



T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİS
HASTALARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tekden KARAPINAR

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

2019

BOLU

T.C.

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK İSOTRETİNOİN KULLANAN AKNE VULGARİS
HASTALARINDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Tekden KARAPINAR

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mualla POLAT

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Birimi tarafından desteklenmiştir. (Proje numarası: 2018.08.25.1265)

2019

BOLU

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan, bilimsel gelişimim için her türlü fırsatı bize sunan değerli hocalarım Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Ali Haydar Parlak ve Dr. Öğr. Üyesi Betül Şereflican'a; asistanlığımın bir kısmını geçirdiğim Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Zeynep Nurhan Saraçoğlu, Dr. Öğr. Üyesi Hilal Kaya Erdoğan ve Uzm. Dr. Işıl Bulur'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan, bilimsel gelişimim için her türlü fırsatı bana sunan, tez danışmanlığımı üstlenen, tez hazırlığım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mualla Polat'a;

Tezimin laboratuvar tetkiklerinin değerlendirilmesinde emeği geçen Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Güler Buğdaycı ve Dr. Mine Büşra Pehlivan'a;

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım Uzm. Dr. Bengü Altunay Tuman, Uzm. Dr. Gülden Konur, Uzm. Dr. Serap Sertkaya, Uzm. Dr. Emine Büyük, Uzm. Dr. Abdurrahman Aslan, Uzm. Dr. Siyamek Saleki, Uzm. Dr. Hanife Merve Akça, Dr. Esra Ağaoğlu, Dr. Aslıhan Geyik, Dr. Belgin Küçükyangöz, Dr. Ayşenur Şam Sarı ve Dr. Hilal Çolak'a;

Tezimin hazırlık aşamasında bana yardımcı olan değerli hemşiremiz Nilay Elçin'e, beraber çalıştığım poliklinik sekreterimiz Yasemin Çekmeci'ye, servis hemşirelerine ve yardımcı personellere;

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde katkısı olan Merve Başol ve Oya Kalaycıoğlu'na;

Tezimin hazırlanması sırasında verdiği maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine ve her konuda yardımcı olan çalışanlarına;

Bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli anneme ve babama;

Tıpta Uzmanlık Sınavı'na çalıştığım andan itibaren, tüm asistanlık eğitim sürecimde yardımlarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olan biricik eşim Dr. Duygu Özbayrak Karapınar'a; teşekkürü borç bilirim.

Dr. Tekden Karapınar

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Akne Vulgaris.....	17
2.1.1. Tarihçe.....	17
2.1.2. Epidemiyoloji	17
2.1.3. Etyopatogenez	17
2.1.3.1. Genetik faktörler	17
2.1.3.2. Sebace bezlerin biyolojisi ve salgısı	18
2.1.3.3. Nöropeptitler, sitokinler ve toll benzeri reseptörler.....	18
2.1.3.4. Hormonlar	19
2.1.3.5. Foliküler hiperkeratinizasyon	19
2.1.3.6. Bakteriler	19
2.1.3.7. Beslenme ve diyet.....	20
2.1.3.8. Diğerleri	20
2.1.4. Klinik Özellikler.....	20
2.1.5. Derecelendirme.....	21

2.1.6. Akne Klinik Alt Tipleri	21
2.1.6.1. Akne fulminans.....	21
2.1.6.2. Akne konglobata.....	21
2.1.6.3. Akne ekskoriye	21
2.1.6.4. Mesleki akne ve kozmetik akne.....	22
2.1.6.5. Klorakne.....	22
2.1.6.6. İlaça bağlı akne	22
2.1.6.7. Tropikal akne	22
2.1.6.8. Radyasyon aknesi	22
2.1.6.9. Neonatal akne	22
2.1.6.10. İnfantil akne	22
2.1.7. Tanı.....	22
2.1.8. Histopatoloji	22
2.1.9. Laboratuvar Bulguları	23
2.1.10. Ayırıcı Tanı	23
2.1.11. Tedavi.....	23
2.1.11.1. Topikal tedaviler	23
2.1.11.1.1. Topikal retinoidler	24
2.1.11.1.2. Topikal antibiyotikler	24
2.1.11.1.3. Diğer topikal tedaviler.....	24
2.1.11.2. Sistemik Tedaviler	25
2.1.11.2.1. Antibiyotikler	25
2.1.11.2.2. İso tretinoin	25
2.1.11.2.3. Hormonal tedavi.....	27
2.2. Ateroskleroz	27
2.2.1. Tanım.....	27

2.2.2. Normal Arter Yapısı	27
2.2.3. Normal Endotel Yapısı	28
2.2.3. Risk Faktörleri	28
2.2.3.1. Yaş ve cinsiyet	29
2.2.3.2. Aile hikayesi	29
2.2.3.3. Sedanter yaşam	29
2.2.3.4. Sigara	29
2.2.3.5. Hipertansiyon	29
2.2.3.6. Hiperlipidemi	29
2.2.3.7. Diabetes mellitus	29
2.2.3.8. Diğer risk faktörleri	29
2.2.4. Patogenez	30
2.2.4.1. Endotelial disfonksiyon	30
2.2.4.2. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu	31
2.2.4.3. Ox-LDL ve LOX-1	31
2.2.4.3. Lökosit birikimi ve adezyon molekülleri	34
2.2.4.4. İnflamatuar hücreler	34
2.2.4.5. C-reaktif protein	35
2.2.5. Subklinik Ateroskleroz	35
3. MATERYAL VE METOD	37
3.1. Kullanılan Yöntemler	38
3.1.1. GADS	39
3.1.2. Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi	39
3.1.2.1. Serumda glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), lipid profili ve immün testlerin ölçümü	40
3.1.2.2. Serum LOX-1 ölçümü	40

3.1.2.3. Serum Ox-LDL ölçümü	40
3.1.2.4. Serum Hs-CRP ölçümü	40
3.1.3. İstatistiksel Metod.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	75
7. KAYNAKLAR	78
8. EKLER.....	89



SİMGELER VE KISALTMALAR

A-II: Anjiotensin-II

AGE: İleri glikasyon son ürünleri

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

Apo B-100: Apolipoprotein B-100

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon

CRP: C-reaktif protein

DHT: Dihidrotestesteron

DHEA-S: Dihidroepiandesteron sülfat

ELISA: Enzim-Bağlı-İmmun Assay

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

ET-1: Endotelin-1

FDA: Food and Drug Administration

GADS: Global akne derecelendirme sistemi

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HLA: İnsan Lökosit Antijenleri

HOMA-IR: İnsülin direnci testi

Hs-CRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

ICAM-1: Hücre içi adezyon molekülü-1

IFN- γ : İnterferon-gama

IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü

IL: İnterlökin

IL-18BP: İnterlökin-18 bağlayıcı protein

IVUS: İntravasküler Ultrasonografi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LOX-1: Lektin-benzeri okside LDL reseptör-1

MAPK: Mitojen aktive protein kinaz

MCP-1: Monosit kemoatraktan protein-1

M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör

MMP: Matrix metalloproteinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NO: Nitrik oksit

NF- κ B: Nükleer faktör-kappa B

Ox-LDL: Okside düşük dansiteli lipoprotein

PKC: Protein kinaz C

ROT: Reaktif oksijen türevleri

sLOX-1: solubl lektin-benzeri okside LDL reseptör-1

TGF- β : Transforme edici büyüme faktörü-beta

TLR: Toll benzeri reseptör

TNF: Tümör nekrozis faktör

VCAM-1: Vasküler adezyon molekülü-1

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VKİ: Vücut kitle indeksi



ŞEKİLLER

Şekil 2.2.4.3.1. LOX-1'in yapısı

Şekil 2.2.4.3.2. LOX-1'in aterosklerozdaki rolü

Şekil 2.2.4.4. Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler

Şekil 4.1. İstretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında cinsiyet dağılım grafiği

Şekil 4.2. Hastaların GADS şiddetinin cinsiyete göre dağılım grafiği

Şekil 4.3. LOX-1 düzeyinin cinsiyete göre dağılım ve yüzde grafiği

Şekil 4.4. LOX-1 düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Şekil 4.5. Ox-LDL düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Şekil 4.6. Hs-CRP düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Şekil 4.7. Bel çevresine göre LOX-1 değerinin değişim grafiği

Şekil 4.8. Bel çevresinin LOX-1 sınıflaması için yapılan ROC eğrisi grafiği

TABLULAR

Tablo 2.2.3. Ateroskleroz oluşumunu artıran risk faktörleri

Tablo 3.1.1. GADS skoru

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.2. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametrelerin ve GADS skorunun karşılaştırılması

Tablo 4.3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.4. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası GADS, insülin, glukoz ve HOMA-IR parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.6. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası lipid profili düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri, LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8. LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerindeki değişimi miktarının bel çevresi, VKİ, kümülatif doz, kiloya göre kümülatif doz ve HOMA-IR düzeyi ile korelasyon analizi

ÖZET

Sistemik İsoetretinoin Kullanan Akne Vulgaris Hastalarında Subklinik Aterosklerozun Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019

Akne vulgaris, pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle 11-30 yaş arasındaki bireylerde %85'e varan bir sıklıkta ortaya çıkmaktadır. Aktif bir retinoik asit derivesi olan isotretinoin, akne tedavisinde en etkili ve remisyon süresi uzun olan ilaçtır. Şiddetli aknede, diğer tedavilere dirençli orta şiddetli aknede ve skar bırakma potansiyeli olan aknede sıklıkla kullanılır.

Koroner arter hastalıkları dünyada mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır ve ateroskleroz koroner arter hastalıklarının temelini oluşturmaktadır. İsoetretinoin ile yapılan çalışmalarda trigliserid, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinde azalma yaptığı gösterilmiş ve dolaylı olarak ateroskleroza neden olabileceği vurgulanmıştır. Fakat; literatürde uzun süreli isotretinoin kullanımı ve ateroskleroz riski ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada; dermatoloji kliniklerinde orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde sık kullanılan sistemik isotretinoinin, subklinik ateroskleroz üzerine olan etkisini, subklinik ateroskleroz varlığını gösteren sensitif değere sahip parametrelerle belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız altı ay boyunca isotretinoin kullanan 63 akne vulgaris hastası ile yapıldı. Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda glukoz, insülin, lipid profili, lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ve okside düşük dansiteli lipoprotein değerleri karşılaştırıldı. Hastaların %84.1'i (n=53) kadın, %15.9'u (n=10) erkek idi. Düşük dansiteli lipoprotein, çok düşük dansiteli lipoprotein, lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1, trigliserid, total kolesterol ve aspartat aminotransferaz düzeylerinin arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Okside düşük dansiteli lipoprotein düzeyinin arttığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.040$). Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.458$). Hem erkeklerde hem de kadınlarda lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Tedavi öncesinde, kadınlara göre erkeklerde lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1 düzeyinin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.028$). Tedavi sonrasında, kadınlara göre erkeklerde lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1 düzeyinin daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Bel çevresi ölçüleri ile LOX-1 değerlerindeki artışın pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edildi ($r=0.274$, $p=0.030$). Bel çevresi için cut-off değerinin 69.25 cm olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, isotretinoinin subklinik ateroskleroza yol açtığını düşündürmektedir. Subklinik ateroskleroz riskinin erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bel çevresi arttıkça ateroskleroz riskinde artış olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki denek sayısı az da olsa; verilerimizden yola çıkarak, kardiyovasküler risk faktörleri olan kişilerde ve bel çevresi geniş olan kişilerde isotretinoin kullanımı sırasında ateroskleroz riski açısından dikkatli olunması gerektiğini belirtebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Akne vulgaris, İsoetretinoin, Lektin benzeri okside düşük dansiteli lipoprotein reseptör-1, Okside düşük dansiteli lipoprotein, Subklinik Ateroskleroz

ABSTRACT

Evaluation of subclinical atherosclerosis in patients with acne vulgaris treated with systemic isotretinoin, Medical Speciality Thesis, Bolu, 2019

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous unit. It usually occurs between the ages of 11-30, with a rate of 85%. Isotretinoin, an active retinoic acid derivative, is the most effective and remission-long drug in acne treatment. It is used in severe acne, moderate acne which is resistant to other treatments and scar prone acnes.

Coronary artery disease is one of the main reasons of mortality and morbidity in the world and atherosclerosis plays a major role in the development of coronary artery diseases. In studies with isotretinoin; triglyceride, total cholesterol and low density lipoprotein levels have been shown to be increased while high density lipoprotein levels be in decreasing pattern so it could be said that isotretinoin may cause atherosclerosis indirectly. However; there are only few studies reporting the relationship between long-term use of isotretinoin and the risk of atherosclerosis in the literature.

The aim of this study was to determine how the systemic use of isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris in dermatology clinics affects subclinical atherosclerosis by using sensitive parameters indicating the presence of subclinical atherosclerosis.

Our study was completed with 63 acne vulgaris patients treated with isotretinoin for six months. Glucose, insulin, lipid profile, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, high-sensitivity C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein values were compared at the beginning and at the end of treatment. Of these patients, 84.1% (n=53) were female and 15.9% (n=10) were male. In the post treatment, low-density lipoprotein, very low-density lipoprotein, lectin-like low-density lipoprotein receptor-1, triglyceride, total cholesterol and aspartate aminotransferase levels were found to be increased and statistically significant ($p < 0.001$). In the post-treatment, oxidized low-density lipoprotein levels

were found to be increased and statistically significant ($p=0.040$). There was no statistically significant difference in high sensitivity C-reactive protein level ($p=0.458$). In post-treatment, there was a statistically significant increase in lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 levels in both males and females ($p<0.001$). In the pre-treatment, it was observed that lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 level was higher in males than females and statistically significant ($p=0.028$). In the post-treatment, it was observed that lectin-like low-density lipoprotein receptor-1 levels were higher in males than females and statistically significant ($p<0.001$). There was a positive correlation between waist circumference and LOX-1 values ($r=0.274$, $p=0.030$). The cut-off value for waist circumference was 69.25 cm.

In conclusion, the results of our study suggest that isotretinoin causes subclinical atherosclerosis. It has been found that the risk of subclinical atherosclerosis is higher in male population than females. Although the number of subjects in our study is limited, based on our data, as the waist circumference gets larger, the risk of atherosclerosis also increases. The people with high cardiovascular risk factors and large waist circumference should be cautious about the risk of atherosclerosis during isotretinoin use.

Keywords: Acne vulgaris, Isotretinoin, Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, Oxidized low-density lipoprotein, Subclinical Atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akne vulgaris, pilosebase ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Pilosebase ünitenin dağılımdan dolayı en sık yüz, sırt ve göğüs ön yüzde görülmektedir (2). Genellikle 11-30 yaş arasındaki bireylerde %85'e varan bir sıklıkta ortaya çıkmaktadır (1). Erkeklerde kadınlara göre daha şiddetli seyretmektedir (3). Açık ve kapalı komedon, papül, püstül, nodül, kist ve skar beklenen lezyonlardır. Akne vulgaris, yaşamı tehdit eden veya fiziksel hasara yol açan bir hastalık olmamasına rağmen, yaşam kalitesinde belirgin bir azalmaya neden olmaktadır (1). Etyopatogenezinde artmış sebum üretimi, folliküler keratinizasyonda bozukluk, *Cutibacterium acnes* kolonizasyonunda artış ve inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (2).

İsotretinoin aktif bir retinoik asit derivativesidir. Orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır (4). Etkisini sebace gland hacminde küçülme, sebum üretiminde azalma, sebace hücre proliferasyonunda azalma ve sebace hücre farklılaşmasını engelleyerek göstermektedir (5). *C. acnes* popülasyonunu dolaylı olarak azaltarak antiinflamatuvar etki göstermektedir (4). En sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda ortaya çıkan kuruluştur (6). Hastaların %25'inde trigliserid, total kolesterol ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde azalma yaptığı gösterilmiştir (7). Lipid profilindeki değişiklikler metabolik sendromu düşündürmesine rağmen, insülin direnci üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8,9). Literatürde uzun süreli isotretinoin kullanımı ve ateroskleroz riski ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bildirilmektedir (10,11).

Koroner arter hastalıkları dünyada mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır ve ateroskleroz koroner arter hastalıklarının temelini oluşturmaktadır (12). Aterosklerotik plak kronik inflamatuvar bir süreçte oluşmaktadır. Kalp krizleri ve inmelerin en önemli sebebidir. Hipertansiyon, diabet gibi kronik hastalıklar ateroskleroz risk faktörleri arasında yer almaktadır (13). Bu

hastalıklara eşlik eden bir dislipidemi durumu olduğunda, ateroskleroz riski daha da artmaktadır (13). Yapılan çalışmalarla total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), vücut kitle indeksi gibi değişik faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkisi ortaya konulmuştur (13). Aterosklerotik plak gelişimi dolaşımdaki monositlerin endotele yapışması, subintimal aralığa geçmesi, bunu takiben hasar görmüş endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve dolaşımdaki inflamatuvar hücreler arasında bir seri kompleks hücre-hücre etkileşimlerinin meydana gelmesi ile ortaya çıkar. Hücrelerden salıverilen sitokinler, büyüme faktörleri ve adezyon molekülleri de ateroskleroz gelişiminde etkilidir (14).

Okside düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL), ateroskleroz gelişiminde kritik rol alan bir lipoproteindir (15). Endotelyal disfonksiyonun ve Ox-LDL'nin aterosklerozun başlamasında önemli bir rolünün olduğu düşünülmektedir (16). Lektin benzeri okside LDL reseptör-1 (LOX-1), Ox-LDL'yi selektif olarak bağlayabilen bir glikoproteindir (17). LOX-1 endotel hücrelerinde, monositlerde, trombositlerinde, kardiyomyositlerde ve vasküler düz kas hücrelerinde Ox-LDL için önemli bir reseptör olarak tanımlanmıştır. İn vivo solubl LOX-1 (sLOX-1) ölçümünün, ateroskleroz ve vasküler hastalığın değerlendirilmesi ve tahmini için yeni bir tanı aracı olabileceği ileri sürülmektedir (16,18,19). Kardiyovasküler hastalık gelişimi tahmininde duyarlılığı düşük olan C-reaktif protein (CRP) yerine yüksek duyarlılık C-reaktif protein (Hs-CRP) kullanılmaktadır (20). Hs-CRP geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz riskini belirleyebilmektedir (21).

Ateroskleroz genellikle çocukluk çağlarında yağlı çizgilenmelerin oluşmasıyla başlar. Klinik bulgularını orta ve ileri yaşlarda gösterir (22). Bu çalışmada; dermatoloji kliniklerinde orta ve şiddetli akne vulgaris tedavisinde sık kullanılan sistemik isotretinoinin, subklinik ateroskleroz üzerine olan etkisini, ateroskleroz gelişimini gösteren, sensitif değere sahip olan parametlerle belirlemeyi amaçlamaktayız. Çalışmamızın birçok klinisyene ışık kaynağı olacağını düşünmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akne Vulgaris: Pilosebace ünitenin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Genellikle 11-30 yaş arasındaki bireylerde, %85'e varan bir sıklıkta görülmektedir (1).

2.1.1. Tarihçe: Akne ile ilgili en eski tarif, Aetius Amidenus'un eski Yunanca yazılarında yer almaktadır (23). "Akne" kelimesi, "sivri uç" veya "sivri tepe" anlamına gelen Yunanca "acme" kelimesinden değişerek gelmektedir (23). Akne vulgaris terimi ilk olarak 1840 yılında Fuchs tarafından kullanılmış ve günümüze kadar devam etmiştir (24).

