



Mutlu Çayırılı,
Gürol Açıköz*

Vitamin E ve Deri

Vitamin E and Skin

Özet

Klinik ve deneysel dermatolojide çok uzun süredir kullanılan Vitamin E en iyi bilinen antioksidanlardan biridir. Vitamin E ve türevleri fotoyaşlanma belirtilerini azaltmak amacıyla kozmetik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte çok sayıda olgu raporu yayınlansa da vitamin E'nin dermatolojik hastalıklardaki etkinliğini ortaya koyan kontrollü klinik çalışma sayısı sınırlıdır. Bu makalede vitamin E'nin dermatolojide temel etki mekanizmalarını ve güncel klinik uygulamalarını gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Dermatoloji, vitamin E, tokoferol

Abstract

Vitamin E, which has been used for a long time in clinical and experimental dermatology, is one of the most well-known antioxidant. Vitamin E and its derivatives have been widely used in cosmetic products to reduce the signs of photoaging. However, although a large number of case reports were published, the number of controlled clinical studies comparing the effects of vitamin E in dermatologic disorders is limited. In this article we aimed to review basic mechanisms and current clinical implications of vitamin E in dermatology.

Key words: Dermatology, vitamin E, tocopherol

Ağrı Asker Hastanesi,
Dermatoloji Servisi,
Ağrı, Türkiye

*Gülhane Askeri Tıp
Akademisi, Dermatoloji
Anabilim, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mutlu Çayırılı
Ağrı Asker Hastanesi,
Dermatoloji Servisi,
Ağrı, Türkiye

Gsm: +90 537 620 76 79

E-posta: mutlu78tr@yahoo.com

Geliş Tarihi/Submitted: 01.09.2012

Kabul Tarihi/Accepted: 19.11.2012

Giriş

E vitamini 50 yıldan daha uzunca bir süredir deneysel ve klinik dermatolojide kullanılmaktadır. Bu süre içinde birçok olgu raporu yayınlanmakla birlikte hala E vitamini kullanımı için iyi tanımlanmış klinik endikasyonlar ve dozajı belirleyen kontrollü klinik çalışmalar yoktur (1). Antioksidan ve serbest radikal yakalayıcısı olan vitamin E, hücre membranlarında ve dolaşımdaki lipoproteinlerde bulunup membranları serbest radikallerin hasar verici etkisinden korur (2). Minimum gereksinim 12 mg/gün iken 400 mg/gün üstündeki dozlarda ölüm riskinde artış ileri sürülmüştür (3).

Antioksidanların Genel Özellikleri ve Vitamin E

Vücudumuzu çevreleyen bir organ olarak derimiz ultraviyole radyasyon, ilaçlar ve hava kirlenici ajanları içeren birçok prooksidatif çevresel etkene maruz kalmaktadır.

Oksijen kullanımı sonucunda oluşan bazı reaktif ürünler iyonize radyasyon benzeri toksisiteye neden olabilirler (4). Fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sırasında oluşan ve dengelenmemiş elektronu bulunan bu atom ya da moleküller serbest radikal olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikaller kendilerini nötralize etmek için diğer maddelerden elektron alırlar. Küçük boyutları ve yüksek enerjileriyle hücrel makromolekülleri okside edebilirler. Çok sayıda hücrel komponentin kontrolsüz oksidasyonu söz konusu olursa, bu durum oksidatif stres olarak adlandırılır (2). Oksidatif stres lipid peroksidasyonuna, protein oksidasyonuna, DNA mutasyon ve kırıklarına, sitotoksik etkilere ve sinyal iletilerinde bozulmaya neden olabilir. Oksidatif stresörlerden korunmak ve serbest radikaller ile antioksidan sistem arasındaki dengeyi sağlamak için derimiz birçok katmana özel antioksidan sistemler ile donatılmıştır (1). Antioksidanlar hücrelere

saldırımadan serbest radikalleri stabilize ve deaktive etme yeteneğine sahip olan moleküllerdir. Düşük molekül ağırlıklı olan antioksidanlar okside olarak başka bir substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktirir veya önlerler. Antioksidanların bir kısmı endojen (lipoik asit, glutatyon, koenzim Q 10 gibi) iken vitamin E diyetle alınan lipofilik bir antioksidandır (5).

Kutanöz vitamin E düzeyleri oral alıma ya da topikal uygulamaya bağlı değişiklikler göstermektedir. Vitamin E'nin ana kaynakları taze sebzeler, sebze yağları, hububat ürünleri ile kabuklu yiyeceklerdir (1).

