoiną w obrębie spojówek są: jęczmień, gradówka, zapalenie powiek, ból i suchość oczu oraz ostre zapalenie spojówek [41]. Lambert i Smith jako pierwsi przedstawili dowody na to, że ogólnoustrojowe leczenie izotretynoiną determinuje strukturę i zmniejszenie gruczołu Meiboma (gruczoł łojowy obecny wewnątrz tarczki powieki) [42]. Gruczoł ten wydziela lipidy do filmu

łzowego tworząc powierzchnią warstwę lipidową oka. Upośledzenie jego funkcji jest stanem patologicznym i przyczynia się do hiposekrecji lipidów meibomijnych, co skutkuje zanikaniem filmu łzowego, wysuszeniem i podrażnieniem spojówki [41]. Taka zmiana warunków fizjologicznych spojówki jest przyczyną zapalenia powiek, spojówek oraz nietolerancji szkieł kontaktowych.

Podczas kuracji retinoidowej zmienia się flora bakteryjna spojówek. W badaniach Barisani i in. wykazano znaczny wzrost kolonizacji *Staphylococcus aureus* (z 7,3% do ponad 60% w czasie leczenia), co często prowadzi do bakteryjnego zapalenia spojówek. Te same badania wskazują, że wszystkie oczne komplikacje ukazują się w pierwszych 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia i ustępują całkowicie po odstawieniu izotretynoiny [43].

Wystąpienie problemów okulistycznych lub ich nasilenie może wymagać odstawienia leku. Wizyta kontrolna powinna odbyć się 4 miesiące od rozpoczęcia leczenia. W trakcie kuracji zaleca się przepisywanie sztucznych łez jako podstawowego środka zapobiegawczego [41].

Zapalenie czerwieni wargowej

Najczęstszym problemem kosmetycznym w trakcie terapii izotretinoiną są objawy uboczne ze strony skóry i śluzówek. Piśmiennictwo sugeruje, że u 98% chorych występuje zapalenie czerwieni wargowej o różnym stopniu nasilenia [44,45].

Wargi są wyspecjalizowanym narządem, na którym występuje przejście od skóry do błony śluzowej jamy ustnej. Składają się z trzech anatomicznych części: dwie zewnętrzne tzw. „suche”, wysoko unaczynione, pozbawione gruczołów potowych i włosów, natomiast posiadające gruczoły łojowe (plamki Fordyce’a). Plamki Fordyce’a są ektopowymi (występującymi w innym miejscu niż fizjologiczne)

gruczołami łojowymi produkującymi obojętne lipidy, które w przeciwieństwie do gruczołów łojowych skóry, nie są związane z mieszkami włosowymi i najczęściej występują pod nabłonkiem policzka oraz swobodną krawędzią wargi. Wewnętrzna, „wilgotna” część wargi to błona śluzowa wargowa. Cała powierzchnia śluzówki jest pokryta nabłonkiem płaskim wielowarstwowym, pozbawionym naczyń krwionośnych i półprzepuszczalną tkanką ektodermalną, która zmienia grubość i rogowacenie powierzchniowe w zależności od położenia w jamie ustnej i wymagań funkcjonalnych tego miejsca. Pod nabłonkiem znajduje się blaszka właściwa (lamina propria), która razem z nim i błoną podstawną tworzy błonę śluzową [45-47]. Komórki nabłonkowe jamy ustnej mają stosunkowo szybki czas turn over-time (14–21 dni). Grubość nabłonka zwiększa się od części zewnętrznej do najbardziej wewnętrznej części śluzówki. W miarę przechodzenia od zewnętrznej strefy wargi do jamy ustnej następuje przejście od nabłonka zrogowaciałego do nieskeratynizowanego. Strefa zewnętrzna, zrogowaciała zapewnia ochronną barierę, która zmienia się regionalnie. Nierzrogowaciałe regiony nabłonka nie wytwarzają warstwy rogowej, jak również granulek lamelarnych (ciałka Odlanda, granulki błono-twórcze). Funkcje przepuszczalnej bariery zewnętrznej części nabłonka jamy ustnej pełnią lipidy, ceramidy, kwasy tłuszczowe i cholesterol. Funkcja bariery jest mniej skuteczna w nabłonku nierogowaciejącym niż w nabłonku rogowaciejącym. Powierzchnowe warstwy nieskeratynizowanego nabłonka błony śluzowej wargowej są bogate w fosfolipidy, jednak nie przyczyniają się one do funkcjonowania bariery. Niekompletne ukształtowanie warstwy rogowej powierzchni warg może być odpowiedzialne za zmniejszoną funkcję obronną i zdolność zatrzymywania wody [45].