2.1.2. Epidemiyoloji: Akne daha çok ergenlikte ortaya çıkmaktadır (25). Erkeklerde 16-19, kızlarda 14-17 yaş arası en sık ve şiddetli olarak görüldüğü dönemdir (26). Genç erkeklerin %95'ini, genç kızların %85'ini etkilemektedir (25,27,28). Yaklaşık %20'sinde orta-şiddetli akne ortaya çıkmakta ve %50 kadarı erişkin dönemde akneden şikayet etmeye devam etmektedir (27). Erkeklerin %1'inde, kadınların ise %5'inde 40 yaşında da akne görülebilmektedir (29).

2.1.3. Etyopatogenez: Etyopatogenezi oldukça karışıktır. Henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da patogeneizde rol aldığı düşünülen bazı faktörler tanımlanmıştır (30).

2.1.3.1. Genetik faktörler: Akne etyolojisinde genetik faktörlerin rolü henüz yeterince açık değildir (30). Neonatal akne, nodülokistik akne ve akne konglobata gibi akne varyantlarında genetik faktörlerin rolü kanıtlanmıştır (31). Kromozomal bozukluklar, insan lökosit antijenleri (HLA) fenotipleri, sitokrom P-450 1A1 ve MUC1 genleri akne patogenezi ile ilişkilidir (31). Ghodsi ve ark.'nın yaptığı araştırmada; ailesinde akne hikayesi olan orta ve şiddetli akne hastalarında, akne gelişme riskini artıran en önemli aile üyesinin anne olduğu saptanmıştır (25). X kromozomuna bağlı vertikal geçişin genetik bir risk faktörü olabileceğini, etkilenen aile üyelerinin sayısı arttıkça, deneklerde orta ve şiddetli akne riskinin arttığını belirtmişlerdir (25). Genetik faktörlerin akne üzerindeki etkisi, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha yüksek düzeyde akne varlığının

gösterilmesi ile doğrulanmıştır (25). Bataille ve ark.'nın 458 monozigot, 1099 dizigot ikizler arasında yaptıkları araştırmada, akne gelişiminde %81 oranında genetik faktörlerin, %19 oranında çevresel faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir (32).

2.1.3.2. Sebase bezlerin biyolojisi ve salgısı: Sebase bezler androjenler, östrojen, tiroid uyarıcı hormon, histamin, prostaglandinler, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), nöropeptidler, peroksizom proliferatör-aktif reseptörler ve melanokortin-1 gibi çeşitli reseptörleri eksprese ederler (33). Sebase bezlerin salgıladığı sebumun içeriğinde trigliseridler, balmumu esterleri, skualen, serbest yağ asitleri ve az miktarda kolesterol, kolesterol esterleri ve digliseritler mevcuttur. Sebum üretimi, hücre çoğalması ve farklılaşması, lipogenez, hormon metabolizması, sitokin ve kemokin salınması gibi birçok faktör tarafından düzenlenir (27). Sebase bez aktivitesi ile akne gelişimi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (30,34-36). Sebum artışı bakterilerin üremesi için ortam hazırlayarak, inflamasyona katkıda bulunarak ve komedon oluşumunu artırarak akne oluşumuna yol açmaktadır (37).

2.1.3.3. Nöropeptitler, sitokinler ve toll benzeri reseptörler: *C. acnes*, monositleri uyarak tümör nekrozis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)-1 α ve IL-8 dahil olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını sağlamakta ve aknenin inflamatuvar sürecine katkıda bulunmaktadır. *C. acnes* kaynaklı kemotaktik faktörler ve IL-8, pilosebace ünitesine nötrofillerin çekilmesinde önemli rol oynamaktadır (38).

Toll reseptörlerinin memeli homologlarının mikrobiyal ligandlara karşı bağışıklık yanıtına aracılık ettiği saptanmıştır (39). Mikroorganizmalar arasında korunan, patojen ilişkili moleküler modellere verilen yanıtlara aracılık edebilen transmembran proteinleridir (39). Kim ve ark. yaptıkları araştırmada, *C. acnes*'in toll benzeri reseptör (TLR)-2 aktivasyonu yaptığını, buna bağlı lokal immün reaksiyon oluşmasını sağlayan sitokinlerin salgılandığını ortaya koyarak aknede inflamasyona neden olan yeni bir mekanizma tespit etmişlerdir (38).

İnflamatuvar bir sitokin olan IL-1 α 'nın in vitro ortamda hiperkeratinizasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (39). Sebosit kültüründe IL-1 α sitokininin yanısıra

TNF- α , IL-6 ve IL-8'de saptanmaktadır. Stres altında bu sitokinlerin seviyeleri önemli derecede artmakta ve akne oluşumuna katkıda bulunmaktadır (40).

2.1.3.4. Hormonlar: Pilosebase ünitenin aktivitesi seks hormonları tarafından düzenlenmektedir (41). Kıl foliküllerinde bulunan keratinositler ve sebositler, doğrudan veya dolaylı olarak androjenler için bir hedeftir (41). Endojen androjenler dışında nöropeptitler, diyetle alınan androjenler ve hormon benzeri lipidler de akne oluşumuna sebep olmaktadır (41). Androjenlerden, özellikle dihidroepiandesteron sülfat (DHEA-S), aknenin erken evresinde önemli rol oynamaktadır (42,43). Sebum üretiminin artmasıyla birlikte daha büyük yağ bezlerinin oluşumuna yol açmakta, sebase kanalda ve infundibulumda bulunan keratinositleri uyarmaktadır (43). Hipotalamik CRH, lipid sentezini artırmakta, steroidogenezi indüklemekte, testesteton ve büyüme hormonu ile etkileşimi nedeniyle akne gelişimine katkıda bulunmaktadır (44).

2.1.3.5. Foliküler hiperkeratinizasyon: Mikrokomedonun klinik olarak belirgin tüm akne lezyonlarının öncüsü olduğu düşünülmektedir (45,46). Mikrokomedon formasyonunun tetikleyici mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Jeremy ve ark. yaptıkları araştırmada perifoliküler alanda IL-1 α seviyesinin arttığını saptamışlar ve bu durumun mikrokomedon oluşumunda bir rolü olabileceğini belirtmişlerdir (45). Folikül lümenine dökülen korneositler, hem foliküler proliferasyonu hem de korneosit yapışkanlığındaki artışa bağlı olarak birikmekte ve hiperkeratotik bir tıkaçın gelişmesine yol açmaktadır (46).

2.1.3.6. Bakteriler: *Cutibacterium* ailesi (*C. acnes*, *C. avidum*, *C. granulosum*, *C. propionicum* ve *C. lenfopilum*), insan derisi ve diğer keratinize epitel üzerinde komensal olarak bulunur (47). *C. avidum* ağırlıklı olarak aksillada bulunurken, *C. acnes* ve *C. granulosum* yaygın olarak sebum bakımından zengin bölgelerden izole edilmektedir (47,48). *C. acnes* gram pozitif, anaerob/mikroarofil, hareketsiz bir bakteridir (49). Normal deri florasının bir parçası olarak kabul edilir (50). Başta koproporfirin III olmak wood lambasında görülebilen porfirin üretirler (46). *C. acnes* kolonizasyonu vücut bölgesi ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Yüz ve saçlı deri gibi sebase bezlerin yoğun olduğu alanlarda daha fazladır (49). Besin kaynağı olarak lipid bakımından zengin olan sebumu kullanarak pilosebase

ünitede bulunur. Bu nedenle artmış sebum üretiminin varlığında ortamda bulunan *C. acnes*, kompleman aktivasyonuna, metabolik yan ürünlere, proteazlara ve nötrofil kemotaktik faktörlerin salıverilmesine neden olarak inflamasyona yol açmaktadır (51). Ayrıca TLR-2 aktivasyonu yaparak doğal bağışıklık sistemini uyarmakta, hem erken dönemde mikrokomedonun hem de geç dönemde inflamatuvar akne lezyonlarının oluşmasında etkili olmaktadır (37).

C. acnes dışında *Staphylococcus epidermidis* and *Malassezia furfur* da akne oluşumunda etkilidir. Bu mikroorganizmalar içerdikleri lipaz sayesinde, sebum digliseritlerini ve trigliseritlerini serbest yağ asitlerine hidrolize etmektedirler. Hidroliz işlemi sırasında ortaya çıkan serbest yağ asitleri irritasyona neden olmakta ve proinflamatuvar etki ortaya çıkmaktadır (41).

2.1.3.7. Beslenme ve diyet: Süt ve süt ürünleri sebace bezleri aktive eden steroid hormonlarını ve dihidrotestesteronun (DHT) diğer steroid öncülerini ve büyüme faktörlerini içermektedir (40,52). Süt, glukoz ve serum insülin seviyelerinde orantısız bir yükselmeye sebep olmakta ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1'de direk bir artışa neden olmaktadır. Yüksek glisemik indeksi olan gıdalar IGF-1 aracılı DHT'de artışa sebep olmakta ve akne oluşumunu sağlamaktadır (40).

Düşük glisemik indeksli diyetler, sebum üretimini azaltırken, batı diyeti akneyi kötüleştirir (27). Melnik yaptığı araştırmada batı tarzı diyetle beslenenlerde, lezyonlu ciltte ve sebace bezlerde besin-büyüme faktörü duyarlı kinaz-1 seviyesinin yüksek olduğunu tespit etmiştir (53).

2.1.3.8. Diğerleri: Stres, sigara kullanımı ve ultraviyole maruziyeti akne gelişimini tetikleyen diğer faktörler olarak belirtilmektedir (27).

2.1.4. Klinik Özellikler: Akne öncelikle yüz, boyun ve üst gövdeyi etkiler. Yüzde en sık yanaklarda görülür. Kulaklar tutulabilir, pre-postauriküler komedonlar ve kistler görülebilir. Boyunda, özellikle ensede büyük kistik lezyonlar ortaya çıkabilir (54).

Aknenin ilk lezyonu mikrokomedondur. Komedonlar inflamatuvar olmayan lezyonlardır, kapalı (beyaz nokta) veya açık (siyah nokta) komedonlar şeklinde

görülmektedir (27). Açık komedonların folikül ağızları dilatedir ve melaninden dolayı siyah renkte görülürler. Kapalı komedonlar deri ile aynı renkte ve foliküler papül şeklindedir (26).

İnflamatuvar akne lezyonları papül, püstül ve nodül ile karakterizedir. Eritematöz papüller tipik olarak 1-5 mm çapındadır (46). Bir sonraki aşama püstül formasyonudur. Sıklıkla papül üzerinden gelişir (26). Lezyonların şiddeti arttıkça derin yerleşimli, ağrılı nodüller oluşur. Psödokistler püvy ve seröz-anjinöz sıvı içerirler. Şiddetli nodülökistik aknesi olan hastalarda, bu lezyonlar sıklıkla sinüs traktlarını içerebilen büyük, kompleks, iltihaplı plaklar oluşturmak üzere birleşirler. Özellikle nodülökistik akneler skar bırakma eğilimindedir (46). Skar gelişimini önlemek için tedaviye erken başlamak çok önemlidir (46).

2.1.5. Derecelendirme: Global akne derecelendirme sistemi (GADS), piloseböz ünitelerin yoğunluğu ve dağılımını değerlendiren bir testtir. Yüz/alın, sol ve sağ yanak, burun, çene, göğüs ve üst sırt olmak üzere altı alanda değerlendirme yapılmaktadır. Lezyonlara göre 0 (lezyon yok), 1 (komedon), 2 (papül), 3 (püstül) veya 4 (nodül) şeklinde puan verilmektedir. Toplamda 0 puan akne yok, 1–18 puan hafif akne, 19-30 puan orta akne, 31-38 puan şiddetli akne ve > 39 puan çok şiddetli akne olarak belirlenir (55).

2.1.6. Akne Klinik Alt Tipleri

2.1.6.1. Akne fulminans: Aniden ortaya çıkan, nodüller ve süpüratif lezyonlarla karakterizedir Kistik aknenin en şiddetli formudur (46). Nadir görülmektedir. Tedavide isotretinoin ve oral steroid kombinasyonu önerilmektedir (56).

2.1.6.2. Akne konglobata: Komedonlar, kistik nodüller, apseler ve sinüs traktları ile karakterize, kronik, şiddetli, inflamatuvar akne varyantıdır (57). Akne konglobata, dissekan selülit, pilonidal sinüs ve hidradenitis suppurativa ile birlikte foliküler oklüzyon tetradını oluşturmaktadır (46).

2.1.6.3. Akne ekskoriye: Nörotik ekskoriye lezyonlarla karakterizedir. Daha çok genç kadınlarda görülmektedir (46).

2.1.6.4. Mesleki akne ve kozmetik akne: Kömür katranı, yağlar, petrol ürünleri, klorlu aromatik hidrokarbonlar gibi çözünmeyen, folikülde daralma yaratan maddelere maruz kalınmasıyla oluşan aknedir. Folikülde tıkaç oluşturan kozmetik maddelere bağlı gelişen formuna ise kozmetik akne denilmektedir (46).

2.1.6.5. Klorakne: Klorlu aromatik hidrokarbonlarla temas ile oluşan akne varyantıdır (46).

2.1.6.6. İlaça bağlı akne: Kortikosteroidler, lityum, izoniazid, iyod, bromid, anabolik steroid gibi ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan akne varyantıdır (46).

2.1.6.7. Tropikal akne: Aşırı sıcak maruziyetine bağlı gelişen aknedir (46).

2.1.6.8. Radyasyon aknesi: İyonize radyasyon maruziyetine bağlı gelişen akne varyantıdır (46).

2.1.6.9. Neonatal akne: Yenidoğanların %20'sinde gelişir. Genellikle doğum sonrası ilk 4-6 haftada ortaya çıkar ve sıklıkla erkek bebeklerde görülür. Kendiliğinden 3. ayda gerilediğinden tedavi gerektirmez (58).

2.1.6.10. İnfantil akne: Doğumdan sonra 3-6 ay arasında gelişmektedir. Komedonlar, derin kistler, nodüller, sinüs traktları ve skarlar görülmektedir. Eğer infantil akne ile birlikte pubik kıl çıkışı ve testiküler genişleme varsa puberte başlangıcının işareti olabilmektedir. Ayrıca infantil akne varlığı adölesan dönemde daha şiddetli akne geçirileceğinin habercisi olabilmektedir (58).

2.1.7. Tanı: Tanı genellikle klinik bulgulara dayanılarak konur (59).

2.1.8. Histopatoloji: Akne lezyonlarının histopatolojik özellikleri klinik tabloya göre değişmektedir. Erken dönemde komedonlar görülür (46). Komedonlar ince bir epitel ve lamellar lipid keratinöz madde ile dolu, genişlemiş foliküler kanal ile karakterizedir (54). Folikül epiteli gerildikçe kistik yapılar dermis içerisine rüptüre olmaktadır. Keratin, kıl ve bakteriler gibi kistik bileşenler inflamatuvar cevabı tetiklemektedir. Akut dönemde nötrofiller ortaya çıkmakta ve püstül oluşumu gerçekleşmektedir (46). Püstül varlığında, lenfositler ve polimorfonükleer lökositler ile çevrelenmiş folikülosentrik apseler görülmektedir (54). Lezyonlar olgunlaştıkça

folikül içinde yabancı cisim granüloamatöz inflamasyonu oluşmakta ve son evrede skar oluşumu gözlenmektedir (46).

2.1.9. Laboratuvar Bulguları: Özel bir laboratuvar bulgusu yoktur (26). Eğer hastada hiperandrojenemi bulguları varsa hormonal tetkikler istenmelidir (26). Önerilen tetkikler kortizol, DHEA-S, testosteron, androstenedion ve prolaktin düzeyi ile pelvik ultrasonografidir. DHEA-S, böbreküstü bezi androjen üretimini yansıtırken, testosteron ve androstenedion yumurtalık ve böbreküstü bezleri tarafından üretilen androjeni göstermektedir. Polikistik over sendromu, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ya da virilizasyon bulguları ortaya çıkaran maligniteler araştırılmalıdır (60).

2.1.10. Ayırıcı Tanı: Akne rozasea, perioral dermatit, Pityrosporum ve gram negatif folikülitler ayırıcı tanıda akla gelmelidir (59). Ayrıca nevüs komedonikus, demodikozis, verruka plana, anjiofibrom, keratozis pilaris, milia, miliria rubra, molluskum contagiosum ve enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (61).

2.1.11. Tedavi: İlk aşamada tedavi planını etkileyebilecek diğer tıbbi sorunları dışlamak için kapsamlı bir öykü alınmalıdır (50). Akne tedavisinin temel amacı, mevcut akne lezyonlarını kontrol etmek, skarlaşmayı önlemek, hastalığın süresini sınırlamak ve morbiditeyi en aza indirmektir. Hastalar iyileşme başlangıcının 3-6 hafta kadar sürebileceği konusunda bilgilendirilmelidir (62). Çoğu hastada inflamatuvar ve non-inflamatuvar lezyonlar bir arada bulunur. Tek başına antibiyotiklerle yapılan monoterapi, genellikle antibiyotik direncinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (50). Kombinasyon tedavisi monoterapiye göre daha fazla başarı sağlamaktadır. Akne tedavisi topikal ve sistemik tedaviler olarak ikiye ayrılabilir (62).

2.1.11.1. Topikal tedaviler: Topikal tedavi ajanları, etkilenen bölgeye doğrudan uygulama avantajına sahiptir. Böylece sistemik absorpsiyon oranı azalmaktadır (62).

2.1.11.1.1. Topikal retinoidler: Topikal retinoidler akne tedavisinin temelini oluşturlar (63,64). Matür komedonları ortadan kaldırır, mikrokomedon oluşumunu azaltırlar. TLR’i baskılayarak, sitokinleri azaltarak antiinflamatuvar etki gösterirler (64). Gebelik döneminde kullanılmaları kontrendikedir. Eritem, kuruluk, kaşıntı, yanma-batma gibi lokal yan etkiler, tedavinin erken aşamasında sıklıkla görülmektedir (64). A vitamini türevi olan tretinoin, sentetik retinoid analogu olan adapalen, tazaroten, akne tedavisinde kullanılan topikal retinoidlerdir (62).

2.1.11.1.2. Topikal antibiyotikler: Topikal antibiyotiklerin en önemli avantajı irritasyon yapma risklerinin düşük olmasıdır (65). En önemli dezavantajı C. acnes ve S. aureus gibi bakterilere direnç gelişmesidir (65,66). Direnç probleminden dolayı eritromisin ve klindamisin konsantrasyonu %1’den %4’e çıkarılmış, çinko, benzoilperoksit veya retinoidler ile kombine hale getirilmiştir (65). Genellikle kombinasyon preparatları tedavide önerilmektedir (65).

2.1.11.1.3. Diğer topikal tedaviler:

Benzoil peroksit: Güçlü bir antibakteriyel, hafif komedolitik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir (50). Benzoil peroksit kullanımına bağlı gelişen bakteriyel direnç gösterilmemiştir (50). Bu nedenle antibiyotiklere karşı gelişen direnci azaltmak için sıklıkla topikal antibiyotiklerle birlikte kullanılmaktadır (50). Güvenli bir ajan olması nedeniyle hafif ve orta derece aknede ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (64).

Salisilik asit: Keratolitik ve hafif antiinflamatuvar etki gösteren, düşük konsantrasyonlarda bakteriyostatik etkisi olan bir ajandır (62).

Azelaik asit: C. acnes’in protein sentezini inhibe eden doğal bir dikarboksilik asittir (67). Antimikrobiyal ve antikomedojenik etkiye sahiptir. Hipopigmentasyona neden olabileceği için koyu tenli hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (68).