Doğada vitamin E aktivitesi gösteren 8 madde bulunmaktadır (6). (Alfa, beta, gama ve delta tokoferol ile alfa, beta, gama ve delta tokotrienol). Diğer dokularda olduğu gibi alfa-tokoferol insan derisinde baskın olan vitamin E homologudur (7). Alfa-tokoferol kimyasal olarak dayanıksız bir yapıya sahiptir; bu nedenle aktif hidroksil grubu esterleştirilerek (asetat, suksinat, linoleat, nikotinat) korunur. En yüksek alfa-tokoferol oranları stratum korneumun alt tabakasında tespit edilmişken en az oranlarda ise üst tabakalarda bulunmaktadır. Alfa-tokoferol/gama tokoferol oranı stratum korneum alt kısmında yaklaşık 10/1 iken üst bölümünde bu oran yaklaşık 3/1'dir. Minimal eritem dozunun altındaki solar ultraviyole maruziyeti sonrasında stratum korneumdaki alfa-tokoferol düzeyinde yaklaşık %50 oranında azalma tespit edilmiştir (7). Bu nedenle stratum korneumdaki alfa-tokoferol düzeyinin azalması derideki foto oksidatif hasarlanmanın çok erken ve sensitif bir bulgusu olarak değerlendirilmektedir (1, 7).

Alfa-tokoferolün epidermise taşınmasının non-spesifik ve pasif bir yolakla mı yoksa hepatositlerde olduğu gibi spesifik bir taşıyıcı protein (alfa-tokoferol transfer protein) aracılığı ile mi olduğu açık değildir (8). Alfa-tokoferol insan vücudunda ve deride baskın olan vitamin E homologu olduğundan diğer vitamin E türevleri ile ilgili olan çalışmalar son derece kısıtlıdır. Ancak son yıllarda tokotrienollerin tokoferollerden daha üstün aktivite gösterdiklerine dair yayınlar mevcuttur (6).

Vitamin E ve Klinik Dermatoloji

Yarım asırı geçen bir süredir devam eden çalışmalara rağmen vitamin E'nin dermatolojik hastalıkların tedavisinde etkinliğini kontrollü çalışmalarla ortaya koyan kesin bilimsel

veriler mevcut değildir. Sınırlı sayıdaki gruplardan ve olgu raporlarından oluşan çalışmalarda sarı tırnak sendromu, pseudoksantoma elastikum, epidermolizis bülloza, subkorneal püstüler dermatoz, kutanöz ülser tedavileri ile kollajen sentezi ve yara iyileşmesinde oral vitamin E replasmanı önerilmiştir (9-12). Son yıllarda vitamin E'nin dermatolojik hastalıkların tedavisinde etkinliğini araştıran ve nispeten daha çok sayıdaki gruplardan oluşan çalışmalar bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sarı tırnak sendromu bulunan 13 hastada oral flukanazol pulse tedavisi ve oral alfa-tokoferol kombinasyonunun etkinliği incelenmiş ve 11 hastada klinik kür sağlanmışken 2 hastada gerileme tespit edilmiştir (13).

Vitamin E'nin yara iyileşmesi üzerine etkinliği konusunda da çalışmalar yapılmıştır. Diyabetik fare modellerinde topikal vitamin E uygulaması ile yara iyileşmesinde anlamlı düzelmeler izlenmiştir (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada keloid ve hipertrofik skar tedavisinde vitamin E içeren bir topikal solüsyonun etkinliği gösterilmiştir (15).

Arıkan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada rekürren aftöz stomatit bulunan hastalarda vitamin E'yi de içeren antioksidanların (vitamin E, glutatyon peroksid ve selenyum) serum düzeylerinde anlamlı azalma tespit etmişlerdir (16).

Deri ülserlerinde sık kullanılan ve retinoik asit ile tokoferolün hibrid bileşiği olan tokoretinat topikal olarak liken ve maküler amiloidozu olan 10 hastada denenmiş ve klinik semptomlarda anlamlı düzelmeler izlenmiştir (17). Tokoretinat ayrıca dirençli DLE bulunan 2 olguda da topikal uygulama ile olumlu sonuç vermiştir (18).

Tsourelis-Nikita ve arkadaşlarının 96 atopik dermatitli hastada, plasebo ile oral vitamin E (400 IE/gün) tedavisini karşılaştırdığı 8 haftalık çift kör randomize çalışmada vitamin E grubunda anlamlı düzeyde remisyon ve serum Ig E seviyesinde %62 azalma tespit etmişlerdir. Alfa-tokoferol alımı ile atopi kliniği ve Ig E arasındaki korelasyon vitamin E'nin atopik dermatitte önemli bir adjuvan olabileceğini düşündürmektedir (19). Okuda ve arkadaşları pediatrik yaş grubundaki 396 denek üzerinde yaptıkları araştırmada atopi şiddeti ve serum alfa-tokoferol düzeyi arasındaki ters ilişkiyi göstermişlerdir (20).