Jennifer Ornelas i współpracownicy (2015 r.) prowadząc przekrojowe badanie kliniczne w celu opracowania obiektywnej skali oceny zapalenia warg przy leczeniu izotretinoiną, opracowali skalę izotretynoinowego zapalenia warg (isotre-

Tabela 1. Skala punktowa stosowana do oceny zapalenia warg przy leczeniu izotretynoiną [48]

Kryteria kliniczne/Clinical Criteria	Opisy wyników/Score Descriptions
Rumień/Erythema	0- brak zajęcia/no involvement 1- łagodny rumień/mild erythema 2- umiarkowany rumień/moderate erythema 3- ciężki rumień/severe erythema
Skorupa/Crust	0- brak zajęcia/no involvement 1- łagodna skala/skorupa/mild crust 2- umiarkowana skala/skorupa/moderate crust 3- ciężka skala/skorupa/severe crust
Pęknięcia/Fissure	0- brak pęknięć/no fissure 1- jedno pęknięcie/one fissure 2- dwa-cztery pęknięcia/two to four fissures 3- więcej niż cztery pęknięcia/greater than four fissures
Kąciki ust/Commissures	0- bez zajęcia/no involvement 1- łagodne zajęcie: rumieniowe lub łuszczące się/mild involvement: erythematous or scaly 2- umiarkowane zajęcie: rumieniowate i łuszczące się, liszajowate, łagodne pęknięcia/Moderate involvement: entherythematous and scaly, lichenified, mild fissuring 3- silne zajęcie: bardziej rozległy rumień, skala i lichenifikacja lub każdy z tych z poważnymi pęknięciami/Severe involvement: more extensive erythema, scale, and lichenification or any of those with severe fissuring
Całkowity wynik/Total Score	Zakres od 0 do 12/ Ranges from 0 to 12

tinoin cheilitis grading scale - ICGS), obejmującą cztery cechy: rumień, skorupa, pęknięcia i zapalenie kącików ust [48]

Opracowano również przewodnik z przykładowymi fotografiami różnych klas dla każdej cechy [48]. ICGS jest powtarzalny, stosunkowo prosty w użyciu i może być pomocny w ocenie izotretyninowego zapalenia warg.

Badania potwierdzają, iż istnieją sposoby na to, aby ułatwić pacjentom przebieg leczenia. Wskazuje się między innymi skuteczność sto-

sowania olejów roślinnych, np.: olej z wiesiołka [49]. Obiecująca jest również rola diklofenaku w żelu z kwasem hialuronowym. Potwierdzają to badania, w których każdy z 27 pacjentów stosujących miejscowo diklofenak dwa razy dziennie przez okres od 30 do 180 dni. 12 (44%) osób wykazało całkowitą remisję białawych blaszek i obszarów złuszcających, a 15 (56%) miało częściową remisję obrazu klinicznego zapalenia warg. Leczenie 3% diklofenakiem w żelu 2,5% z kwasem hialuronowym jest nieinwazyjne, niskokosztowe i wykazuje niewiele skutków ubocznych [50]. Ciekawym rozwiązaniem przy

opornym złuszczeniu warg może być terapia laserem ekscymerowym i wąskopasmowym UVB. Badania wykazują, że taka terapia stosowana dwa razy w tygodniu przez okres kilku miesięcy daje znaczną poprawę kliniczną [51].

Dysfunkcje narządów płciowych

Pojawiają się pojedyncze doniesienia, że izotretynoina ma wpływ na funkcjonowanie seksualne, ale częstotliwość tej zmiany nie jest znana [52-55]. Opisano przypadek 25-letniej kobiety, u której wystąpiła dyspareunia i krwawienie z pochwy w trakcie leczenia trądziku guzowatego izotretynoiną doustną. Po 15 dniach leczenia dawką 30 mg dziennie (0,5 mg/kg) u pacjentki pojawiły się krwawienia z pochwy i ból, które zostały zintensyfikowane w trakcie stosunku płciowego. Kobieta zgłosiła również suchość pochwy, zapalenie warg, kserozę i suchość oczu. Badanie ginekologiczne wykazało popękana błonę śluzową pochwy. Poprawa nastąpiła po dwóch tygodniach od odstawienia leku [52].