Bu tedavilerin dışında sülfür, hidrojen peroksit, niasinamid, triklosan ve sodyum sülfosetamid gibi topikal tedavi seçenekleri de mevcuttur (62).

2.1.11.2. Sistemik Tedaviler

2.1.11.2.1. Antibiyotikler: Antibiyotiklerin primer etki mekanizması, *C. acnes*'i baskılayarak, bakteri aracılı inflamasyonu azaltmaktır (46). Tetrasiklin grubu akne tedavisinde ilk sırada yer alan oral antibiyotiktir (64). En sık görülen yan etkisi gastrointestinal semptomlardır. Dişlerde renk değişikliği, fotosensitivite ve özofajit yapmaktadır. Gebelerde, 12 yaşın altındaki çocuklarda ve böbrek fonksiyon bozukluğunda tetrasiklin kullanımı önerilmemektedir (54).

Yan etkilerinden dolayı tetrasiklin alamayan ve oral antibiyotik tedavisi gerektiren gebelerde amoksisilin yararlı olabilmektedir (54). Klindamisin de tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır fakat psödomembranoz kolit yaptığı için kullanımını sınırlıdır (54). Sülfonamidler diğer antibiyotiklere dirençli akne tedavisinde kullanılan ajanlardır. Ancak yüksek ilaç reaksiyonu riski kullanımını sınırlandırmaktadır (54).

Makrolid grubunda yer alan azitromisin, eritromisinin metil türevidir (69). *C. acnes* dahil olmak üzere birçok bakteriye karşı antimikrobiyal etki göstermektedir (70). Gastrointestinal yan etkisi diğer makrolidlere göre daha azdır. Gebelikte güvenle kullanılabilir. Haftada üç gün kullanılması ve yan etkisinin minimal olması avantajlarıdır (69).

2.1.11.1.2. İsoetretinoin: Retinoik asidin aktif metabolitidir (10). "Food and Drug Administration" (FDA) onayını 1982 yılında almış olan isotretinoin, akne tedavisinde etkili ve remisyon süresi uzun bir ilaçtır. Şiddetli aknede, diğer tedavilere yanıtı olmayan orta şiddetli aknede ve skar bırakma eğilimi olan aknede kullanılır (6). Akne vulgaris dışında gram-negatif folikülit, inflamatuvar rozasea, piyoderma fasiyale, akne fulminans ve akne konglobata tedavilerinde yer alır (54). Etkisini sebace bez fonksiyonunu inhibe ederek, keratinizasyonu, *C. acnes* sayısını ve inflamatuvar yanıtı azaltarak gösterir. Böylece akne patogenezinde yer alan dört basamağı da etkilemektedir. Yaklaşık olarak dört haftada sebace gland aktivitesinde %90 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (71).

İsotretinoin dozu 0,5-1 mg/kg/gündür. Potansiyel olarak uzayan remisyon elde etmek için tedavi boyunca kümülatif dozun, yani 120-150 mg/kg tamamlanması önerilmektedir (54).

Teratojen bir ilaç olup, kraniofasiyal ve kardiyovasküler anomalilere neden olmaktadır (49). Gebelik ve emzirme döneminde, karaciğer fonksiyon bozukluğunda, kontrolsüz hiperlipidemide, hipervitaminoz ve böbrek yetmezliği durumunda kontrendikedir. Tam kan sayımı, renal ve hepatik fonksiyon testleri, gebelik testi, açlık kan lipid düzeyleri isotretinoin kullanan hastalarda yapılması gereken laboratuvar tetkikleridir (71). Gebelik testi her ay yapılmalıdır. Hastalara tedavi bitiminden en az 1 ay sonrasına kadar gebe kalmaması gerektiği belirtilmelidir (49).

İsotretinoinin en sık görülen yan etkileri cilt ve mukozalarda, doza bağımlı olarak ortaya çıkan kuruluktur. Keilit, oral ve nazal mukoza kuruluşunun yanı sıra genel kserozis olarak da görülür. Ayrıca, lezyonlarda akne fulminans benzeri alevlenme, aşırı granülasyon dokusu oluşumu ve özellikle S. aureus ile oluşan enfeksiyonlar görülebilmektedir (46). Epistaksis, fotosensitivite, miyalji, psödotümör serebri ve hiperlipidemi diğer bilinen yan etkileridir (64). Serum total kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL konsantrasyonlarını arttırdığı ve HDL'yi düşürdüğü bilinmektedir (7). Dislipidemiye hangi mekanizmalarla yol açtığı henüz tam olarak bilinmemektedir. Serum lipidlerindeki bu değişikliklerin potansiyel olarak aterogenezi teşvik ettiği düşünülmektedir (7).

Tırnaklarda kırılganlık, incelme, paronişi ve unguis inkarnatus görülebilmektedir. Konjunktivada kuruluk, keratit, konjunktivit, korneal opasite, görme değişiklikleri ve gece körlüğü bilinen oküler yan etkileridir (72,73). Psödotümör serebri nedeniyle baş ağrısı yapabilmektedir (72). Ayrıca artralji, letarji, baş dönmesi, senkop, halsizlik, uykusuzluk, güçsüzlük gibi yan etkileri de vardır (72).

İsotretinoin tedavisinin depresyon ve intihar riskini arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (74,75). Yapılan bir çalışmada, bipolar bozukluğu olan hastaların isotretinoin tedavisi altında semptomlarının alevlendiği gösterilmiştir (76). Birkaç çalışmada ise, isotretinoin ile psikoz arasında olası bir bağlantı olduğu belirtilmiştir (77-79). Bununla birlikte, aknenin etkili bir şekilde tedavi edilmesinin hastanın

kendisini daha iyi hissetmesine neden olduğu ve depresyonu artırmadığı da belirtilmektedir (77,80,81).

2.1.11.1.3. Hormonal tedavi: Hormon tedavisi adölesan ve yetişkin kadınlarda bir tedavi seçeneğidir (62). Oral kontraseptifler seks hormonu bağlayan globulini artırarak, serbest testosteron seviyesini azaltırlar. Androjen tarafından tetiklenen sebum üretimini azaltarak akne tedavisinde yer almaktadırlar (62).

2.2. Ateroskleroz

2.2.1. Tanım: Ateroskleroz arter duvarını tutan, intima tabakasında lipid ve inflamatuvar hücre birikimi ile karakterize bir hastalıktır (82). Çoğunlukla orta çaplı elastik arterleri etkilemektedir (22). Ateroskleroz varlığı koroner arter hastalıkları (akut koroner sendrom, inme, miyokard infarktüsü) ve serebrovasküler hastalıkların oluşmasına yol açmaktadır (83). Miyokard infarktüsü vakalarının %90'ının, inme vakalarının %60'ının, kalp yetmezliği hastalarının ve demans vakalarının üçte birinin ateroskleroza bağlı geliştiği tahmin edilmektedir (84). Hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, diabetes mellitus, fiziksel inaktivite ve obezite kardiyovasküler mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörleri olup, bu durum ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (85).

2.2.2. Normal Arter Yapısı: Normal arter yapısı intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır. İçteki intima tabakası bazal tabakaya yapışık olan endotel hücreleriyle birlikte kompleks bir yapıdan oluşmaktadır. Endotel tabakası bazal membranın üzerindedir ve içerisinde tip IV kollajen, laminin, fibronektin gibi nonfibriler kollajen tiplerini barındırmaktadır. Yaşlandıkça bu tabaka vasküler düz kas hücreleri ve tip I-III kollajen fibrilleri içermekte ve kalınlaşmaktadır (12). İntima ile medya tabakasını iç elastik membran bağlamaktadır. Aort gibi elastik arterlerin media tabakasında, elastinden zengin ekstraselüler matriks elemanları ve iyi gelişmiş düz kas hücreleri bulunur (12). Medya tabakası ile adventisya tabakası arasında dış elastik membran bulunmaktadır. Adventisya tabakası intima tabakasına göre daha gevşek kollajen içermektedir. Vasa vazorum ve sinir uçları bu tabakadan giriş yapmaktadır. Diğer tabakalara göre daha az hücre içermekte, fibroblastlar ve mast hücreleri yer almaktadır (12).

2.2.3. Normal Endotel Yapısı: Endotel damar duvarının iç kısmını örten tabakadır. Mitogenez, anjiyogenez, vasküler geçirgenlik ve sıvı dengesine katkıda bulunmaktadır (86). Basınç, kayma gerilimi (shear stres) gibi mekanik uyarıları ve hormonal uyarınları algılamaktadır. Bu uyarılara cevaben, vazomotor fonksiyonu düzenleyen, inflamatuvar süreçleri tetikleyen ve hemostazı etkileyen ajanları serbest bırakır. (87). Endotel tarafından üretilen vazokonstriktörler arasında endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin II (A-II), prostoglandin H₂, tromboksan A₂ ve reaktif oksijen türevleri (ROT) yer alır. Vazodilatatör maddeler arasında nitrik oksit (NO), prostasiklin, endotelden türetilmiş hiperpolarize edici faktörler, adrenomedüllin ve C-tipi natriüretik peptit yer alır. İnflamatuvar hücreler arasında NO, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin ve nükleer faktör-kappa B (NF-κB) bulunmaktadır (86).

2.2.3. Risk Faktörleri: Aterosklerozun kesin nedenleri tam olarak bilinmemesine rağmen, total kolesterol ve LDL seviyesinde artma, HDL seviyesinde azalma, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus, obezite ve sedanter yaşam tarzı aterosklerozun risk faktörleri arasında yer almaktadır (82). Değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri tablo 2.2.3'te özetlenmiştir (88).

Tablo 2.2.3: Ateroskleroz oluşumunu artıran risk faktörleri (88)

Değiştirilemez Faktörler	Değiştirilebilir Faktörler
Yaş	Sigara
Cinsiyet	Obezite
Etnik köken	Hipertansiyon
Aile hikayesi	Hiperlipidemi
	Diabetes mellitus/İnsülin rezistansı
	Sedanter yaşam
	Stres ve depresyon

2.2.3.1. Yaş ve cinsiyet: Yaş kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 yaş ve östrojen replasmanı almayan erken menapoz giren kadınlar ateroskleroz için risk taşımaktadırlar (89).

2.2.3.2. Aile hikayesi: Ailesinde iskemik kalp hastalığı varlığı, artmış akut miyokard infarktüsü riski ile ilişkilendirilmiştir (90). Bertuzzi ve ark. yaptıkları çalışmada birinci derece akrabalarında iskemik kalp hastalığı bulunanlarda, iki kat artmış akut miyokard infarktüsü olduğunu rapor etmişlerdir (90).

2.2.3.3. Sedanter yaşam: Uzun süreli düzenli egzersiz yapmanın antiinflamatuar etki gösterdiği ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bildirilmektedir (91).

2.2.3.4. Sigara: Sigara içmek, inme ve koroner hastalıklar için major risk faktörüdür (92). Howard ve ark. yaptıkları çalışmada, hem aktif sigara içiciliğinin, hem de çevresel maruziyetin ateroskleroz riskini artırdığını rapor etmişlerdir (92).

2.2.3.5. Hipertansiyon: Ateroskleroz ve koroner kalp hastalıklarının en önemli ve sık görülen risk faktörüdür (93). Prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (93).

2.2.3.6. Hiperlipidemi: Prospektif kohort çalışmalarında ve hayvan deneylerinde, total serum kolesterol konsantrasyonunun koroner arter hastalıkları için en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (93). Total kolesterol seviyesi >260 mg/dl olan erkeklerde yüksek risk oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda HDL'nin koroner arter hastalıklarında anti-aterosklerotik etki yaptığı gösterilmiştir (93). LDL yüksekliği ise miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölümle bağlantılı major bir risk faktörüdür (94). Trigliserid seviyesinde artış da kardiyovasküler hastalık riskini hem erkeklerde hem de kadınlarda artırmaktadır (95).

2.2.3.7. Diabetes mellitus: Kardiyovasküler hastalık gelişimi için majör risk faktörüdür (96). Hem tip 1 hem de tip 2 diabetes mellitusun, miyokard infarktüsüne neden olan aterosklerozun gelişimini hızlandığı gösterilmiştir. Diabeti olan hastalarda, olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık ve inme riski 2-3 kat daha yüksektir (96).

2.2.3.8. Diğer risk faktörleri: Hs-CRP, lipoprotein (a) ve homosistein düzeyi yüksekliği yeni tanımlanmış olan risk faktörleridir (94).

2.2.4. Patogenez: Ateroskleroz, yağlı çizgilenme ile başlayan ve aterom plağına ilerleyen kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu yağlı çizgilenme oluşumu ilerledikçe endotel disfonksiyonu, monosit adezyonu, oksidatif stres, köpük hücre oluşumu, vasküler düz kas proliferasyonu, kollajen birikimi ve trombosit aktivasyonu gerçekleşmektedir. Proinflamatuvar ve protrombotik olaylar plağın oluşmasına ve ilerlemesine sebep olmaktadır (15). Kardiyovasküler risk faktörleri, vazodilatör ve anti-trombotik faktörlerin kaybolmasını, vazokonstrüktör ve protrombotik faktörlerin artmasını sağlayarak kronik inflamatuvar süreci başlatmaktadır (97).

2.2.4.1. Endotelial disfonksiyon: İlk olarak 1990 yılında, hipertansiyonu olan kişinin önkol damarında tanımlanmıştır (87). Ross tarafından tanımlanan hasara tepki hipotezi aterosklerozun temel basmağını oluşturmaktadır (98). Kronik olarak kardiyovasküler risk faktörlerine ve bozulmuş sirkülasyona maruz kalmak, endotelin savunma mekanizmalarını bozmakta ve endotelial disfonksiyon meydana gelmektedir (85).

NO, vasküler tonus ve reaktivitenin korunmasında rol alan, endotel kaynaklı vazodilatör bir maddedir. Bazal vasküler düz kas hücre tonusunun ana belirleyicisidir. Trombosit ve lökosit aktivasyonunu inhibe etmekte ve vasküler düz kasları korumaktadır (86). Endotel disfonksiyonu, genellikle düşük NO biyoyararlanımı nedeniyle asetilkolin veya kayma gerilimi gibi vazodilatör uyarılara endotelin vazodilasyonu başlatamamasıdır. Endotelial disfonksiyonda vazokonstrüktif durum baskın hale gelmekte ve denge bozulmaktadır (85).

Endotel fonksiyonunu kaybettiğinde, subendotelial boşlukta biriken LDL içeren plazma bileşenlerine geçirgen hale gelmektedir (99). Ek olarak NO serbest bırakma kapasitesini kaybetmektedir. Lökosit adezyon yeteneği ve trombosit aktivasyonu artmakta, antitrombotik moleküllerin salınması azalmakta ve protrombotik bir ortam oluşmaktadır (99). Lökositlerin, özellikle monositlerin ve CD4(+) lenfositlerin eklenmesi, yağlı çizgiler ve gelişmiş lezyonların oluşumuna önemli derecede katkıda bulunmaktadır. (99). Subendotelial bölgede makrofajlar açığa çıkmaktadır. Makrofajlar ve endotelden salınan büyüme faktörleri ile düz kas hücrelerinde çoğalma gerçekleşmektedir (100). Mevcut kanıtlar endotelial disfonksiyonun, aterosklerotik süreçte erken bir basamak olduğunu, plağın

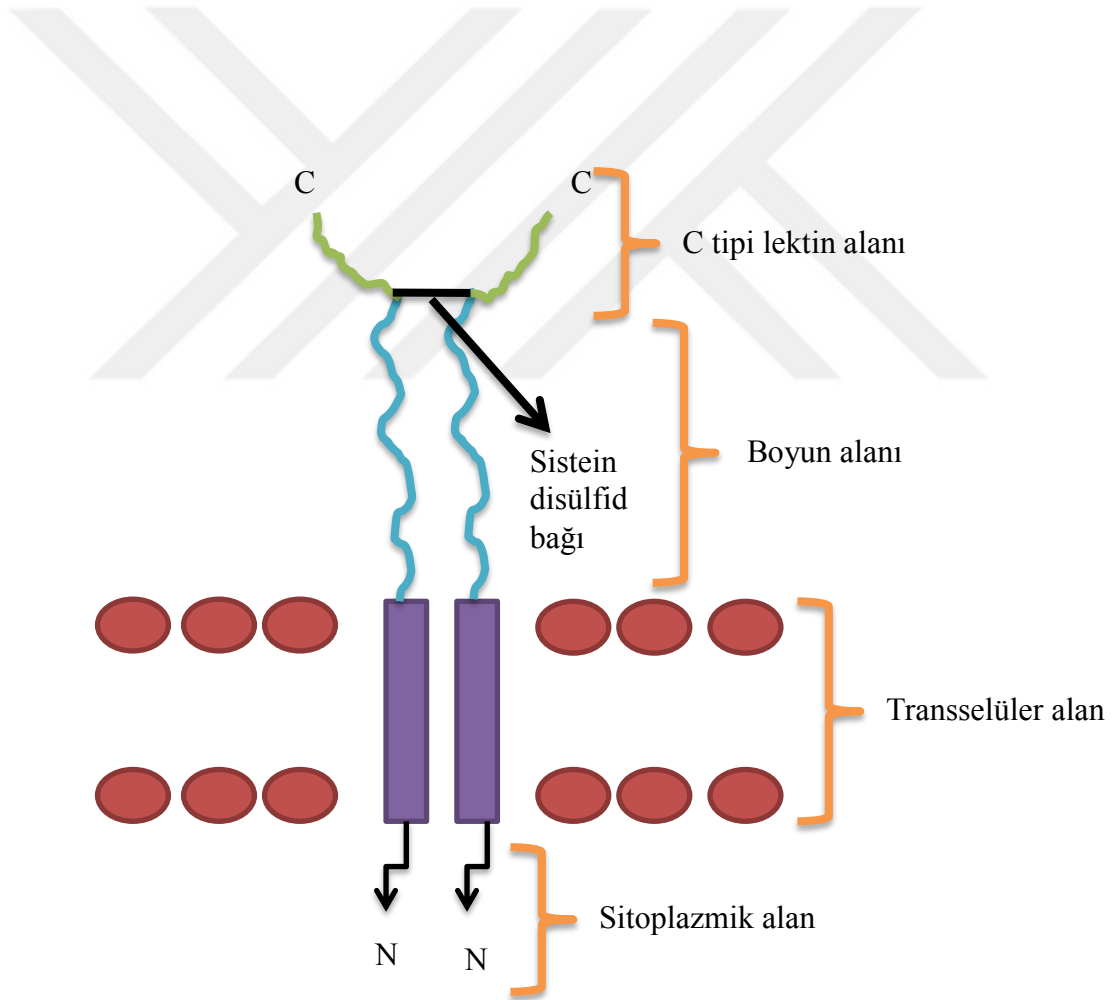
ilerlemesine ve komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olduğunu göstermektedir (101).

2.2.4.2. Lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu: Aterosklerozun başlangıç aşamasında LDL, proteoglikanlar açısından zengin ekstraselüler matriks proteinlerine yapışarak, subendotelyal alanda birikmektedir (102). Subintimal boşluğa girdikten sonra, LDL modifikasyona uğramakta, agregre veya okside olmaktadır. LDL'nin agregasyonu, subendotelyal alanda bulunan immün hücreler tarafından büyük komplekslere dönüştürülmektedir (102).