Tablo 1. Vitamin E'nin klinik dermatolojide kullanımı

Hastalık	Çalışma	Olgu Sayısı	Sonuç
Atopik dermatit	Tsourelis-Nikita ve ark. ¹⁹	96	Vitamin E alan grupta klinik remisyon, IgE düzeyinde azalma
	Okuda ve ark. ²⁰	360	Atopi ile serum tokoferol düzeyi arasında ters ilişki
Sarı tırnak sendromu	Baran ve ark. ¹³	13	Oral flukanazol+ vitamin E alan 11 hastada kür
	Al Hawsawi ve ark. ⁹	1	Oral flukanazol+vitamin E ile iyileşme
Hipertrofik skar	Perez ve ark. ¹⁵	30	Plaseboya göre skar dokusunda etkin iyileşme
Vitiligo	Elgoweini ve ark. ²¹	24	Dar-bant UVB+oral vitamin E ile repigmentasyonda artma
DLE	Terao ve ark. ¹⁸	2	Tokoretinat ile klinik düzelmeler
Maküler amiloidoz	Terao ve ark. ¹⁷	10	Tokoretinat ile klinik olarak belirgin düzelmeler
Melazma	Handog ve ark. ³¹	60	Oral prosoyanidin + vitamins A, C, E ile Epidermal melazmada anlamlı düzelmeler
Epidermolizis bülloza	Smith ve ark. ¹²	2	Bül sayısında belirgin azalma

Vitiligo tedavisinde dar-bant UVB ile dar-bant UVB+oral vitamin E kombinasyonunun etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada dar-bant grubunda %55, kombinasyon grubunda ise %72 mükemmel repigmentasyon izlenmiştir. Ayrıca vitamin E alan grupta eritem daha az izlenmiştir. Bu çalışmada oral vitamin E'nin vitiligolu hastalarda melanositlerdeki lipid peroksidasyonunu durduran ve UVB etkinliğini arttıran etkin bir adjuvan olabileceği bildirilmiştir (21).

Melanom ve melanom dışı deri kanserlerinde oksidatif stresörlerin rolü ortada olup vitamin E melanom gelişimini tümör hücre apoptozisi ve VEGF-aracılı anjiyogenezisi inhibe ederek yavaşlatmaktadır (22, 23).

Antioksidanların fotoprotektif ve anti-tümöral etkinliğini ortaya koyan birçok çalışmaya karşın vitamin E'yi de içeren oral antioksidanların günlük dozda alınımının deri kanserlerine olan etkisini araştıran ve yaklaşık 13 bin kişiden oluşan bir araştırma sonucunda oral antioksidan takviyesi alan kadınlarda deri kanserlerinin daha sık izlendiği bildirilmiştir (24).

Vitamin E ve Kozmetoloji

Vitamin E kozmetik endüstrisinde antioksidan özelliklerinden dolayı giderek artan kullanım alanına sahip esansiyel bir besindir (25). Günümüzde piyasada bulunan birçok cilt bakım ürününde çok farklı konsantrasyon ve formülasyonlarda aktif vitamin E ile çok sayıda vitamin E esterleri ve diğer vitamin E türevleri kullanılmaktadır. Vitamin E'nin lipofilik yapısı nedeniyle deriye kolay uygulanımı ve absorpsiyonu cilt bakım endüstrisinde vazgeçilmez bir ajan olmasını sağlamıştır (26). Topikal olarak uygulanan vitamin E stratum korneumun hidrasyonunu ve su tutma kapasitesini artırır. Ayrıca birçok kombine cilt bakım ürününde vitamin A ve C ile sinerjistik etkiye girerek yaşlanma karşıtı etki gösterir (25). Alfa-tokoferol ve tokoferol asetat iki binden fazla farklı cilt bakım ürününde yer alan ve en sık kullanılan vitamin E türevleri olmakla birlikte, tokoferol linoleat, tokoferol nikotinat, tokofersolan, tokoferol süksinat ve potasyum askorbil-tokoferol fosfat gibi birçok vitamin E türevi, güneş koruyuculardan, bebek ve saç bakım ürünlerine kadar birçok alanda kullanılmaktadır (1). Kullanımda olan kozmetik ürünlerde alfa-tokoferol genellikle %5 ya da daha az konsantrasyonlarda kullanılırken tokoferol asetat genelde daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (27).