U 23-letniego mężczyzny leczonego izotretynoiną stwierdzono zapalenie skóry wpływające na zewnętrzny przewód moczowy. Według aktualnej wiedzy w literaturze zostało opisanych niewiele przypadków retinoidalnego zapalenia skóry w błonie śluzowej cewki moczowej. Pacjent po czteromiesięcznej kuracji doustną izotretynoiną (40 mg/kg dziennie) zgłosił ból podczas oddawania moczu oraz swędzenie. Zaobserwowano również rumień, nadżerkę i złuszczenie na czubku penisa. W trakcie badania dermatologicznego zauważono rumień i złuszczenie na wargach ust oraz rumień na policzkach. Badania krwi, moczu oraz wymaz z cewki moczowej były prawidłowe, w związku z czym dokonano rozpoznania retinoidalnego zapalenia skóry wpływającego na zewnętrzny przewód cewki moczowej [53]. Piśmiennictwo sugeruje, że zapalenie cewki moczowej może być spowodowane wysuszającym działaniem izotretynoiny na powierzchniach śluzówki. Zmniejszona spójność nabłonka pozwala bakteriom łatwo

pokonać barierę skórną i przedostać się do tkanek podskórnych.

Niezależna organizacja (RxISK.org) zajmująca się bezpieczeństwem leków (pharmacovigilance), oferuje możliwość informowania o efektach niepożądanych występujących w trakcie i po kuracjach lekowych. Strona gromadzi sprawozdawców za pomocą zestawu ustrukturalizowanych pytań, aby ustalić wiek, płeć, kraj pochodzenia, spożycie leku/leków, historię choroby i inne istotne informacje na temat zdrowia (np. palenie tytoniu, ciąża, używanie alkoholu) wraz z danymi klinicznymi. Baza ta została przeszukana w celu odnalezienia raportów dotyczących dysfunkcji seksualnych związanych z leczeniem izotretynoiną [54]. Mężczyźni zgłaszali: znieczulenie narządów płciowych (36,7%), ból prącia lub jąder (6,1%), drętwienie skóry w obszarze narządów płciowych (2%), obniżenie jakości doznań podczas orgazmu obserwowane jako zmniejszona siła wytrysku [54]. U kobiet notowano nieco inne częstości dysfunkcji: znieczulenie narządów płciowych (60%), suchość/ból pochwy (60%) i drętwienie skóry (20%). Fizjologiczne mechanizmy leżące u podstaw znieczulenia narządów płciowych i trwałe dysfunkcje, nie zostały dostatecznie poznane. Nie jest jasne, czy problem ma charakter neurologiczny czy endokrynologiczny, czy zaburzenie powstaje centralnie czy obwodowo [54].

W modelu zwierzęcym wykazano, że tretynoina może zmniejszać produkcję testosteronu w jądrach szczurów [56].

U pacjentów z trądzikiem pospolitym wykazano, że leczenie izotretynoiną może znacznie obniżyć poziom testosteronu we krwi, co może, prócz zaburzeń erekcji, obniżyć libido i generować ginekomastię [56].

Zaburzenia funkcjonowania narządów płciowych i obniżenia doznań podczas orgazmu, utrata popędu płciowego i rozwój dysfunkcji może generować efekty wtórne, takie jak utrata libido i obniżenie jakości życia. Priorytetem powinno być zwiększenie świadomości tych problemów wśród pacjentów i specjalistów oraz znalezienie sposo-

bów leczenia [54].

Podsumowanie

Izotretynoina jest substancją stosowaną w przypadkach ciężkiego, opornego na leczenie trądziku. Jest to dolegliwość, która dotyka pacjentów w każdym wieku i może znacząco obniżyć jakość życia. Stosowana jest także w dermatologicznych terapiach anti-aging poprzez jej działanie na odnowę komórek naskórka.

Zakres działań niepożądanych generowanych przez retinoidy jest szeroki, dotyczy najczęściej skóry i błon śluzowych. Mechanizm generowania najczęstszych dysfunkcji może dotyczyć kierowania komórek na szlaki apoptozy lub wpływ na ekspresję białek z grupy akwaporyn. Dopuszcza się także inne, jeszcze nie do końca poznane mechanizmy.