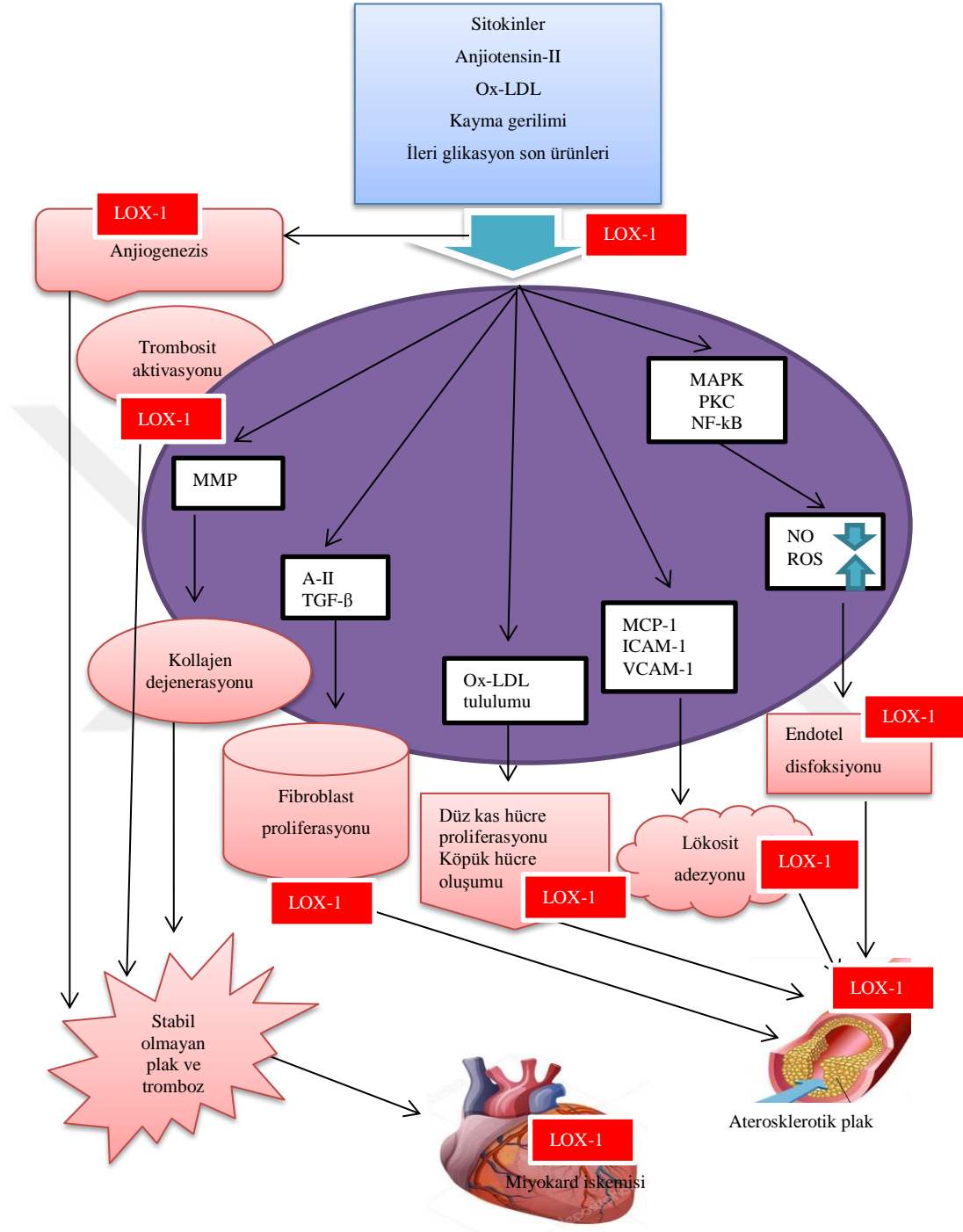
Doğal LDL endotelde hasara neden olmamakta ve makrofajlar tarafından tanınmamaktadır. LDL'nin makrofaj tarafından tanınması için modifiye olması gerekmektedir (100). Proteolitik modifikasyon, agregasyona yol açan modifikasyon ve oksidatif modifikasyon olmak üzere üç şekilde olmaktadır (100). LDL oksidasyonunu tamamladığında, yapısındaki apolipoprotein B-100 (apo B-100) değişmekte ve makrofajların çöpçü reseptörleri tarafından tanınıp fagosite edilmektedir (103). Negatif yüklü hücre dışı matriks proteoglikanlarına bağlanan Apo B-100, intimada LDL partiküllerinin tutulmasına yol açmaktadır. Burada reaktif oksijen türevleri ve inflamatuvar hücrelerden salıverilen miyeloperoksidaz ve lipooksijenaz gibi enzimler tarafından oksidatif modifikasyona uğramaktadır. Ox-LDL, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve endotelyal hücrelerin kemokin salgılanmasını tetiklemektedir (83). Makrofajlar Ox-LDL'yi kolesterol esterleri olarak depolamakta ve köpük hücrelerine dönüştürmektedir. Bu hücreler prokoagülan faktörler ve inflamatuvar sitokinler salgılamakta ve hücre dışında birikerek, elektron mikroskopu ile görülebilecek lipid damlacıklarını oluşturmaktadır (104).

2.2.4.3. Ox-LDL ve LOX-1: Ox-LDL ateroskleroz gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır. LOX-1, Ox-LDL'nin çöpçü reseptörlerinden birisidir. LOX-1 arter duvarındaki hücreler tarafından Ox-LDL'nin alınmasında, oksidatif stres ve inflamasyonun gelişiminde rol alan sinyal yollarının indüksiyonunda önemli bir rol oynamaktadır (15). LOX-1, Ox-LDL'ye seçici olarak bağlanabilen ve 273 amino asitten oluşan 50 kDa ağırlığında tip II membran glikoproteinidir (17). İnsan 12⁵ kromozomu üzerinde *OLR1* geni tarafından kodlanır. Hücre dışı dört bölgeden oluşmaktadır (Şekil 2.2.4.3.1) (105). LOX-1'in makrofajlarda eksprese edildiği ancak

TNF- α ve kayma gerilimi aracılığıyla çeşitli hücre tiplerini de uyaralabildiği gösterilmiştir (17). LOX-1 ile aktive edilen sinyal yolu, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz kompleksi boyunca süperoksit radikal oluşumunu arttırdığı gibi NF- κ B aktivasyonu yoluyla VCAM-1'in transkripsiyonuna da neden olur (17). Her ikisi köpük hücre formasyonu ve aterogeneze yol açan inflamatuvar yanıtları indükler (17). LOX-1, Ox-LDL ile indüklenen endotelial disfonksiyonda önemli bir endotelial reseptördür. sLOX-1 ölçümü, ateroskleroz ve vasküler hastalıkların değerlendirilmesi ve tahmini için yeni bir tanı aracı olarak belirtilmektedir (16). LOX-1'in ateroskleroz mekanizmasındaki rolü şekil 2.1.4.3.2'de şematize edilmiştir.



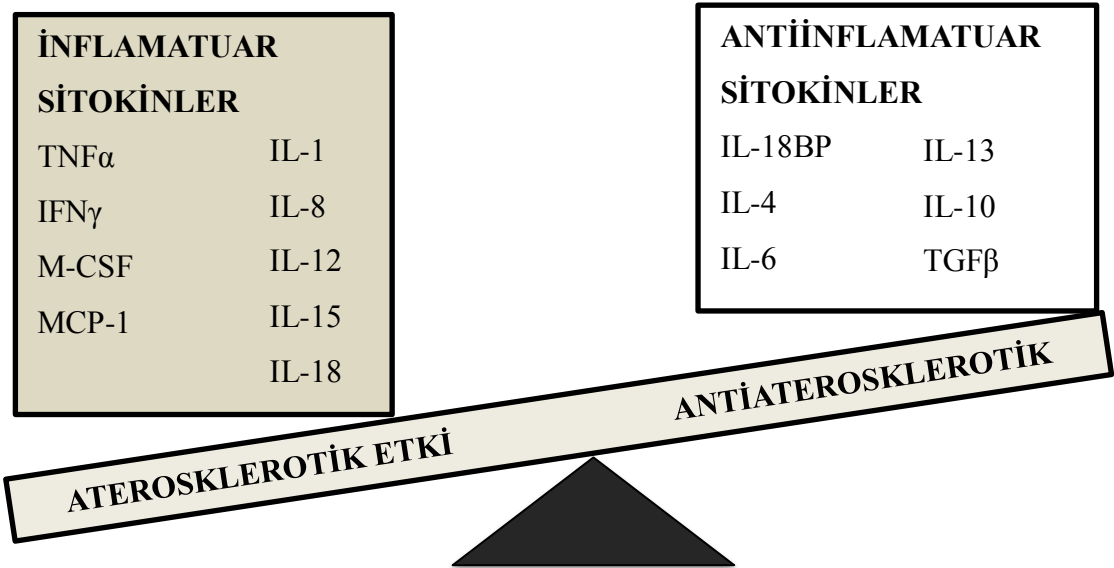
Şekil 2.2.4.3.1: LOX-1'in yapısı (105)



Şekil 2.2.4.3.2: LOX-1'in aterosklerozdaki rolü (15)

2.2.4.3. Lökosit birikimi ve adezyon molekülleri: Yapısı bozulmamış endotel, monositler dahil olmak üzere lökositlerin adezyonuna direnç göstermektedir. Endotelde inflamasyon olduğunda, çeşitli lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu artmaktadır (103). Monositlerin aterosklerotik plak yapısına katılmasında VCAM-1'in önemli olduğu görülmektedir (106). İmmünglobulin ailesinden olan VCAM-1 ve 2 dışında selektinler de adezyona katkıda bulunmaktadır. Selektinler özellikle endotel üzerinde lökositlerin yuvarlanma ve sıçrama hareketlerini tetiklemektedirler (103).

2.2.4.4. İnflamatuar hücreler: Ateroskleroz gelişiminde doğal ve adaptif (edinsel) immünitinin önemli rolü bulunmaktadır. Aterotrombotik plakta, fibroblastlarda ve makrofajlarda bulunan TLR, makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörler ateroskleroz gelişiminde görev alan reseptörlerdir. Adaptif immün sisteme ait olan T hücreleri, arter duvarında antijenle karşılaştığında birçok inflammatuar sitokin açığa çıkmasına sebep olmakta ve ateroskleroz patogenezinde yer almaktadır. İmmün sistem tarafından salıverilen birçok inflammatuar sitokin ateroskleroza tetikleyebilmekte, antiinflammatuar sitokinler ise ateroskleroza azaltabilmektedir. Bu sitokinler şekil 2.2.4.4'te belirtilmiştir (107).



Şekil 2.2.4.4: Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan inflammatuar ve antiinflammatuar sitokinler (107)

2.2.4.5. C-reaktif protein: CRP karaciğer tarafından sentezlenen pentamerik akut faz reaktanıdır. Sentezi temel olarak IL-6 tarafından kontrol edilmektedir (108). Serum CRP konsantrasyonu enfeksiyon, travma, otoimmün hastalıklar, maligniteler, cerrahi işlemler ve diğer akut inflamatuvar olaylarda artmaktadır (108). Kronik inflamasyon, aterosklerozun gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir faktördür (108). Prospektif epidemiyolojik çalışmalarda miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmek için CRP'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (20,109,110). Klinik uygulama açısından, CRP'nin LDL'den daha güçlü bir kardiyovasküler risk göstergesi olduğu düşünülmektedir (20). Kardiyovasküler mortalite riskinin bağımsız bir göstergesi olabileceği belirtilmektedir (91).

CRP kardiyovasküler hastalık gelişimini tahmin etmek için yeterli duyarlılığa sahip olmadığından, CRP yerinde duyarlılığı daha yüksek olan Hs-CRP geliştirilmiştir (20). Hs-CRP kardiyovasküler hastalık riski ile tutarlı ilişkiye sahip olan belirteçlerden birisidir. Sağlıklı erkeklerde ve kadınlarda, geleneksel risk faktörleri olan yüksek riskli hastalarda ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda ateroskleroz riskini öngörmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskini geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak belirleyebilmektedir (21).

2.2.5. Subklinik Ateroskleroz: Kardiyovasküler hastalıklar veya kardiyovasküler sistemdeki değişiklikler herhangi bir klinik belirti olmadan başlayabilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için subklinik değişikliklerin ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir (111). Subklinik aterosklerozun göstergesi olabilecek bir takım belirteçler tanımlanmıştır. Erkeklerde 55 yaşından, kadınlarda ise 65 yaşından küçük yaşta, birinci derecede akrabalarında kardiyovasküler hastalık öyküsü olması, artmış Hs-CRP seviyeleri ve ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi subklinik ateroskleroz belirteçlerindedir. Bu belirteçler basit ve maliyeti az olan belirteçlerdir (112).

Ateroskleroz risk faktörleri arasında, LDL kolesterol düzeyinde artış en önemli risk faktörüdür. Yapılan in vitro çalışmalarda, ateroskleroz gelişiminde Ox-LDL'nin doğal LDL'den daha önemli olduğu gösterilmiştir (18). Ox-LDL'nin vasküler endotel hücreleri, düz kas hücrelerini, monosit/makrofajları ve

fibroblastları proaterojenik fenotiplere dönüştürdüğü kanıtlanmıştır (18). Çalışmalarda, Ox-LDL'nin endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde ve makrofajlarda reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir (113,114). LDL'nin subendotelial aralıkta oksidatif modifikasyonu aterosklerozun erken basamaklarından birisini oluşturmaktadır (105). Dolayısıyla aterosklerozun erken dönemlerinde Ox-LDL seviyesinde artış olmakta ve Ox-LDL ölçümü subklinik aterosklerozun erken dönem belirteçlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (115).

LOX-1 ateroskleroz patogenezinde anahtar bir moleküldür. Endotel disfonksiyonu ve köpük hücre oluşumu dahil olmak üzere birçok proaterojenik mekanizmada rol almaktadır. Endotel hücreleri, trombositler, makrofajlar ve düz kas hücreleri dahil olmak üzere birçok hücrede LOX-1 eksprese edilmektedir. Modifiye lipoproteinler, CRP ve fibronektin dahil olmak üzere çeşitli ligand dizilerini bağlamaktadır (105). Ox-LDL'yi kendisine bağlayarak, endotel disfonksiyonu, köpük hücre oluşumu, damar düz kas hücre çoğalması, kollajen birikimi, apoptozis, trombosit agregasyonu ve hücre adezyonu gibi birçok mekanizmada rol almaktadır (115). sLOX-1 ateroskleroz ve vasküler hastalıkların değerlendirilmesi ve tahmini için yeni bir tanı aracı olarak düşünülmektedir (16). Dolayısıyla subklinik aterosklerozun erken dönem belirteçlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (19).

Görüntüleme teknikleri de subklinik aterosklerozun saptanması ve izlenmesi için umut verici alternatif belirteçlerdir. Noninvazif görüntüleme yöntemleri, özellikle asemptomatik popülasyonda, invaziv tekniklere göre daha çok tercih edilmektedir (112). Non-invazif görüntüleme yöntemleri arasında vasküler ultrasonografi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), kontrastsız BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), moleküler görüntüleme ve hibrid teknoloji yer almaktadır (112). İnvaziv teknikler arasında anjiyografi, intravasküler ultrasonografi (IVUS) ve benzeri teknikler (palpografi, elastografi ve sanal histoloji gibi) mevcuttur (116). Karotis intima-media kalınlığındaki artışın aterosklerotik risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülmekte ve subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde önerilmektedir (10).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya, Ekim 2017-Ekim 2018 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 18-40 yaşları arasında akne vulgaris tanısıyla sistemik isotretinoin başlanan 70 hasta alınması planlandı. Araştırma Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca 28.09.2017 tarih ve 2017/131 sayılı kararı ile onaylandı. Ayrıca T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından 93189304-514.05.01-E.30175 sayılı, 14.02.2018 tarihli karar gereğince de onaylandı. Hastalardan planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak yazılı onam alındı. Veriler gizlilik ve evrensel etik ilkeler göz önünde bulundurularak saklandı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Sistemik isotretinoin kullanan akne vulgaris hastası olmak,
- 18-40 yaş arasında olmak,
- Sistemik herhangi bir hastalığı olmamak,
- Gebe ve emziren olmamak,
- Diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, metabolik sendrom tanısı almamış olmak,
- Sigara ve alkol kullanmamak,
- Laboratuvar değerleri (hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, VLDL) normal olmak,
- Kan lipid düzeylerini etkileyen ilaç (asetilsalisilik asit, statin, A vitamini gibi) kullanmamak,
- Retinoid alerjisi ve hipersensivitesi olmamak,
- Kalp damar hastalığı olmamak,
- Hepatik ve renal fonksiyonları normal olmak.

Hastaların çalışmadan dışlama kriterleri:

- <18 yaş ve >40 yaşında olmak,
- Kardiyovasküler risk faktörlerinin eşlik etmesi (NCEP ATP III): Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz), aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter

hastalığı bulunması),

- Sigara içiyor olmak veya 2 yıl öncesine kadar sigara içmiş olmak,
- Hipertansiyonu (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg) olmak veya hipertansiyon nedeniyle tedavi görüyor olmak,
- Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL ≥ 130 mg/dl), düşük HDL değeri (<40 mg/dl) varlığı,
- Alkol kullanmak,
- Diabetes mellitus, metabolik sendrom, obesite varlığı,
- Gebelik veya laktasyon döneminde olmak,
- Kan lipid düzeylerini etkileyebilecek statin, asetilsalisilik asit, A vitamini vb. türevi ilaç kullanmak,
- Retinoid alerjisi ve hipersensitivitesi olmak,
- Miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı, koroner kalp hastalığı, angina pectoris, kalp yetmezliği, kardiyak pil takılması, valvüler kalp hastalığı ve konjenital kalp hastalığı tanısı almış olmak,
- Hepatik ve renal disfonksiyonu olmak.

3.1. Kullanılan Yöntemler

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, daha önce akne için aldığı tedaviler, hastalık süreleri, meslekleri, egzersiz yapıp yapmadıkları, diyetleri, ek kronik ve sistemik hastalıklarının olup olmadığı, ailede kronik ve sistemik hastalık olup olmadığı, bel çevreleri, boy uzunlukları, kiloları, kan basınçları not edildi. Akne değerlendirilmesi GADS kullanılarak hesaplandı. İnsülin direncini gösteren insülin direnç testi (HOMA-IR) değeri; açlık insülin düzeyi (uU/mL) X açlık glukoz düzeyi (mg/dL)/405 formülü kullanılarak hesaplandı. Vücut kitle indeksi (VKİ) ise; ağırlık (kg)/boy (m)² formülü kullanılarak hesaplandı. İso tretinoin kullanan her hastadan istenen rutin kan tetkiklerinin yanı sıra, ilaç başlangıcından itibaren ilk 1 hafta içerisinde ve 6. ayın sonunda glukoz, insülin, LOX-1, Hs-CRP, Ox-LDL değerlerini ölçmek için 2 tüp kan alındı. Alınan tüpler 30 dk bekletildikten sonra santrifüj edilerek -80 °C derecede çalışma tamamlanana kadar saklandı. Belirlenen hasta sayısına ulaşıldığında ilk ve son kan düzeyleri çalışıldı.