Reaktif oksijen türevleri tarafından indüklenen, hücre içi ve hücre dışı oksidatif strese maruziyet sonucunda oluşan kırışıklıklar ve atipik pigmentasyon ile karakterize cilt yaşlanmasına karşı tokoferoller içeren birçok formülasyon cilt bariyerinin antioksidan koruyuculuğunu arttırmaktadır (28). Alfa-tokoferolün %0.2'den daha az konsantrasyonlarda bile stratum korneumdaki vitamin E düzeyini arttırdığı ve lipid peroksidasyonuna karşı in vivo koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (29).

Depigmentasyon amacıyla sıklıkla kullanılan hidrokinon ve güneş koruyucular gibi ajanlara ek olarak vitamin C ve vitamin E içeren formülasyonların güvenli ve etkin olduğu bildirilmektedir (30). Oral proksyanidin, vitamin A, C ve E alınımının epidermal melazma üzerindeki etkinliğini ortaya koyan bir çalışma mevcuttur (31). Vitamin E gibi antioksidanların günümüzde kullanılan güneş koruyucu

formülasyonlara eklenmesi bu ürünlerin fotoprotektif özelliklerini arttırabilir. Günümüzde kullanılan birçok geniş spektrumlu güneş koruyucunun eritem oluşumuna karşı koruyucu etkinlikleri güçlü iken bu ürünler derideki UVA nedenli serbest radikal oluşumuna karşı zayıf etkinlik göstermektedirler (32). Vitamin E'nin topikal uygulamasının UV maruziyeti sonrasındaki eritem, ödem, güneş yanığı hücre formasyonu, lipid peroksidasyonu, immünsüpresyon gibi akut deri cevaplarının azalmasını sağladığı bildirilmiştir (33, 34). Chung ve arkadaşları %5 E vitamininin 24 saatlik okluziv uygulamasının UV nedenli insan makrofaj metaloelastaz up-regülasyonunu in vivo azalttığını göstermişlerdir. Bu çalışma vitamin E'nin birçok oksidasyon olayının görüldüğü dermal tabakaya penetrasyon potansiyelinin olduğunu ve bunun fotoyaşlanmaya karşı koruyuculuğu olduğu hipotezini desteklemektedir (35). Pedrelli ve arkadaşları yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada %10 tokoferol ve %0.3 tokotrienol kombinasyonu içeren bir formülasyonun minimal UVB eritem dozu uygulaması ile oluşan fotosensitiviteye karşı koruyucu özelliğini ortaya koymuşlardır (36). Uzamış UVA/UVB maruziyeti nedeniyle oluşan kırışıklıklar ve deri tümörlerinin insidansında topikal vitamin E formülasyonları ile azalma sağlanmıştır (37, 38).

Yan Etkileri

Vitamin E ve türevleri topikal olarak birçok üründe kullanılsa da allerjik ya da iritan kontakt dermatit gelişimi nadirdir. 2950 hastanın yama testi sonuçlarının incelendiği 20 yıllık retrospektif bir çalışmada 18 hastada (%0.61) alfa-tokoferole pozitif sonuç izlenmiştir (39). Literatürde vitamin E kullanımına bağlı kontakt dermatit gelişimi ile ilgili olguların önemli bir bölümü alfa-tokoferol linoleat içeren bir kozmetik ürün serisinin depo koşullarında kolayca okside olmasına bağlı oluşan yaklaşık 1000 olgudan oluşan bir epidemidir (40). Ancak genel olarak vitamin E içeren topikallerin güvenli olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak; günümüzde vitamin E kullanımı hala büyük oranda kozmetiklerle sınırlı olsa da yukarıda bahsedilen dermatolojik hastalıkların ve foto karsinogenezin önlenmesi gibi endikasyonlarda kullanımı için kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Kaynaklar

1. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Mol Aspects Med* 2007; 28:646-67.
2. Derviş E. Oral antioksidanlar. *Dermatoz* 2011;2:263-7.
3. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
4. Podda M, Grundmann-Kollmann M. Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:578-82.
5. Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, et al. Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clinical Interv Aging* 2007;2:377-87.
6. Sen CK, Khanna S, Roy S. Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci* 2006;78:2088-98.
7. Thiele JJ, Traber MG, Packer L. Depletion of human stratum corneum vitamin E: an early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation. *J Invest Dermatol* 1998;110:756-61.
8. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996;16:321-47.