Pacjent poddany leczeniu retinoidami, zwłaszcza w formie doustnej powinien być świadomy wpływu na śluzówki, możliwości generowania zaburzeń w obrębie nosa, oka i narządów płciowych. Pojawiające się zgłoszenia dotyczące wpływu na funkcjonowanie seksualne człowieka jest wyraźnym znakiem, że należy podjąć wszelkie środki pozwalające na znalezienie środków lub metod zmniejszających zaburzenia i utrzymanie prawidłowego funkcjonowania w tym zakresie.

Resumo

La senco de beleco estas unu el la plej gravaj homaj bezonoj. La kosmetika kaj farmacia merkato ofertas amplekse kosmetikaĵojn, kosmetikaĵojn por plibonigi la aspekton. Retinoidoj, pro la mekanismo de sia efiko, havas larĝan spektron de aplikoj, sed ankaŭ vastajn kromefikojn.

Isotretinoino ekde 1982 estas konsiderata kiel la plej forta drogo influanta ĉiujn etiologiajn faktorojn de akna patogenezo kaj certigante ilian kompletan resanigon. En ĉi tiu studo, la efiko de retinoidoj sur mukozaj membranoj kun speciala emfazo de izo-

retinoino estas analizita.

La plej oftaj kromefikoj de buŝaplikantaj retinoidoj inkluzivas: seka kaj ruĝa labia diareo, sekigado de la naza mukoza kaj difekto de la protektaj funkcioj de la okulo. Genitalaj misfunkcioj estas nurmalofte raportitaj en la medicina literaturo. Tamen ĉi tiu temo estas neklaraj postulas plian analizon

References

1. Roos T., Jugert F., Merk H., Bickers D.: Retinoid metabolism in the skin. *Pharmacol Rev.* 1998;50(2):315-33
2. Törmä H., Vahlquist A.: Vitamin A esterification in human epidermis: a relation to keratinocyte differentiation. *Invest Dermatol.* 1990;94(1):132-138
3. Boryczka M., Pasker B., Sosada M.: Retinoidy jako substancje czynne produktów leczniczych, kosmetyków i suplementów diety. *Farm Przegl Nauk.* 2019;8:8-16
4. Ramos-e-Silva M., Hexasel D., Rutowitsch M., Zechmeister M.: Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19(4):460-466
5. Kong R., Cui Y., Fisher G., Wang X., Chen Y., Schneider L., Majmudar G.: A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin. *J Cosmet Dermatol* 2016;15(1):49-57, <https://doi.org/10.1111/jocd.12193>
6. Segall A., Moyano M.: Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30:453-458, <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2008.00473.x>
7. Bergler-Czop B., Brzezińska-Wcisło L.: Skórno-śluzówkowe objawy uboczne retinoidów doustnych w terapii trądziku pospolitego. *Post. N Med.* 2012;10:777-786.
8. Góra J.: Witaminy w kosmetykach cz.1. *Biuletyn kosmologiczny* 1998;1:18-21.
9. Sargo O., Antille C., Kaya G., Saurat J.: Retinoids in cosmeceutical. *Dermatol Ther* 2006; 19:289-296, <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00086.x>
10. Burgess C.: Topical vitamins. *J Drug Dermatol* 2008;7:2-6
11. Fernandes D., Davies D.: Witamina A, natu-

ralne przeciwutleniacze i chemeksfoliacja w chirurgii plastycznej, kosmetycznej i odtwórczej. *Pol J of Cosm* 2003;1:44-50

12. Antille C., Tran C., Sorg O., Saurat J.: Penetration and metabolism of topical retinoids in ex vivo organ-cultured full-thickness human skin explants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17(3):124-128, <https://doi.org/10.1159/000077238>

13. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, Ruth P: *Farmakologia I toksykologia*. MedFarm, Wrocław, 2016

14. Stachurska E., Ratajska A.: Retinoidy – ich metabolity, działanie i rola w rozwoju serca. *Postepy Biochemii*. 2011;4:381-391

15. Noy N.: Retinoid-binding proteins: mediators of retinoid action. *Biochem J*. 2000; 348(3):481-495, <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480481>

16. Aström A., Tavakkol A., Pettersson U., Cromie M., Elder J., Voorhees JJ.: Molecular cloning of two human cellular retinoic acid-binding proteins (CRABP). Retinoic acid-induced expression of CRABP-II but not CRABP-I in adult human skin in vivo and in skin fibroblasts in vitro. *J Biol Chem*. 1991;266(26):17662-17666.