3.1.1. GADS: Yüz/alın, sol ve sağ yanak, burun, çene, göğüs ve üst sırt olmak üzere altı alanda değerlendirme yapıldı. Lezyonlara göre 0 (lezyon yok), 1 (komedon), 2 (papül), 3 (püstül) veya 4 (nodül) şeklinde puan verildi (55). Her bölge katsayıları ve klinik özelliklerine göre ayrı ayrı değerlendirilerek, altı bölgenin skorları hesaplanıp toplanmakta ve global akne skoruna ulaşıldı. Toplam skor 0-44 arasında değişmektedir. Skora göre 0 puan=akne yok, 1-18 puan=hafif şiddette akne, 19-30 puan=orta şiddette akne, 31-38 puan=şiddetli akne, >39 puan=çok şiddetli akne olarak değerlendirildi (117). GADS tablo 3.1.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1.1: GADS skoru

Lokalizasyon	Faktör X Grade (0-4):lokal skor	Lezyon tipi	Global skor
Alın	2x	Lezyon yok: 0	Sıfır: Hiç
Sağ yanak	2x	Komedon: 1	1-18: Hafif
Sol yanak	2x	Papül: 2	19-30: Orta
Burun	1x	Püstül: 3	31-38: Şiddetli
Çene	1x	Nodül: 4	>39: Çok şiddetli
Göğüs ve sırt	3x	Toplam:	

3.1.2. Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin 12 saatlik gece açlığını takiben, saat 9:00’da oturur vaziyette venöz kan örnekleri alındı. Serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren 5mL BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes jel seperatörlü kuru tüp (lot 8134762; Becton Dickinson, Plymouth, İngiltere) kullanılarak kanlar alındı. Alınan kan örneklerinden serum eldesi için alınan jel seperatörlü tüp 30 dakika bekletildi. Kan örnekleri, 1250 g de 15 dakika santrifüj edildikten sonra -80 °C’de saklandı. Hazırlanan serum örnekleri deney günü aşamalı olarak çözülerek farklı günlerde toplu olarak çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı.

3.1.2.1. Serumda glukoz, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), lipid profili ve immün testlerin ölçümü: Serum glukoz düzeyi, heksokinaz (ref. no.: 3L82-21 ve 3L82-41); serum ALT (ref. no.: 7D56-21) ve AST (ref. no.: 7D81-21) düzeyi enzimatik NADH (piridoksal 5-fosfat içermeyen), serum kolesterol düzeyi, kolesterol oksidaz-esteraz-peroksidaz (ref. no.: 7D62-21); serum trigliserid düzeyi enzimatik end point (ref. no.: 7D74); serum HDL düzeyi, direkt ölçüm-polimer-polianyon yöntemi (ref. no: 3K33-21) kullanan Abbott Ticari Kitleri ile Abbott Architect C8000 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) Biyokimya otoanalizöründe ölçüldü. LDL; Total Kolesterol – (HDL + VLDL) olan Friedewald formülü (118) ile ve VLDL ise trigliserid/5 olan formül ile hesaplandı. Serum insülin düzeyi Abbott Ticari Kit kullanılarak, Abbott Architect i2000SR (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) cihazında ölçüldü.

3.1.2.2. Serum LOX-1 ölçümü: LOX-1 serum düzeyi, Elabscience marka Human LOX-1 ELISA ticari kiti (Katalog No: E-EL-H1635, Elabscience Corp. Houston, TX, ABD) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml, 0.312 ng/ml, 0.156 ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay % CV'si sırasıyla 7.55, 4.2, 3.53 ve inter-assay % CV'si sırasıyla 5.36, 5.34, 5.17; saptama limit 0.16-10 ng/ml olarak bildirildi. Sonuçlar ng/ml olarak belirtildi.

3.1.2.3. Serum Ox-LDL ölçümü: Ox-LDL serum düzeyi, Elabscience marka Human Ox-LDL ELISA ticari kiti (Katalog No: E-EL-H0124, Elabscience Corp. Houston, TX, ABD) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62.5 pg/ml, 31.25 pg/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay % CV'si sırasıyla 6.37, 5.59, 4.7 ve inter-assay % CV'si sırasıyla 6.5, 5.71, 3.7; saptama limit 31.25-2000 pg/ml olarak bildirildi. Sonuçlar pg/ml olarak belirtildi.

3.1.2.4. Serum Hs-CRP ölçümü: CRP serum düzeyi, Elabscience marka Human CRP ELISA ticari kiti (Katalog No: E-EL-H0043, Elabscience Corp. Houston, TX, ABD) üreticinin talimatlara uygun olarak çalışıldı. Kalibrasyon eğrisi 25 ng/ml, 12.5 ng/ml, 6.25 ng/ml, 3.12 ng/ml, 1.56 ng/ml, 0.78 ng/ml, 0.39 ng/ml standartlar kullanılarak çizildi. Düşük, orta ve yüksek seviyeli örneklerin intra-assay

% CV'si sırasıyla 4, 4.08, 3.57 ve inter-assay % CV'si sırasıyla 8, 6.38, 3.85; saptama limit 0.39-25 ng/ml olarak bildirildi. Sonuçlar ng/ml olarak belirtildi.

3.1.3. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0” paket programı kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için sayısal değişkenlerin normal dağıldığı durumda ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermediği durumda ise medyan, [minimum–maksimum] değerleri verildi. Kategorik değişkenler için ise sayı ve % (yüzde) değerleri verildi. Başlangıç ve 6. aydaki ölçüm değerlerini karşılaştırmada parametrik test varsayımı sağlayan değişkenler için bağımlı gruplar t-testi, parametrik test varsayımı sağlamayan değişkenler için ise Wilcoxon İşaretleli sıra testi kullanıldı. Değişkenlerin hem zamana göre hem de cinsiyete göre değişimlerini incelemede parametrik test varsayımı sağlandığı durumda iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Varsayımlar sağlanmadığında ise her bir zaman noktasında cinsiyetleri karşılaştırmada Mann Whitney u testi kullanıldı. Kan değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim miktarı ile, hastaya ait diğer veriler arasında ilişki olup olmadığına Pearson's korelasyon analizi ile bakıldı. Tedavi öncesi ve sonrası değişim miktarı medyan bölme (median split) yöntemi ile iki gruba ayrılarak, bu iki grup arasındaki farklar bağımsız gruplar için t-testi ile değerlendirildi. Kan değerlerindeki tedavi öncesi ve sonrası değişim miktarını tahmin eden değişkenler için cut-off değerleri ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edildi ve bu değerden küçük olan p değerleri için ($p<0.05$) sıfır hipotezi reddedilerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 70 hasta dahil edildi. Hastaların 7'si şehir değişikliği ve tedaviyi yarıda bırakma nedeniyle takipten çıkarıldığı için çalışma 63 isotretinoin kullanan akne vulgaris hastası ile tamamlandı.

Hastaların %84.1'i (n=53) kadın, %15.9'u (n=10) erkek idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: İso tretinoin tedavisi alan akne vulgaris hastalarında cinsiyet dağılım grafiği

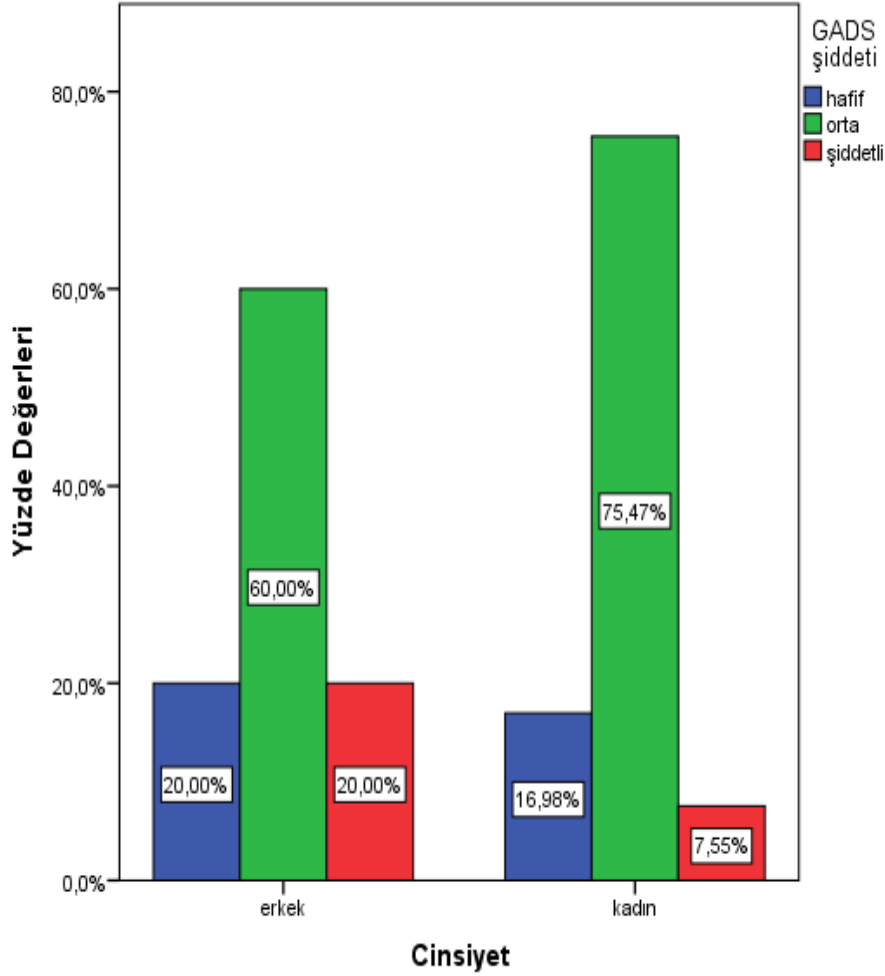
Hastaların yaşları incelendiğinde 18-28 yıl arasında olduğu ve yaş ortalamasının 21.21 ± 2.2 yıl olduğu saptandı (Tablo 4.1).

Hastaların meslekleri incelendiğinde; %88.9'unun (n=56) öğrenci, %6.3'ünün (n=4) özel sektör çalışanı, %3.2'sinin (n=2) doktor ve %1.6'sının (n=1) hemşire olduğu tespit edildi. Eğitim düzeyleri incelendiğinde; %88.9'unun (n=56) üniversiteli, %6.3'ünün (n=4) lise mezunu ve %4.8'inin (n=3) yüksek lisans mezunu olduğu saptandı. Hastalık süresi 1-11 yıl arasında idi. Ortalama akne vulgaris süresi 5.5 ± 2.7 yıl olarak tespit edildi (Tablo 4.1). İso tretinoin tedavisi başlamadan önce hastaların %85.7'sinin (n=54) topikal antibiyotik+benzeoil peroksit kombinasyonu, %9.5'inin (n=6) topikal retinoid, %19'unun (n=12) topikal retinoid+antbiyotik kombinasyonu, %82.5'inin (n=52) sistemik antibiyotik, %30.2'sinin (n=19) topikal antibiyotik ve %7.9'unun (n=5) azelaik asit kullandığı tespit edildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Özellikler		Sayı	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	10	15.9	
	Kadın	53	84.1	
Meslek	Öğrenci	56	%88.9	
	Özel sektör çalışanı	4	%6.3	
	Doktor	2	%3.2	
	Hemşire	1	%1.6	
Yaş (Yıl)	Ortalama	Std	Minimum	Maksimum
		Sapma		
	21.21	2.2	18	28
Eğitim Düzeyi	Lise	4	%6.3	
	Üniversite	56	%88.9	
	Yüksek Lisans	3	%4.8	
Hastalık süresi (Yıl)	Ortalama	Std	Minimum	Maksimum
		Sapma		
	5.5	2.7	1	11
İsotretinoin tedavisi öncesinde akne vulgaris için kullanılan ilaçlar	Topikal antibiyotik+benzoil peroksit kombinasyonu	54	%85.7	
	Topikal retinoid	6	%9.5	
	Topikal retinoid+antibiyotik kombinasyonu	12	%19	
	Sistemik antibiyotik	52	%82.5	
	Topikal antibiyotik	19	%30.2	
	Azelaik asit	5	%7.9	

GADS skorunun cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde, erkeklerin %20'sinin hafif, %60'ının orta, %20'sinin şiddetli aknesi olduğu, kadınların %16.98'inin hafif, %75.47'sinin orta ve %7.55'inin şiddetli aknesi olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Hastaların GADS şiddetinin cinsiyete göre dağılım grafiği

GADS düzeyinin tedavi öncesi ortalaması 22 ± 5.7 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası GADS düzeyinin ortalaması 1.8 ± 3.1 olarak saptandı. GADS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi ($p < 0.001$) (Tablo 4.2).

Hastaların insülin düzeyinin tedavi öncesi 2.9-46.2 uU/mL arasında olduğu ve medyan değerinin 9 uU/mL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında insülin düzeyinin 3.4-57.9 uU/mL arasında olduğu ve medyan değerinin 7.7 uU/mL olduğu saptandı. İnsülin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p = 0.997$) (Tablo 4.2).

Glukoz düzeyinin tedavi öncesi ortalaması 85.7 ± 8.3 mg/dL olarak tespit edildi. Tedavi sonrası glukoz düzeyinin ortalaması 89.7 ± 8.3 mg/dL olarak saptandı. Glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p=0.002$) (Tablo 4.2).

HOMA-IR düzeyinin tedavi öncesi 0.6-12.3 arasında olduğu ve medyan değerinin 2 olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası HOMA-IR 0.7-13.2 arasında olduğu ve medyan değerinin 1.7 olduğu saptandı. HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.848$) (Tablo 4.2).

VKİ düzeyinin tedavi öncesi $16.2-28.1$ kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 21.8 kg/m² olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası VKİ düzeyinin $17-28.1$ kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 21.2 kg/m² olduğu saptandı. VKİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.073$) (Tablo 4.2).

Bel çevresi düzeyinin tedavi öncesi ortalaması 74.3 ± 7.7 cm olarak tespit edildi. Tedavi sonrası bel çevresi düzeyinin ortalaması 74.7 ± 8.6 cm olarak saptandı. Bel çevresi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.529$) (Tablo 4.2).

Sistolik kan basıncı düzeyinin tedavi öncesi ortalaması 109.7 ± 9.6 mmHg olarak tespit edildi. Tedavi sonrası sistolik kan basıncı düzeyinin ortalaması 112.2 ± 11.5 mmHg olarak saptandı. Sistolik kan basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.103$) (Tablo 4.2).

Diyastolik kan basıncı düzeyinin tedavi öncesi 60-85 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 75 mmHg olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası diyastolik kan basıncı düzeyinin 55-99 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 80 mmHg olduğu saptandı. Diyastolik kan basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.352$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası metabolik parametrelerin ve GADS skorunun karşılaştırılması

Özellikler	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
GADS^a	22±5.7 22 [9 – 34]	1.8±3.1 0 [0 – 16]	<0.001*
İnsülin^b (uU/mL)	11.1±8.5 9 [2.9 – 46.2]	11.1±9.2 7.7 [3.4 – 57.9]	0.997
Glukoz^a (mg/dL)	85.7±8.3 85 [65 – 108]	89.7±8.3 89 [69 – 109]	0.002*
HOMA-IR^b	2.4±2.1 2 [0.6 – 12.3]	2.5±2.2 1.7 [0.7 – 13.2]	0,848
Vücut Kitle İndeksi^b (kg/m²)	21.7±2.5 21.8 [16.2 – 28.1]	21.5±2.5 21.2 [17 – 28.1]	0.073
Bel çevresi^a (cm)	74.3±7.7 73 [61.5 – 96]	74.7±8.6 73 [61 – 96.5]	0.529
Sistolik kan basıncı^a (mmHg)	109.7±9.6 110 [90 – 120]	112.2±11.5 115 [80 – 140]	0.103
Diyastolik kan basıncı^b (mmHg)	73.5±7.6 75 [60 – 85]	74.9±9.7 80 [55 – 99]	0.352

Parametrik test varsayımı sağlayan değişkenler için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlamayan değişkenler için ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^aparametrik test kullanılmıştır. ^bnonparametrik test kullanılmıştır.

Trigliserid düzeyinin tedavi öncesi 40-212 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 71 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası trigliserid düzeyinin 49-291 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 100 mg/dL olduğu saptandı. Trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Total kolesterol düzeyinin tedavi öncesi 63-273 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 157 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası total kolesterol düzeyinin 129-251 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 181 mg/dL olduğu saptandı. Total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Hastaların LDL düzeyinin tedavi öncesi 43.2-175.2 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 85.5 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası LDL düzeyinin 45.6-172.9 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 97.8 mg/dL olduğu saptandı. LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

HDL düzeyinin tedavi öncesi ortalaması 59.8 ± 13.3 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası HDL düzeyinin ortalaması 59.9 ± 12.5 mg/dL olduğu saptandı. HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p=0.938$) (Tablo 4.3).

VLDL düzeyinin tedavi öncesi 8-42.4 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 14.2 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası VLDL düzeyinin 7.2-58.2 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 20.6 mg/dL olduğu saptandı. VLDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

AST düzeyinin tedavi öncesi 10-41 U/L arasında olduğu ve medyan değerinin 15 U/L olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası AST düzeyinin 12-65 U/L arasında olduğu ve medyan değerinin 19 U/L olduğu saptandı. AST düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

ALT düzeyinin tedavi öncesi 7-29 U/L arasında olduğu ve medyan değerinin 12 U/L olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası ALT düzeyinin 6-38 U/L arasında olduğu ve medyan değerinin 11 U/L olduğu saptandı. ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p=0.240$) (Tablo 4.3).

LOX-1 düzeyinin tedavi öncesi 0.9-13.5 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 6.2 ng/ml olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası LOX-1 düzeyinin 0.6-13.7 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 8.3 ng/ml olduğu saptandı. LOX-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$) (Tablo 4.3).

Ox-LDL düzeyinin tedavi öncesi 124-1202 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 551 pg/ml olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası Ox-LDL düzeyinin 185-1619 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 616 pg/ml olduğu saptandı. Ox-LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p=0.040$) (Tablo 4.3).

Hs-CRP düzeyinin tedavi öncesi 0.3-32.5 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 10 ng/ml olduğu tespit edildi. Tedavi sonrası Hs-CRP düzeyinin 0.6-57 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 10 ng/ml olduğu saptandı. Hs-CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığı tespit edildi ($p=0.458$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar testi	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
Trigliserid ^b (mg/dL)	78.5±32 71 [40 – 212]	111±46.2 100 [49 – 291]	<0.001*
Total Kolesterol ^b (mg/dL)	161.5±28.5 157 [63 – 273]	181.7±27.3 181 [129 – 251]	<0.001*
LDL ^b (mg/dL)	87.8±24.2 85.5 [43.2 – 175.2]	100.6±24.8 97.8 [45.6 – 172.9]	<0.001*
HDL ^a (mg/dL)	59.8±13.3 60.7 [34.4 – 91.8]	59.9±12.5 59.2 [30.2 – 87.1]	0.938
VLDL ^b (mg/dL)	15.7±6.4 14.2 [8 – 42.4]	22.7±10.1 20.6 [7.2 – 58.2]	<0.001*
AST ^b (U/L)	16.5±4.5 15 [10 – 41]	19.7±6.9 19 [12 – 65]	<0.001*
ALT ^b (U/L)	13.4±4.9 12 [7 – 29]	13.1±6.8 11 [6 – 38]	0.240
LOX-1 ^b (ng/ml)	6.7±3.6 6.2 [0.9 – 13.5]	8.2±3.8 8.3 [0.6 – 13.7]	<0.001*
Ox-LDL ^b (pg/ml)	561.1±273.4 551 [124 – 1202]	644.4±305.1 616 [185 – 1619]	0.040*
Hs-CRP ^b (ng/ml)	11.5±8.2 10 [0.3 – 32.5]	12.3±11.1 10 [0.6 – 57]	0.458

Parametrik test varsayımı sağlayan değişkenler için iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, sağlamayan değişkenler için ise Wilcoxon testi kullanılmıştır. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^a parametrik test kullanılmıştır. ^b nonparametrik test kullanılmıştır.