9. Al Hawsawi K, Pope E. Yellow nail syndrome. *Pediatr Dermatol* 2010;27:675-6.
10. Cheng S, Edmonds E, Ben-Gashir M, et al. Subcorneal pustular dermatosis: 50 years on. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:229-33.
11. Takata T, Ikeda M, Kodama H, et al. Treatment of pseudoxanthoma elasticum with tocopherol acetate and ascorbic acid. *Pediatr Dermatol* 2007;24:424-5.
12. Smith EB, Michener WM. Vitamin E treatment of dermolytic bullous dermatosis: a controlled study. *Arch Dermatol* 1973;108:254-6.
13. Baran R, Thomas L. Combination of fluconazole and alpha-tocopherol in the treatment of yellow nail syndrome. *J Drugs Dermatol* 2009;8:276-8.
14. Galeano M, Torre V, Deodato B, et al. Raxofelast, a hydrophilic vitamin E-like antioxidant, stimulates wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2001;129:467-77.
15. Perez OA, Viera MH, Patel JK, et al. A comparative study evaluating the tolerability and efficacy of two topical therapies for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Drugs Dermatol* 2010;9:514-8.
16. Arikan S, Durusoy C, Akalin N, et al. Oxidant/antioxidant status in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2009;15:512-5.
17. Terao M, Nishida K, Murota H, et al. Clinical effect of tocoretinate on lichen and macular amyloidosis. *J Dermatol* 2011;38:179-84.
18. Terao M, Matsui S, Katayama I. Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocoretinate. *Dermatol Online J* 2011;15;17:15.
19. Tsourelis-Nikita E, Hercogova J, Lotti T, et al. Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int J Dermatol* 2002;41:146-50.
20. Okuda M, Bando N, Terao J, et al. Association of serum carotenoids and tocopherols with atopic diseases in Japanese children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:705-10.
21. Elgoweiini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *J Clin Pharmacol* 2009;49:852-5.
22. Jensen JD, Wing GJ, Dellavalle RP. Nutrition and melanoma prevention. *Clin Dermatol* 2010;28:644-9.
23. Malafa MP, Fokum FD, Smith L, et al. Inhibition of angiogenesis and promotion of melanoma dormancy by vitamin E succinate. *Ann Surg Oncol* 2002;9:1023-32.
24. Hercberg S, Ezzedine K, Guinot C, et al. Antioxidant supplementation increases the risk of skin cancers in women but not in men. *J Nutr* 2007;137:2098-105.
25. Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol* 2009;27:469-74.
26. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther* 2007;20:314-21.
27. Nada A, Krishnaiah YS, Zaghloul AA, et al. In vitro and in vivo permeation of vitamin E and vitamin E acetate from cosmetic formulations. *Med Princ Pract* 2011;20:509-13.
28. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *J Dermatol Sci* 2010;58:85-90.
29. Ekanayake-Mudiyanselage S, Tavakkol A, Polefka TG, et al. Vitamin E delivery to human skin by a rinse-off product: penetration of alpha-tocopherol versus wash-out effects of skin surface lipids. *Skin Pharmacol Physiol* 2005;18:20-6.
30. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42:966-72.
31. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol* 2009;48:896-901.
32. Hanson KM, Clegg RM. Bioconvertible vitamin antioxidants improve sunscreen photoprotection against UV-induced reactive oxygen species. *J Cosmet Sci* 2003;54:589-98.
33. Lin JY, Selim MA, Shea CR, et al. UV photoprotection by combination topical antioxidants vitamin C and vitamin E. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:866-74.
34. Murray JC, Burch JA, Streilein RD, et al. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:418-25.
35. Chung JH, Seo JY, Lee MK, et al. Ultraviolet modulation of human macrophage metalloelastase in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 2002;119:507-12.
36. Pedrelli VF, Lauriola MM, Pigatto PD. Clinical evaluation of photoprotective effect by a topical antioxidants combination (tocopherols and tocotrienols). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1449-53.
37. Rona C, Vailati F, Berardesca E. The cosmetic treatment of wrinkles. *J Cosmet Dermatol* 2004;3:26-34.
38. Burke KE, Clive J, Combs GF Jr, et al. Effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in Skh:2 hairless mice. *Nutr Cancer* 2000;38:87-97.
39. Adams AK, Connolly SM. Allergic contact dermatitis from vitamin E: the experience at Mayo Clinic Arizona, 1987 to 2007. *Dermatitis* 2010;21:199-202.
40. Perrenoud D, Homberger HP, Auderset PC, et al. An epidemic outbreak of papular and follicular contact dermatitis to tocopheryl linoleate in cosmetics. Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology* 1994;189:225-33.