17. Giguere V., Ong E., Segui P., Evans RM.: Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature*. 1987;330(6149):624-629, <https://doi.org/10.1038/330624a0>

18. Petkovich M., Brand N., Krust A., Chambon P.: A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature*. 1987;330(6147):444-450, <https://doi.org/10.1038/330444a0>

19. Lamour F., Lardelli P., Apfel CM.: Analysis of the ligand-binding domain of human retinoic acid receptor alpha by site-directed mutagenesis. *Mol Cell Biol*. 1996;16(10):5386-92, <https://doi.org/10.1128/mcb.16.10.5386>

20. Fisher G., Talwar H., Xiao J., Datta S., Reddy A., Gaub M. i wsp.: Immunological identification and functional quantitation of retinoic acid and retinoid X receptor proteins in human skin. *J Biol Chem*. 1994;269(32): 20629-20635

21. Xiao J., Durand B., Chambon P., Voorhees JJ.: Endogenous retinoic acid receptor (RAR)-retinoid X receptor (RXR) heterodimers are the major functional forms regulating retinoid-responsive elements in adult human keratinocytes. Binding of ligands to RAR only is sufficient for RAR-RXR heterodimers to confer ligand-dependent activation of hRAR beta 2/RARE (DR5). *J Biol Chem*. 1995;270(7):3001-3011, <https://doi.org/10.1074/jbc.270.7.3001>

22. Griffiths C., Finkel L., Tranfaglia M., Hamilton T., Voorhees JJ.: An in vivo experimental model for effects of topical retinoic acid in human skin. *Br J Dermatol*. 1993; 129(4):389-94, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1993.tb03163.x>

23. Marona H., Gunia A., Pękala A.: Retinoidy – rola w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farm Pol*, 2010;66 (3):187-192

24. Kligman L., Duo C., Kligman AM.: Topical retinoic acid enhances the repair of ultraviolet damaged dermal connective tissue. *Connect Tissue Res*. 1984;12(2):139-504.

25. Fisher G., Datta S., Talwar H., Wang Z., Varani J., Kang S., Voorhees JJ.: Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism *Nature*. 1996; 379(6563):335-9, <https://doi.org/10.1038/379335a0>

26. Kligman A., Grove G., Hirose R., Leyden JJ.: Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15(4 Pt 2):836-859, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70242-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70242-9)

27. Cunningham W.: Topical isotretinoin and photodamage. *Dermatologica*. 1990;181:350-351

28. Armstrong R., Lesiewicz J., Harvey G., Lee L., Spoehr K., Zultak M.: Clinical panel assessment of photodamaged skin treated with isotretinoin using photographs. *Arch Dermatol*. 1992;128 (3):352-356

29. Sendagorta E., Lesiewicz J., Armstrong RB.: Topical isotretinoin for photodamaged skin. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27(6 Pt 2):S15-18, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)80254-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)80254-x)

30. Maddin S., Lauharanta J., Agache P., Burrows L., Zultak M., Bulger L.: Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(1 Pt