Değerlerin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; tedavi öncesi kadınlarda GADS düzeyi ortalaması 21.8 ± 5.5 olarak, erkeklerde GADS düzeyi ortalaması 23.1 ± 7.1 olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde GADS düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.517$). Tedavi sonrası kadınlarda GADS düzeyi ortalaması 1.7 ± 3.1 olarak, erkeklerde GADS düzeyi ortalaması 1.8 ± 3.2 olarak tespit edildi. Tedavi sonrası GADS düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.939$). Kadınlarda ve erkeklerde GADS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.4).

Tedavi öncesinde insülin düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.452$). Tedavi sonrası kadınlarda insülin düzeyinin $3.4-57.9$ uU/mL arasında olduğu ve medyan değerinin 7.7 uU/mL olduğu, erkeklerde insülin düzeyinin $5.2-21.2$ uU/mL arasında olduğu ve medyan değerinin 10.8 uU/mL olduğu saptandı. Tedavi sonrasında insülin düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.347$). Kadınlarda ve erkeklerde insülin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.607$, $p=0.169$) (Tablo 4.4).

Tedavi öncesi kadınlarda glukoz düzeyi ortalaması 85.7 ± 8.6 mg/dL olarak, erkeklerde glukoz düzeyi ortalaması 85.5 ± 7 mg/dL olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde glukoz düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.946$). Tedavi sonrası kadınlarda glukoz düzeyi ortalaması 89.9 ± 8.2 mg/dL olarak, erkeklerde glukoz düzeyi ortalaması 88.4 ± 9.1 mg/dL olarak saptandı. Tedavi sonrası glukoz düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.598$). Kadınlarda glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p=0.003$). Erkeklerde ise glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p=0.351$) (Tablo 4.4).

Tedavi öncesi kadınlarda HOMA-IR düzeyinin 0.6-12.3 arasında olduğu ve medyan değerinin 2.1 olduğu, erkeklerde HOMA-IR düzeyinin 0.6-5.3 arasında olduğu ve medyan değerinin 1.6 olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde HOMA-IR düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.430$). Tedavi sonrası kadınlarda HOMA-IR düzeyinin 0.7-13.2 arasında olduğu ve medyan değerinin 1.7 olduğu, erkeklerde HOMA-IR düzeyinin 1.2-5.3 arasında olduğu ve medyan değerinin 2.2 olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında HOMA-IR düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.592$). Kadınlarda ve erkeklerde HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.794$, $p=0.241$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası GADS, insülin, glukoz ve HOMA-IR parametrelerinin karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
GADS ^a	Kadın	21.8±5.5 22 [9 – 32]	1.7±3.1 0 [0 – 16]	<0.001*
	Erkek	23.1±7.1 22 [12 – 34]	1.8±3.2 0 [0 – 10]	<0.001*
	p- değeri	0.517	0.939	
İnsülin ^b (uU/mL)	Kadın	11.4±8.8 9.3 [3.5 – 46.2]	10.9±9.7 7.7[3.4 – 57.9]	0.607
	Erkek	9.5±6.9 7.6 [2.9 – 26.3]	11.8±6 10.8 [5.2 – 21.2]	0.169
	p- değeri	0.452	0.347	
Glukoz ^a (mg/dL)	Kadın	85.7±8.6 85 [65 – 108]	89.9±8.2 89 [69 – 109]	0.003*
	Erkek	85.5±7 85.5 [73 – 99]	88.4±9.1 85.5 [79 – 105]	0,351
	p- değeri	0.946	0.598	
HOMA-IR ^b	Kadın	2.5±2.2 2.1 [0.6 – 12.3]	2.4±2.3 1.7 [0.7 – 13.2]	0.794
	Erkek	2±1.4 1.6 [0.6 – 5.3]	2.6±1.5 2.2 [1.2 – 5.3]	0.241
	p- değeri	0.430	0.592	

Parametrik test varsayımı sağlandığı durumda iki yönlü varyans analizi, sağlanamadığı durumda ise bağımlı ve bağımsız grup karşılaştırmaları için sırasıyla Wilcoxon testi ve Mann Whitney u testi kullanıldı. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^a parametrik test kullanılmıştır. ^b nonparametrik test kullanılmıştır.

Tedavi öncesi kadınlarda VKİ düzeyinin 16.2-28.1 kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 21.5 kg/m² olduğu, erkeklerde VKİ düzeyinin 17-25.5 kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 22.9 kg/m² olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde VKİ düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.114). Tedavi sonrası kadınlarda VKİ düzeyinin 17-28.1 kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 20.8 kg/m² olduğu, erkeklerde VKİ düzeyinin 18.4-25.5 kg/m² arasında olduğu ve medyan değerinin 23 kg/m² olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında VKİ düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.530). Kadınlarda VKİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı (p=0.038). Erkeklerde ise VKİ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi (p=0.866) (Tablo 4.5).

Tedavi öncesi kadınlarda bel çevresi düzeyinin 61.5-96 cm arasında olduğu ve medyan değerinin 72 cm olduğu, erkeklerde bel çevresi düzeyinin 69-90 cm arasında olduğu ve medyan değerinin 81.8 cm olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde bel çevresi düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p<0.001). Tedavi sonrası kadınlarda bel çevresi düzeyinin 61-96.5 cm arasında olduğu ve medyan değerinin 71 cm olduğu, erkeklerde bel çevresi düzeyinin 71-96 cm arasında olduğu ve medyan değerinin 82.3 cm olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında bel çevresi düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı (p<0.001). Kadınlarda bel çevresi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı saptandı (p=0.829). Erkeklerde ise bel çevresi düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi (p=0.032) (Tablo 4.5).

Tedavi öncesi kadınlarda sistolik kan basıncı düzeyi ortalaması 109.1±9.8 mmHg olarak, erkeklerde sistolik kan basıncı düzeyi ortalaması 112.6±8.2 mmHg olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde sistolik kan basıncı düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p=0.295). Tedavi sonrası kadınlarda sistolik kan basıncı düzeyi ortalaması 111.9±11.4 mmHg olarak, erkeklerde sistolik kan basıncı düzeyi ortalaması 114.2±12.5 mmHg olarak saptandı. Tedavi sonrası sistolik kan basıncı düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.557$). Kadınlarda ve erkeklerde sistolik kan basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.112$, $p=0.683$) (Tablo 4.5).

Tedavi öncesi kadınlarda diyastolik kan basıncı düzeyinin 60-85 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 75 mmHg olduğu, erkeklerde diyastolik kan basıncı düzeyinin 60-80 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 76.5 mmHg olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde diyastolik kan basıncı düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.936$). Tedavi sonrası kadınlarda diyastolik kan basıncı düzeyinin 55-99 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 80 mmHg olduğu, erkeklerde diyastolik kan basıncı düzeyinin 62-85 mmHg arasında olduğu ve medyan değerinin 80 mmHg olduğu tespit edildi. Tedavi sonrasında diyastolik kan basıncı düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.180$). Kadınlarda ve erkeklerde diyastolik kan basıncı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı saptandı ($p=0.571$, $p=0.268$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası VKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılması

Özellikler	Cinsiyet	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
Vücut Kitle İndeksi ^b (kg/m ²)	Kadın	21.5±2.5 21.5 [16.2 – 28.1]	21.8±5.5 20.8 [17 – 28.1]	0.038*
	Erkek	22.6±2.6 22.9 [17 – 25.5]	22.7±2.3 23 [18.4 – 25.5]	0.866
	p- değeri	0.114	0.530	
Bel çevresi ^b (cm)	Kadın	73±7.1 72 [61.5 – 96]	73±7.6 71 [61 – 96.5]	0.829
	Erkek	81.4±6.6 81.8 [69 – 90]	83.5±8.1 82.3 [71 – 96]	0.032*
	p- değeri	0.001*	0.001*	
Sistolik kan basıncı ^a (mmHg)	Kadın	109.1±9.8 110 [90 – 120]	111.9±11.4 114 [80 – 134]	0.112
	Erkek	112.6±8.2 114 [100 – 120]	114.2±12.5 116 [100 – 140]	0.683
	p- değeri	0.295	0.557	
Diyastolik kan basıncı ^b (mmHg)	Kadın	73.4±7.8 75 [60 – 85]	74.4±10.1 80 [55 – 99]	0.571
	Erkek	74.3±6.7 76.5 [60 – 80]	77.7±6.6 80 [62 – 85]	0.268
	p- değeri	0.936	0.180	

Parametrik test varsayımı sağlandığı durumda iki yönlü varyans analizi, sağlanamadığı durumda ise bağımlı ve bağımsız grup karşılaştırmaları için sırasıyla Wilcoxon testi ve Mann Whitney u testi kullanıldı. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^aparametrik test kullanılmıştır. ^b nonparametrik test kullanılmıştır.

Tedavi öncesi kadınlarda trigliserid düzeyinin 40-212 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 64 mg/dL olduğu, erkeklerde trigliserid düzeyinin 67-159 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 87 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde trigliserid düzeyinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0.005$). Tedavi sonrası kadınlarda trigliserid düzeyinin 49-204 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 93 mg/dL olduğu, erkeklerde trigliserid düzeyinin 69-291 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 139.5 mg/dL olduğu saptandı. Tedavi sonrasında trigliserid düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.57$). Kadınlarda trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$). Erkeklerde ise trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p=0.114$) (Tablo 4.6).

Tedavi öncesi kadınlarda total kolesterol düzeyinin 63-273 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 162 mg/dL olduğu, erkeklerde total kolesterol düzeyinin 120-240 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 152.5 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde total kolesterol düzeyinde kadınlar ve erkeklerde arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.323$). Tedavi sonrası kadınlarda total kolesterol düzeyinin 129-239 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 181 mg/dL olduğu, erkeklerde total kolesterol düzeyinin 131-251 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 179 mg/dL olduğu saptandı. Tedavi sonrasında total kolesterol düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.392$). Kadınlarda total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$). Erkeklerde ise total kolesterol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p=0.092$) (Tablo 4.6).

Tedavi öncesi kadınlarda LDL düzeyinin 43.2-172.4 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 84.7 mg/dL olduğu, erkeklerde LDL düzeyinin 51.6-175.2 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 87.3 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde LDL düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.498$). Tedavi sonrası kadınlarda LDL düzeyinin 55.8-

162.6 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 97.8 mg/dL olduğu, erkeklerde LDL düzeyinin 45.6-172.9 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 96.9 mg/dL olduğu saptandı. Tedavi sonrasında LDL düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.843$). Kadınlarda LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$). Erkeklerde ise LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı tespit edildi ($p=0.646$) (Tablo 4.6).

Tedavi öncesi kadınlarda HDL ortalaması 62.3 ± 12.4 mg/dL olarak, erkeklerde 46.2 ± 8.7 mg/dL olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde erkeklere göre kadınlarda HDL düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Tedavi sonrası kadınlarda HDL ortalaması 62.3 ± 11.5 mg/dL olarak, erkeklerde 46.8 ± 9.6 mg/dL olarak tespit edildi. Tedavi sonrasında erkeklere göre kadınlarda HDL düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Kadınlarda ve erkeklerde HDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=1.000$, $p=0.848$) (Tablo 4.6).

Tedavi öncesi kadınlarda VLDL düzeyinin 8-42.4 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 12.8 mg/dL olduğu, erkeklerde VLDL düzeyinin 13.4-31.8 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 17.4 mg/dL olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde VLDL düzeyinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0.007$). Tedavi sonrası kadınlarda VLDL düzeyinin 7.2-57.2 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 18.4 mg/dL olduğu, erkeklerde VLDL düzeyinin 13.8-58.2 mg/dL arasında olduğu ve medyan değerinin 29.7 mg/dL olduğu saptandı. Tedavi sonrasında VLDL düzeyinin kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p=0.015$). Kadınlarda ve erkeklerde VLDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$, $p=0.047$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası lipid profili düzeyinin karşılaştırılması

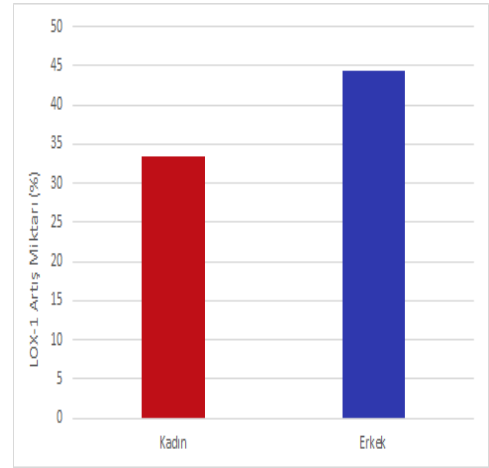
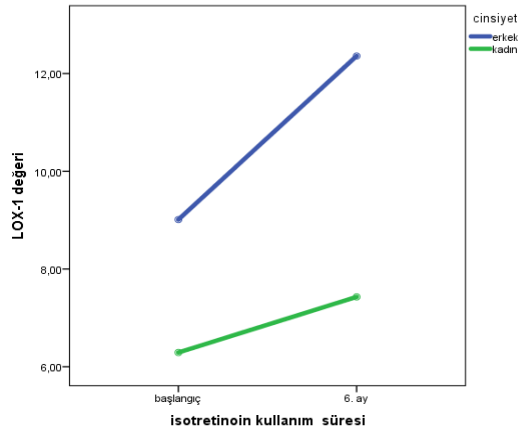
Laboratuvar testi	Cinsiyet	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
Trigliserid ^b (mg/dL)	Kadın	74.6±30.8 64 [40 – 212]	104.3±37.7 93 [49 – 204]	<0.001*
	Erkek	99.1±31.6 87 [67 – 159]	146.2±69.6 139.5 [69 – 291]	0.114
	p- değeri	0.005*	0.57	
Total Kolesterol ^b (mg/dL)	Kadın	161.9±28.1 162 [63 – 273]	183±24.8 181 [129 – 239]	<0.001*
	Erkek	159.2±31.9 152.5 [120 – 240]	174.4±38.8 179 [131 – 251]	0.092
	p- değeri	0.323	0.392	
LDL ^b (mg/dL)	Kadın	86.5±21.9 84.7 [43.2 – 172.4]	100.7±22.8 97.8 [55.8 – 162.6]	<0.001*
	Erkek	94.5±34.8 87.3 [51.6 – 175.2]	99.6±34.9 96.9 [45.6 – 172.9]	0.646
	p- değeri	0.498	0.843	
HDL ^a (mg/dL)	Kadın	62.3±12.4 63.2 [36.2 – 91.8]	62.3±11.5 61.7 [41.8 – 87.1]	1.000
	Erkek	46.2±8.7 45.5 [34.4 – 64.6]	46.8±9.6 44.8 [30.2 – 61.1]	0.848
	p- değeri	<0.001*	<0.001*	
VLDL ^b (mg/dL)	Kadın	15±6.2 12.8 [8 – 42.4]	21.2±8.9 18.4 [7.2 – 57.2]	<0.001*
	Erkek	19.8±6.3 17.4 [13.4 – 31.8]	30.6±13.1 29.7 [13.8 – 58.2]	0.047*
	p- değeri	0.007*	0.015*	

Parametrik test varsayımı sağlandığı durumda iki yönlü varyans analizi, sağlanmadığı durumda ise bağımlı ve bağımsız grup karşılaştırmaları için sırasıyla Wilcoxon testi ve Mann Whitney u testi kullanıldı. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^aparametrik test kullanılmıştır. ^b nonparametrik test kullanılmıştır.

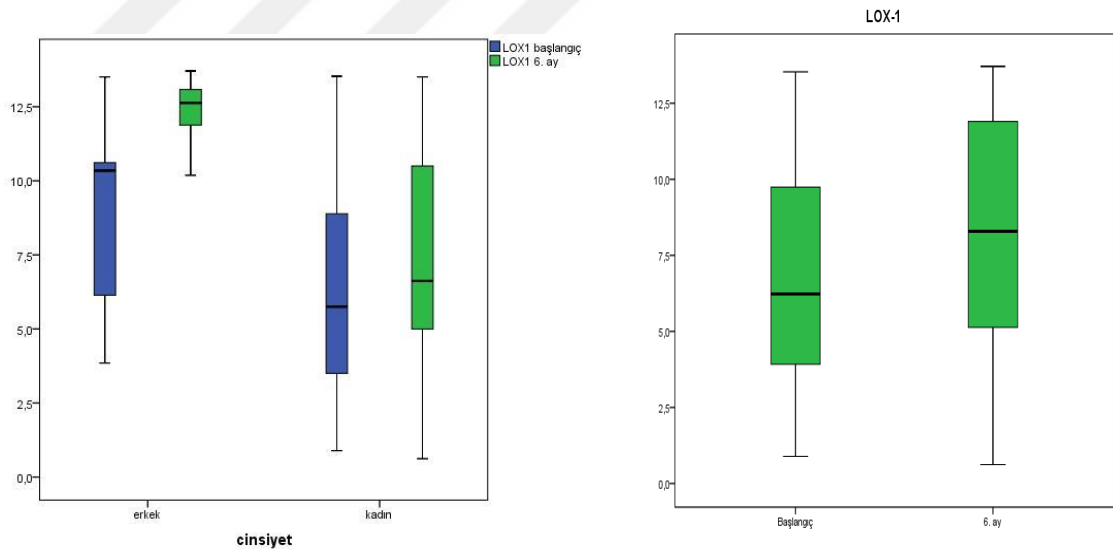
Tedavi öncesi kadınlarda AST ortalaması 15.6 ± 3.1 U/L olarak, erkeklerde 21.5 ± 7.2 U/L olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde kadınlara göre erkeklerde AST düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Tedavi sonrası kadınlarda AST ortalaması 18.7 ± 3.8 U/L olarak, erkeklerde 25 ± 14.5 U/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrasında kadınlara göre erkeklerde AST düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.008$). Kadınlarda ve erkeklerde AST düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$, $p=0.026$) (Tablo 4.7).

Tedavi öncesi kadınlarda ALT ortalaması 12.3 ± 3.8 U/L olarak, erkeklerde 19.3 ± 6.1 U/L olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde kadınlara göre erkeklerde ALT düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Tedavi sonrası kadınlarda ALT ortalaması 12.1 ± 6 U/L olarak, erkeklerde 18.3 ± 8.9 U/L olarak tespit edildi. Tedavi sonrasında kadınlara göre erkeklerde ALT düzeyinde yükseklik olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.007$). Kadınlarda ve erkeklerde ALT düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p<0.753$, $p=0.546$) (Tablo 4.7).

Tedavi öncesi kadınlarda LOX-1 düzeyi ortalaması 6.3 ± 3.6 ng/ml olarak, erkeklerde LOX-1 düzeyi ortalaması 9 ± 3 ng/ml olarak tespit edildi. Tedavi öncesinde LOX-1 düzeyinde kadınlara göre erkeklerde yükseklik olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0.028$). Tedavi sonrası kadınlarda LOX-1 düzeyi ortalaması 7.4 ± 3.6 ng/ml olarak, erkeklerde LOX-1 düzeyi ortalaması 12.4 ± 1.1 ng/ml olarak saptandı. Tedavi sonrasında LOX-1 düzeyinde kadınlara göre erkeklerde yükseklik olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Kadınlarda ve erkeklerde LOX-1 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$, $p<0.001$) (Tablo 4.7, Şekil 4.3, Şekil 4.4).