- 1):56-63, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(00\)90009-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(00)90009-4)
31. Alirezai M., Dupuy P., Amblard P., Kalis B., Souteyrand P., Frappaz A. i wsp.: Clinical evaluation of topical isotretinoin in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(3): 447-451, [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70054-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70054-0)
32. Layton A.: The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3):162-169
33. Hernandez-Perez E., Khawaja H., Alvarez T.: Oral isotretinoin as part of the treatment of cutaneous aging. *Dermatol Surg.* 2000;26(7): 649-652
34. Leyden J., Del Rosso J., Baum E.: The Use of Isotretinoin in the Treatment of Acne Vulgaris Clinical Considerations and Future Directions. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014; 7(2 Suppl):S3-S21
35. Mukherjee S., Date A., Patravale V., Korting H., Roeder A., Weindl G.: Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1(4):327-348
36. Melnik B.: Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(2): 173-181, <https://doi.org/10.2340/00015555-2535>
37. Xing, F., Liao, W., Jiang, P., Xu, W., Jin, X.: Effect of retinoic acid on aquaporin 3 expression in keratinocytes. *Genet Mole Res.* 2016;15(1):15016951, <https://doi.org/10.4238/gmr.15016951>.
38. Yureli A., Gokgoz M., Karakoc O., Tasli H.: Effects of oral isotretinoin therapy on the nasal cavities. *Efeitos nasais da terapia com isotretinoína oral.* *Braz J Otorhinolaryngol* 2018, <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.10.004>
39. Beule A.: Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2010;9, <https://doi.org/10.3205/cto000071>
40. Johnsen J., Bratt B., Michel-Barron O., Glennow C., Petruson B.: Pure Sesame Oil vs Isotonic Sodium Chloride Solution as Treatment for Dry Nasal Mucosa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(11):1353-1356
41. Neudorfer M., Goldshtein I., Shamai-Lubovitz O., Chodick G., Dadon Y., Shalev V.: Ocular Adverse Effects of Systemic Treatment With Isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148(7):803-808, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.352>
42. Lambert R., Smith RE.: Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988;29(10):1559-1564
43. Neudorfer M., Goldshtein I., Shamai-Lubovitz O., Chodick G., Dadon Y., Shalev V.: Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 2012;148(7): 803-808, <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.352>
44. Balighi K., Daneshpazhooh M., Lajevardi V., Talebi S., Azizpour A.: Cheilitis in acne vulgaris patients with no previous use of systemic retinoid products. *Australas J Dermatol.* 2017;58(3): 211-213, <https://doi.org/10.1111/ajd.12476>
45. Madke B., Shah H., Singh A., Khoja M., Kabra P.: Oral retinoid-induced cheilitis. *Indian J Drugs Dermatol* 2016;2:50-53, <https://doi.org/10.4103/2455-3972.184104>
46. Olivier JH.: Fordyce granules on the prolabial and oral mucous membranes of a selected population. *SADJ.* 2006;61(2):072-074, <https://doi.org/10.12691/oral-2-2-5>
47. Wang S., Tang Y., Pang X., Zheng M., Tang Y., Liang XH.: The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sci.* 2019;227:129-136, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.029>
48. Ornelas J., Rosamilia L., Larsen L., Foolad N., Wang Q., Li CS i wsp.: Objective assessment of isotretinoin-associated cheilitis: Isotretinoin Cheilitis Grading Scale. *J Dermatolog Treat* 2016;27:153-5, <https://doi.org/10.3109/09546634.2015.1086477>
49. Park K., Ko E., Kim I., Li K., Kim B., Seo S., Kim M., Hong C.: The effect of evening primrose oil for the prevention of xerotic cheilitis in acne patients being treated with isotretinoin: a pilot study. *Ann Dermatol.* 2014;26(6):706-712, <https://doi.org/10.5021/ad.2014.26.6.706>
50. Lima Gda S., Silva G., Gomes A., de Araújo L., Salum FG.: Diclofenac in hyaluronic acid gel: an

- alternative treatment for actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(5):533-537, [https://doi.org/ 10.1590/S1678-77572010000500018](https://doi.org/10.1590/S1678-77572010000500018)
51. Bhatia B., Bahr B., Murase J.: Excimer laser therapy and narrowband ultraviolet B therapy for exfoliative cheilitis. *Int J Womens Dermatol.* 2015;1(2):95-98, [https://doi.org/10.1016/ j.ijwd.2015.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.01.006)
52. Topal I.: Dyspareunia and Vaginal Bleeding Associated with Isotretinoin: A Rare Complication. *J Sex Med.* 2013;10(10):2604, <https://doi.org/10.1111/jsm.12259>
53. Alli N., Yorulmaz A.: An unusual side effect of isotretinoin: retinoid dermatitis affecting external urethral. *Cutan Ocul Toxicol.* 2015;34(2):176-177, <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.918140>
54. Healy D., Le Noury J., Mangin D.: Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med.* 2018; 29(3-4): 125-134, <https://doi.org/10.3233/JRS-180744>
55. Hogan C., Le Noury J., Healy D., Mangin D.: One hundred and twenty cases of enduring sexual dysfunction following treatment. *Int J Risk Saf Med.* 2014;26(2):109-116, [https://doi.org/ 10.3233/JRS-140617](https://doi.org/10.3233/JRS-140617)
56. Ustun I., Rifaioglu E., Sen B., Inam M., Gokce C.: Gynecomastia: a rare complication of isotretinoin? *Cutan Ocul Toxicol.* 2013;32(1):93-94, <https://doi.org/10.3109/15569527.2012.705406>