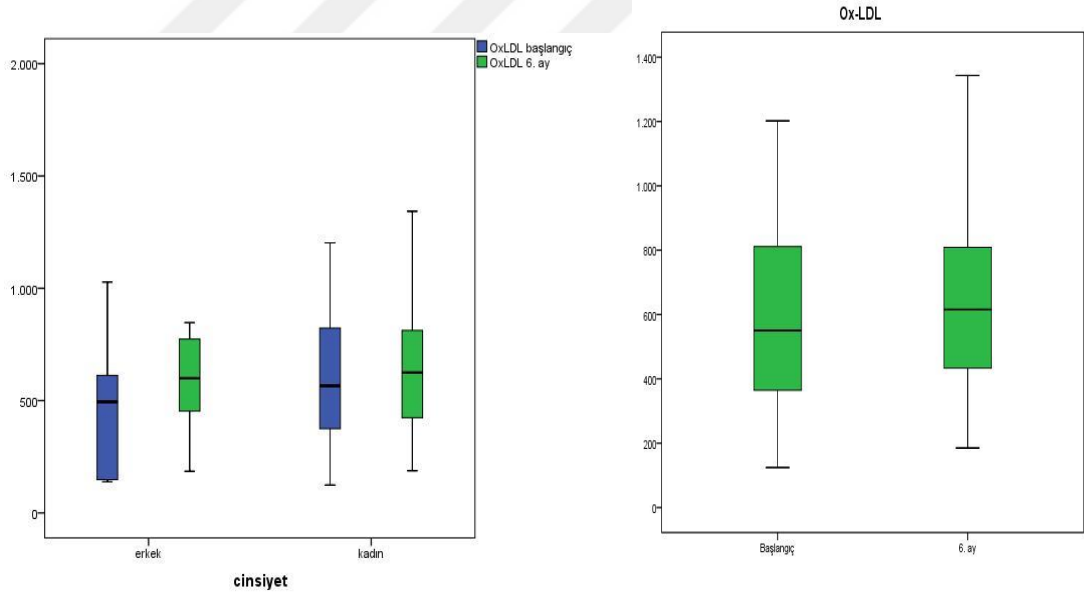


Şekil 4.3: LOX-1 düzeyinin cinsiyete göre dağılım ve yüzde grafiği



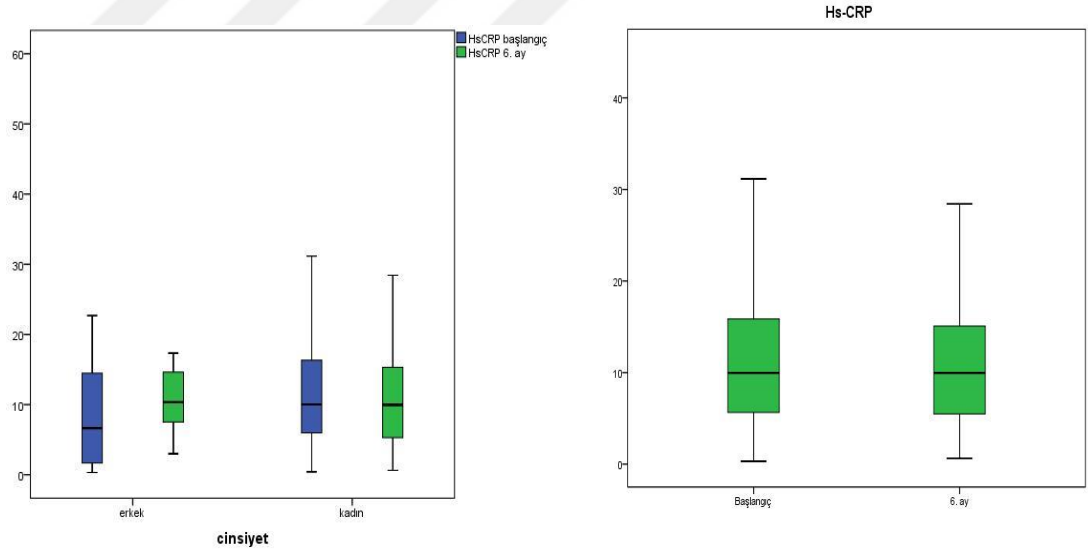
Şekil 4.4: LOX-1 düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Tedavi öncesi kadınlarda Ox-LDL düzeyinin 124-1202 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 566 pg/ml olduğu, erkeklerde Ox-LDL düzeyinin 139-1028 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 494.5 pg/ml olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde Ox-LDL düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.229$). Tedavi sonrası kadınlarda Ox-LDL düzeyinin 188-1619 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 625 pg/ml olduğu, erkeklerde Ox-LDL düzeyinin 185-847 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 599.5 pg/ml olduğu saptandı. Tedavi sonrasında Ox-LDL düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.721$). Kadınlarda ve erkeklerde Ox-LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.107$, $p=0.103$) (Tablo 4.7, Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Ox-LDL düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Tedavi öncesi kadınlarda Hs-CRP düzeyinin 0.4-32.5 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 10 ng/ml olduğu, erkeklerde Hs-CRP düzeyinin 0.3-22.7 pg/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 6.6 ng/ml olduğu tespit edildi. Tedavi öncesinde Hs-CRP düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.251$). Tedavi sonrası kadınlarda Hs-CRP düzeyinin 0.6-57 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 10 ng/ml olduğu, erkeklerde Hs-CRP düzeyinin 3-48 ng/ml arasında olduğu ve medyan değerinin 10.4 ng/ml olduğu saptandı. Tedavi sonrasında Hs-CRP düzeyinde erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.492$). Kadınlarda ve erkeklerde Hs-CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.123$, $p=0.169$) (Tablo 4.7, Şekil 4.6).



Şekil 4.6: Hs-CRP düzeyinin cinsiyete göre ve hastaların tümünde dağılım grafiği

Tablo 4.7: Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri, LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması

Laboratuvar testi	Cinsiyet	Tedavi başlangıcındaki ölçüm	6 ay sonra ölçüm	p değeri
AST ^a (U/L)	Kadın	15.6±3.1 15 [10 – 24]	18.7±3.8 19 [12 – 29]	<0.001*
	Erkek	21.5±7.2 20.5 [16 – 41]	25±14.5 21.5 [15 – 65]	0.026*
	p- değeri	<0.001*	0.008*	
ALT ^a (U/L)	Kadın	12.3±3.8 11 [7 – 23]	12.1±6 11 [6 – 37]	0.753
	Erkek	19.3±6.1 18.5 [10 – 29]	18.3±8.9 16.5 [9 – 38]	0.546
	p- değeri	<0.001*	0.007*	
LOX-1 ^a (ng/ml)	Kadın	6.3±3.6 5.8 [0.9 – 13.5]	7.4±3.6 6.6 [0.6 – 13.5]	<0.001*
	Erkek	9±3 10.3 [3.9 – 13.5]	12.4±1.1 12.6 [10.2 – 13.7]	<0.001*
	p- değeri	0.028*	<0.001*	
Ox-LDL ^b (pg/ml)	Kadın	577.8±269.7 566 [124 – 1202]	654.9±320.6 625 [188 – 1619]	0.107
	Erkek	472.6±290.4 494.5 [139 – 1028]	588.5±208.7 599.5 [185 – 847]	0.103
	p- değeri	0.229	0.721	
Hs-CRP ^b (ng/ml)	Kadın	12±8.2 10 [0.4 – 32.5]	12±10.9 10 [0.6 – 57]	0.123
	Erkek	8.7±7.8 6.6 [0.3 – 22.7]	13.8±12.7 10.4 [3 – 48]	0.169
	p- değeri	0.251	0.492	

Parametrik test varsayımı sağlandığı durumda iki yönlü varyans analizi, sağlanamadığı durumda ise bağımlı ve bağımsız grup karşılaştırmaları için sırasıyla Wilcoxon testi ve Mann Whitney u testi kullanıldı. *p<0.05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı. ^a parametrik test kullanılmıştır. ^b nonparametrik test kullanılmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerindeki değişim miktarının, ateroskleroza etkileyen risk faktörleri olan bel çevresi, VKİ, HOMA-IR düzeyi, kümülatif ilaç dozu ve kiloya göre kümülatif ilaç dozu ile ilişki olup olmadığına Pearson's korelasyon analizi ile bakıldı (Tablo 4.8). Buna göre bel çevresi ölçüleri ile LOX-1 değerlerindeki artışın değerlerinin pozitif yönde ilişkili olduğu tespit edildi ($r=0.274$, $p=0.030$) (Tablo 4.8, Şekil 4.7). Diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerindeki değişimi miktarının bel çevresi, VKİ, kümülatif doz, kiloya göre kümülatif doz ve HOMA-IR düzeyi ile korelasyon analizi

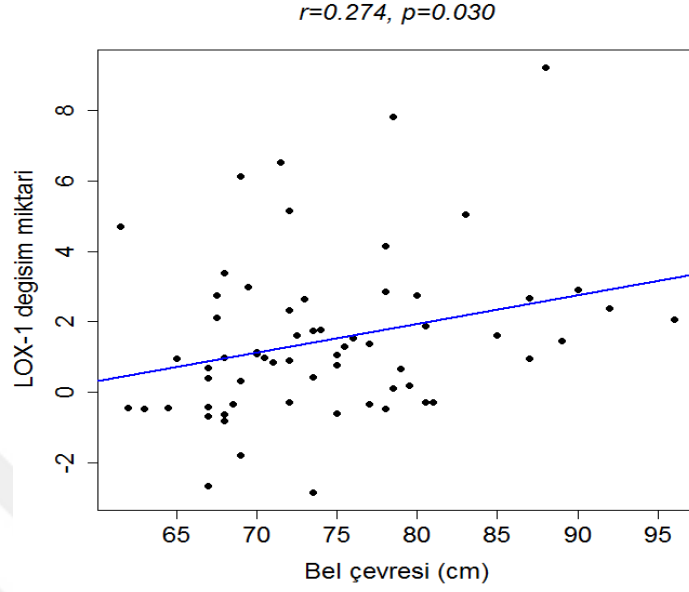
Özellikler		Bel çevresi ^b	VKİ ^b	Kümülatif doz	Kiloya göre kümülatif doz	HOMA-IR ^b
LOX-1 ^a	r	0,274	0,088	0,180	-0,040	-0,159
	p	0,030	0,493	0,158	0,757	0,213
Ox-LDL ^a	r	0,043	0,013	-0,043	-0,099	-0,119
	p	0,736	0,917	0,740	0,442	0,352
Hs-CRP ^a	r	0,131	0,167	0,048	-0,140	0,005
	p	0,307	0,190	0,711	0,273	0,969

r: Pearson'ın korelasyon katsayısı

^aKan değerlerindeki tedavi sonrası ve öncesi arasındaki fark hesaplanmıştır.

^bTedavi öncesi (baseline) değerleri kullanılmıştır.

Bel çevresine göre LOX-1 değerinin dağılımını gösteren saçılım grafiği şekil 4.7’de gösterilmiştir.

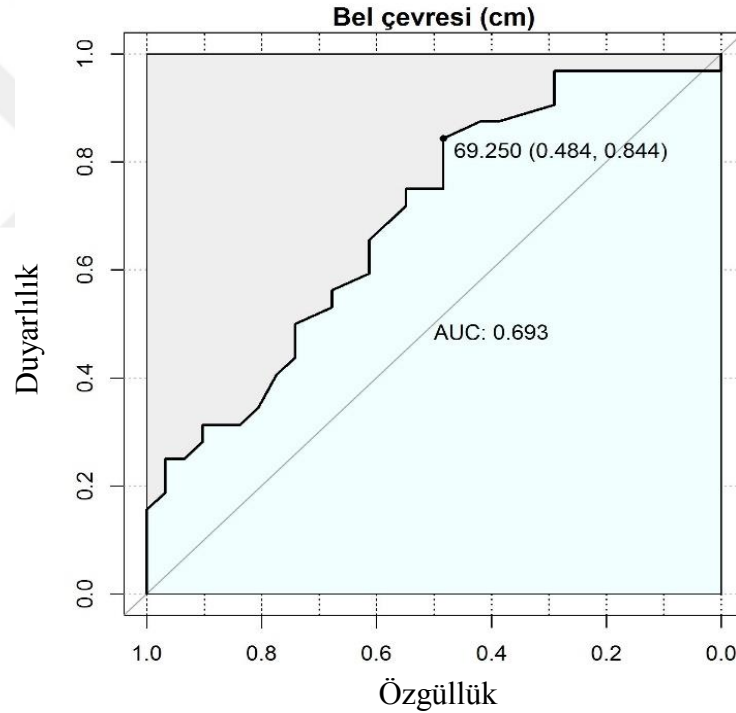


Şekil 4.7: Bel çevresine göre LOX-1 değerinin değişim grafiği

LOX-1 değeri ve bel çevresi arasında tespit edilen bu anlamlı ilişkinin doğru tanımlanması için, hastaların LOX-1 değerine göre daha büyük ve daha küçük olarak iki gruba ayrılması planlandı. Bu ayırım, literatürde LOX-1 değerleri bakımından herhangi bir sınıflama kriteri bulunmadığından, mevcut verilerden elde edilen değerler ile yapıldı. Sınıflama için, sürekli bir değişkeni kategorik bir değişkene dönüştürmek için kullanılan medyan bölme (median split) yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde temel fikir sürekli değişkenin medyanını bularak, medyanın altındaki değerleri “Düşük” ve üzerinde kalan değerleri “Yüksek” olarak etiketlemektir (119). Bu yöntemde göre LOX-1 değerlerindeki değişim miktarının medyanı 1.06 birim olarak hesaplanmış olup, medyan bölme yöntemine göre bu değer altındaki kalan 31 hasta “Düşük” ve üstünde kalan 32 hasta “Yüksek” artış gruplarında yer almıştır. Bu iki grup arasında bel çevresi, VKİ, kümülatif ilaç dozu, kiloya göre kümülatif ilaç dozu, HOMA-IR değerleri yönünden farklılıklar, veriler normal dağılım gösterdiğinden ve varyans homojenliği sağlandığından Student’s t-testi ile bakıldı. İki grup arasında bel çevresi ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0.006$). Öyle ki, LOX-1 değeri değişimi

yüksek olan grupta bel çevresi ortalamasının, LOX-1 değeri değişimi düşük olan gruba göre daha fazla olduğu saptandı (76.88 ± 8.25 vs. 71.71 ± 6.05). Diğer değişkenler için gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.8).

Bu analizlere ek olarak, bel çevresi ölçümlerinin LOX-1 değerindeki değişim düzeyini ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve bel çevresi için bir cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.8). Bel çevresinin, LOX-1 sınıflaması tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.693 (%95 G.A.: 0.563-0.823, $p=0.008$) olarak hesaplandı. Bel çevresi için optimum cut-off değeri 69.25 cm olarak belirlendi (Duyarlılık=%84.4, Özgüllük=%48.4).



Şekil 4.8: Bel çevresinin LOX-1 sınıflaması için yapılan ROC eğrisi grafiği

5. TARTIŞMA

Akne vulgaris androjen bağımlı sebum artışı, keratinizasyon bozukluğu, inflamasyon, bakteriyel kolonizasyon sonucu oluşan, yüz, boyun, göğüs ve sırt üzerindeki kıl foliküllerinde yer alan pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar hastalığıdır (68). Sıklıkla 15-17 yaş arasında görülmekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilmektedir (120). Ergenlerin yaklaşık %90'ında mevcut olup, yaklaşık yarısında erişkin dönemde de semptomlar devam etmektedir (121). Çalışmamıza dahil olan toplam 63 hastanın yaşları 18 ile 28 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması 21.21 ± 2.2 yıl olarak saptandı. Yaş ortalamasının literatürdeki verilere göre daha yüksek olmasının nedeninin, isotretinoin tedavisinin genellikle başka tedavilere dirençli hastalara başlanıyor olması nedeniyle geç başvurular olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Oral isotretinoinin akne tedavisinde kullanımı 1982 yılında onay almıştır. Aknenin dört patogenetik mekanizmasını hedef alan en etkili akne ilacı olarak bildirilmektedir (64). Karşılaştırmalı çalışmalar eksik olsa da, klinik deneyimler isotretinoin ile tedavi sonrası nüks oranlarının, mevcut tüm tedaviler arasında en düşük olduğunu doğrulamaktadır (64,68,122). İso-tretinoin, geleneksel tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli nodülökistik akne ve skar bırakma eğilimi olan akne de sıklıkla kullanılmaktadır (50). Bizim çalışmamızda GADS'ye göre, hastaların %17.5'inin (n=11) hafif, %73'ünün (n=46) orta ve %9.5'inin (n=6) şiddetli grupta yer aldığı tespit edildi. Hafif aknelere isotretinoin başlanmış olmasının nedeni, bu hastalardaki aknenin skar bırakıyor olmasıydı.

Oral isotretinoin akne tedavisinde sık kullanılan ancak çok sayıda yan etkisi olan bir ilaçtır (123). En sık görülen yan etkisi ciltte ve muköz membranlarda ortaya çıkan kuruluktur (123). Mukokütanöz yan etkilerden en sık görülen bulgu keilit olup, hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir. Doz bağımlı bir yan etkidir (124). Sık görülen diğer bir yan etki gözlerde ortaya çıkan kuruluktur. Keratit, blefarokonjunktivit ve fotofobi sık görülen diğer göz yan etkileridir (125). Artralji, yorgunluk, sinirlilik ve uyku hali gibi ekstrakütanöz yan etkiler de ortaya çıkmaktadır. Eklem ağrısı, isotretinoin tedavisi sırasında, özellikle düzenli ve ağır egzersiz yapan hastalarda sık görülmektedir. Bel ağrısı ve kostakondral göğüs ağrısı

da sıktır (126). Güçlü bir teratojen olan isotretinoine gebelikte maruz kalındığında bebeklerde %20-35 oranında kraniofasiyal, kardiyovasküler, nörolojik ve timik malformasyonlar ortaya çıkmaktadır (127). Prenatal dönemde ilaca maruz kalan çocukların %30-60'ında nörokognitif bozukluk oluştuğu gösterilmiştir (127).

İsotretinoinin metabolik parametreler üzerine olabilecek yan etkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Soyuduru ve ark. isotretinoin tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası VKİ ve vücut yağ kitlesi, lipid profili, adiponektin, leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein-4, insülin ve HOMA-IR seviyelerini karşılaştırmışlardır. Resistin seviyesinde düşme olduğunu, retinol bağlayıcı protein-4 seviyesinde artış olduğunu ve HOMA-IR değerlerinde artış olduğunu saptamışlar (128). Karadağ ve ark. 33 akne vulgaris hastasının ve 30 sağlıklı gönüllünün yer aldığı bir çalışmada, 3 ay isotretinoin tedavisi alan hastalarda insülin, glukoz, VKİ, HOMA-IR, C-peptid, adiponektin, leptin, retinol bağlayıcı protein-4 ve lipid profili üzerindeki değişimi incelemişlerdir. İsotretinoin tedavisi sonrası adiponektin seviyesinde artış olduğunu, leptin seviyesinde azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Glukoz, insülin, C-peptid, retinol bağlayıcı protein-4, HOMA-IR ve VKİ ölçümlerinde farklılık olmadığını saptamışlardır (129). Ertugrul ve ark. 4 ay isotretinoin tedavisi alan 48 akne hastasının, tedavi öncesi ve sonrası insülin, glukoz, C-peptid, HOMA-IR, AST, ALT ve lipid profili seviyelerini karşılaştırmışlardır. AST, ALT, total kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde artış olduğunu, glukoz, insülin, C-peptid ve HOMA-IR düzeylerinde fark olmadığını tespit etmişlerdir (8). Saklamaz ve ark. 4 ay isotretinoin tedavisi alan 6'sı erkek, 15'i kadın olan 21 hastanın ateroskleroz risk faktörlerini incelemişlerdir. Hastaların tedaviden önce ve sonra karotis intima-media kalınlığı, lipid profili, Hs-CRP değeri, HOMA-IR ve osteopontin seviyelerini karşılaştırmışlardır. Hastaların lipid profilinde, karotis intima-media kalınlığında artış olduğunu tespit etmişlerdir. Osteopontin, Hs-CRP, insülin, glukoz ve HOMA-IR değerlerinde artış saptamamışlardır. Sonuç olarak isotretinoinin karotis intima-media kalınlığını anlamlı derecede arttırdığını tespit etmişlerdir (10). Heliövaara ve ark. isotretinoin tedavisi alan 24 hastanın tedavi öncesi, tedavinin 3. ayında ve tedaviden 1 ay sonra glukoz, adiponektin, hemoglobin A1c, C-peptid ve lipid profili seviyelerini karşılaştırmışlardır. Hastaların adiponektin, C-peptid, trigliserid ve hemoglobin A1c seviyelerinde artış olduğunu, glukoz

seviyesinde tedavi ile artış olduğunu ve tedavi sonrası azalma olduğunu tespit etmişlerdir (130). Çalışmamızda insülin düzeyinde ($p=0.997$), HOMA-IR düzeyinde ($p=0.848$), VKİ düzeyinde ($p=0.073$) ve bel çevresi düzeyinde ($p=0.529$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi. Bu çalışmaların aksine, çalışmamızda glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p=0.002$). Glukoz düzeyi ile ilişkili tespit ettiğimiz artış, Heliövaara ve ark.'nın (130) yaptıkları çalışmayla uyumluluk göstermekteydi.

İsotretinoin tedavisinin kardiyolojik parametreler üzerine etkisini, Karadağ ve ark. akne hastalarında tedavi öncesi ve sonrası sistolik-diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve elektrokardiyografi parametreleri ile araştırmışlar ve istatistiksel olarak anlamlı bir değişim olmadığını tespit etmişlerdir (131). Çalışmamızda da tedavi başlangıcına göre, tedavi sonrası sistolik kan basıncı ($p=0.103$) ve diyastolik kan basıncı ($p=0.352$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

İsotretinoin tedavisi karaciğer fonksiyon testlerini ve serum lipid değerlerini de etkilemektedir. Serum kolesterol, trigliserid, LDL ve VLDL konsantrasyonlarını arttırdığı ve HDL'yi düşürdüğü bildirilmektedir (5,7,132,133). Dislipidemiye nasıl yol açtığı tam olarak bilinmemektedir (7). Ataseven ve ark. 64'ü kadın, 46'sı erkek olan 110 isotretinoin kullanan akne vulgaris hastasında, tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ayındaki laboratuvar tetkiklerini retrospektif olarak karşılaştırmışlar ve total kolesterol, LDL, trigliserid ve AST değerlerinde anlamlı bir yükselme olduğunu göstermişlerdir (5). Zech ve ark. isotretinoin tedavisi alan akne vulgarisli 20 erkek hastanın lipid profillerini tedavi öncesi, tedavi sırasında 4. ve 16. haftalarda incelemişler, tedavi öncesine göre trigliserid değerinde %67, kolesterol seviyesinde %16, VLDL seviyesinde %56, LDL seviyesinde %22 yükselme tespit etmişlerdir. HDL seviyesinde ise %10 azalma saptamışlar ve bu değişikliklerin ateroskleroz gelişimine zemin hazırlayabileceğini vurgulamışlardır (133). Bershad ve ark.'nın 21'i kadın, 39'u erkek olan toplam 60 isotretinoin kullanan hastada, lipid profilindeki değişimi incelemişlerdir. Hastaların trigliserid, LDL ve total kolesterol seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir artış olduğunu, HDL seviyelerinde ise düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. LDL/HDL oranındaki artışın kardiyovasküler hastalık riskini öngörme açısından önemli olduğunu vurgulamışlardır (132). Chan ve ark. isotretinoin gibi bir

A vitamini türevi olan asitretini kullanan 82 hastanın laboratuvar bulgularını retrospektif olarak incelemiştir. Hastaların %27'sinde başlangıçta hipertrigliseridemi olduğu ve bu hastaların altısında tedavi ile değerlerde artış olduğu, bazal değerleri normal olan 20 (%33) hastada ise; tedavi sırasında hipertrigliseridemi geliştiğini belirtmişlerdir. Asitretin kaynaklı trigliserid yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin asitretin planlanan hipertrigliseridemisi olan hastalarda mutlaka yapılması gerektiği vurgulamışlardır (134). Çalışmamızda trigliserid, total kolesterol LDL, VLDL ve AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$). HDL ($p=0.938$) ve ALT ($p=0.240$) düzeyindeki değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Bu bulgular mevcut çalışmaların verileri ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde isotretinoinin dislipidemiye yol açtığı için dolaylı olarak ateroskleroza zemin hazırladığı öne sürülse de, bu konuda yapılmış az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır (5,132,133). Klinik ateroskleroz bulgusunu 6-8 aylık kısa tedavi süresinde oluşturması beklenmiyor olsa da, subklinik ateroskleroz oluşturup-oluşturmadığı konusuna ışık tutacak az sayıda çalışma mevcuttur (7,10).

Aterosklerotik plak oluşumu, inflamatuvar hücrelerin ve Ox-LDL'nin birikimi ile karakterizedir. Ox-LDL, ateroskleroz gelişimine yol açan oksidatif stresin bir belirteci olarak kabul edilmekte ve serum seviyesi yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıkların göstergesi olduğu düşünülmektedir (115,135). Yapılan in vitro çalışmalarda Ox-LDL'nin, ateroskleroz gelişimi açısından doğal LDL'den daha önemli olduğu gösterilmiştir (18,114). Ayrıca Ox-LDL'nin subklinik aterosklerozun göstergesi olan endotelde hasarlanmaya yol açtığı, endotel aktivasyonu ve disfonksiyonu oluşturduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (98,136,137). Endotel disfonksiyonunun ateroskleroz gelişimi açısından en erken basamaklarından biri olduğu düşünülmektedir (138). Shimada ve ark. koroner arter hastalığı olan 238 hastayı, 52 ay boyunca kardiyak ölüm, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyon gerektiren refrakter anjina gibi kardiyak olaylar gelişimi açısından incelemiştir. Tüm bu kardiyak olay gelişen hastalarda Ox-LDL düzeyinde artış saptamışlar ve Ox-LDL'nin kardiyak olay gelişimini tahmin etmede önemli

olduğunu vurgulamışlardır (139). Hulthe ve ark. kardiyovasküler hastalığı olmayan, 58 yaşında, 391 erkek hastanın yer aldığı bir grupta, subklinik ateroskleroz riskini Ox-LDL seviyesi, karotis intima-media kalınlığı ve inflamatuvar sitokin seviyelerini ölçerek araştırmışlardır. Ox-LDL'nin subklinik ateroskleroz ve inflamatuvar değişkenlerle ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (140). Çalışmamızda Ox-LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p=0.040$). Hastalar cinsiyete göre ayrılarak değerlendirme yapıldığında ise; kadınlarda ($p=0.107$) ve erkeklerde ($p=0.103$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

Endotel hücrelerinde Ox-LDL için ana reseptör olan LOX-1, ateroskleroz patogenezinde anahtar rol alan bir moleküldür (141). LOX-1'in ateroskleroz ve vasküler hastalık varlığının tahmininde yeni bir tanı aracı olduğu belirtilmektedir (16). Kume ve ark. acil perkütan koroner girişim uygulanmış olan akut koroner sendrom tanılı 94 hasta üzerinde pilot bir çalışma yürütmüşlerdir. Rekürrens gösteren veya vefat eden hasta grubunda LOX-1 seviyesinin, diğer gruba göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Serum LOX-1 seviyesinin akut koroner sendromda tanısız bir biyomarker olduğu, rekürrens ve ölüm riskini tahmin aracı olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (142). Bu çalışmaya benzer şekilde Hayashida ve ark. LOX-1, troponin-T ve Hs-CRP düzeylerini 80'inin akut koroner sendrom, 173'ünde semptomatik koroner kalp hastalığı, 122'sini iskemik olmayan koroner stenoz, 52'sinin bariz koroner aterosklerozu olmayan, 34'ünün kardiyak olmayan akut hastalık ve 60'inin kardiyak olmayan kronik hastalık tanısı olan hastalarda incelemişlerdir. Serum LOX-1 değerinin akut koroner sendrom tanısı olan hastalarda anlamlı derecede yükseldiğini saptamışlardır. Ayrıca akut koroner sendromu olanlarda LOX-1'in pik değerlerinin troponin T'den daha erken gözlemlendiğini ve akut koroner sendromun erken teşhisinde LOX-1'in yeni bir tanı aracı olduğunu belirlemişlerdir (143). Skarpengland ve ark. iskemik inme ve geçici iskemik atak tanıları olan 232 hastada LOX-1 seviyesini incelemişlerdir. Bütün hastaların internal karotis arterinde orta-ileri derecede darlık olduğunu belirtmişlerdir. Karotis endarterektomi sırasında 146 hastadan karotis plakları toplanmışlar ve bu hastalardan *OLR1* mRNA gen ekspresyonunu (LOX-1 gen ekspresyonu) araştırmışlardır. LOX-1 ve *OLR1* mRNA seviyelerinde sağlıklı kontrollere göre artış olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak iskemik inme ve geçici iskemik atakta, neden ve

zamandan bağımsız olarak LOX-1 seviyelerinde yükseklik saptamışlardır (144). Ozyazgan ve ark. aktif behçet hastalığı olan 30 hastanın, sistemik lupus eritematozusu olan 22 hastanın ve 30 sağlıklı gönüllünün yer aldığı bir çalışmada LOX-1, Ox-LDL, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), NO ve ET-1 seviyesini incelemişler, sağlıklı gönüllülere göre aktif behçet hastalarında ve sistemik lupus eritematozus hastalarında LOX-1 ve Ox-LDL seviyelerinde artış saptamışlardır. Behçet hastalarında, sistemik lupus eritematozus ve sağlıklı kontrollere göre önemli LOX-1 artışının, aktif behçet hastalarında aterosklerozda ortaya çıkan endotel hasarı varlığını erken dönemde yansıtan önemli bir belirteç olabileceğini vurgulamışlardır (16).

LOX-1 seviyesi ile subklinik ateroskleroz ilişkisini Okamura ve ark. kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, 40-49 yaş arasında 297 Kafkas ve 310 Japon erkek hastada, ApoB içeren LOX-1 seviyesini ve karotis-intima media kalınlığını ölçerek araştırmışlardır. ApoB içeren LOX-1 seviyesi Kafkas ve Japon erkeklerde yüksek olduğunu, sadece Kafkas erkeklerde karotis intima-media kalınlığı ile korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. ApoB içeren LOX-1 seviyesinin sadece risk sınıflandırmasına değil, aynı zamanda aterosklerotik hastalıkların terapötik stratejisine dair yeni bir bakış açısı sağlayabileceğini belirtmişlerdir (145). Çalışmamızda, 6 aylık isotretinoin kullanımının aşikar ateroskleroz oluşumuna neden olmayacağı düşünülerek, klinik bulgu oluşmadan ateroskleroz gelişimini gösteren Ox-LDL ve LOX-1 gibi yüksek duyarlılık parametreleri kullanarak, subklinik ateroskleroz riskini ortaya koymayı amaçladık. Tedavi sonrası LOX-1 düzeyinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi. Hastalar kadın ve erkek olarak ayrılarak değerlendirme yapıldığında ise; LOX-1 düzeyinde hem erkeklerde hem de kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($p<0.001$).

Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olmasının, metabolik sendrom ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırdığı iyi bilinmektedir (146,147). Araştırmamızda bel çevresindeki artışın LOX-1 düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.274$, $p=0.030$). Bel çevresi için cut-off değeri 69.25 cm olarak belirlendi

(Duyarlılık=%84.4, Özgüllük=%48.4). Dolayısıyla bel çevresi 69.25 cm üzerinde olan hastalarda LOX-1 seviyesinin daha fazla artış gösterdiği ve subklinik ateroskleroza da daha fazla yatkın olabilecekleri düşünüldü.

Ateroskleroz genç kadınlarda erkeklere göre daha az sıklıkta görülmektedir. Menapozla birlikte östrojenin çekilmesiyle birlikte ateroskleroz riskinde artış olmakta ve postmenapozal dönemde kadınlarda erkeklerden daha fazla ateroskleroz görülebilmektedir (148). Çalışmamızda da literatürdeki verilerle benzer şekilde tedavi öncesi LOX-1 seviyesi erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olarak saptandı ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0.028$). Tedaviden sonra ise; kadın erkek arasındaki fark tedavi öncesine göre daha anlamlıydı ve erkeklerde LOX-1 düzeyinin, kadınlara göre daha fazla artış gösterdiği saptandı ($p<0.001$) (Şekil 4.3, Şekil 4.4).

Ateroskleroz, inflamatuvar faktörleri ve endotel disfonksiyonunu içeren karmaşık ve dinamik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (135). Subklinik ateroskleroz ise; kardiyovasküler hastalıkların veya kardiyovasküler sistemindeki değişikliklerin herhangi bir klinik belirti olmadan ortaya çıkmasıdır (111). Yapılan çalışmalarda, bir akut faz reaktanı olan CRP seviyesindeki yüksekliğin, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (20,108,149). Artmış CRP seviyesinin subklinik aterosklerozun ve fibrinolitik aktivitenin bir göstergesi olduğu belirtilmektedir (149). Hastimoto ve ark. kardiyovasküler risk faktörlerini taşıyan 40-79 yaş aralığındaki hastalara karotis arter ultrasonografisi yapmışlar ve Hs-CRP değerlerini ölçmüşlerdir. Aterosklerozun erken evrelerinde, Hs-CRP konsantrasyonunun aterosklerotik aktivitenin bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir (21). Huang ve ark. asemptomatik karotis arter stenozu ile Hs-CRP düzeyindeki ilişkiyi incelemişler, hastalarda bilateral karotis ultrasonografi ve Hs-CRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Hs-CRP düzeylerinin hem başlangıç dönemde hem de kronik dönemde yükselmesinin, özellikle yaşlı ve erkeklerde asemptomatik karotis arter stenozu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (150). Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası Hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0.458$). Retinoidlerin TLR-2 seviyesini, nötrofil göçünü ve monosit ekspresyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir (151). Hs-CRP düzeyinde istatistiksel

olarak anlamlı farklılık tespit edememiş olmamızın nedeninin, isotretinoinin antiinflamatuvar etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Literatürde retinoid grubunun ateroskleroza eğilim yaratmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bérard ve ark. 1984–2003 yılları arasında ≥ 1 isotretinoin reçetesi dolduran hastalar arasında vaka kontrol çalışması yapmışlardır. Akut miyokard infarktüsü, inme, flebit/tromboflebit, pulmoner emboli veya tromboz tanısını ilk alanlar veya hastanede yatanlar çalışmaya dahil edilmiştir. İsoetretinoin kullanan 30.496 hasta arasından 872 (%3) vaka dahil edilme kriterlerini karşılamış; 381'inin (%43.7) inme, 268'inin (%30.7) flebit/tromboflebit, 133'ünün (% 15.3) miyokard infarktüsü, 61'inin (% 7.0) pulmoner emboli ve 29'unun (% 3.3) tromboz tanısı olduğu belirtilmiştir. Sonuçlara bakıldığında kardiyovasküler, serebrovasküler ve tromboembolik olaylar ile isotretinoin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (11). Ayrıca, Lalloyer ve ark. isotretinoine benzer özellikleri olan bir retinoid olan beksaroten ile ilgili, dislipidemik farelerde ateroskleroz gelişimini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Yaşları 7-10 hafta olan, 24 fare iki gruba ayrılmış, farelere 11 hafta boyunca beksaroten ilave edilmiş veya edilmemiş % 0.2 kolesterol ve % 21 yağ içeren batı tarzı diyet uygulamışlardır. Bexarotene ile tedavi edilen farelerde, aterosklerotik lezyon alanlarında kontrol farelerine kıyasla belirgin bir azalma olduğunu saptamışlardır. Hipertrigliseridemi yapmalarına rağmen, beksarotenin ateroskleroz üzerindeki olumlu farmakolojik etkisinin muhtemelen bağırsak emilimi ve makrofaj akışı üzerine yararlı bir etki yoluyla olduğunu savunmuşlardır (152). Bu araştırmanın tersine çalışmamızda LOX-1 ve Ox-LDL düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu tespit edildi ($p<0.001$, $p=0.040$).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, orta-şiddetli ve skar bırakan akne vulgaris tanısı olan, %84.1'i (n=53) kadın, %15.9'u (n=10) erkek, yaşları 18 ile 28 arasında değişmekte olan toplam 63 hasta ile yapıldı. Hastaların parametreleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

- I. Hastaların GADS skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu tespit edildi.
- II. Hastaların insülin, HOMA-IR, VKİ, bel çevresi, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- III. Hastaların glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
- IV. Hastaların LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
- V. Hastaların HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- VI. Hastaların AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu saptandı.
- VII. Hastaların ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- VIII. Hastaların LOX-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
- IX. Hastaların Ox-LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
- X. Hastaların Hs-CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.
- XI. Hem erkeklerde, hem de kadınlarda GADS skoru düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğu tespit edildi.
- XII. Kadınlarda LDL, trigliserid, VLDL, total kolesterol, AST, LOX-1, glukoz ve VKİ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.

- XIII. Kadınlarda HDL, ALT, Ox-LDL, Hs-CRP, insülin, HOMA-IR, bel çevresi, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- XIV. Erkeklerde VLDL, AST, LOX-1 ve bel çevresi düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğu tespit edildi.
- XV. Erkeklerde LDL, HDL, trigliserid, total kolesterol, ALT, Ox-LDL, Hs-CRP, insülin, glukoz, HOMA-IR, VKİ, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- XVI. Tedavi öncesi kadın ve erkek cinsiyet arasında LDL, total kolesterol, Ox-LDL, Hs-CRP, insülin, glukoz, HOMA-IR, VKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve GADS skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- XVII. Tedavi öncesi kadınlara göre erkeklerde trigliserid, VLDL, AST, ALT, LOX-1 ve bel çevresi düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- XVIII. Tedavi öncesi erkeklere göre kadınlarda HDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- XIX. Tedavi sonrası kadın ve erkek cinsiyet arasında LDL, trigliserid, total kolesterol, Ox-LDL, Hs-CRP, insülin, glukoz, HOMA-IR, VKİ, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve GADS skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.
- XX. Tedavi sonrası kadınlara göre erkeklerde VLDL, AST, ALT, LOX-1 ve bel çevresi düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- XXI. Tedavi sonrası erkeklere göre kadınlarda HDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
- XXII. Tedavi öncesi ve sonrası LOX-1, Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerindeki değişim miktarının; VKİ, kümülatif ilaç dozu, kiloya göre kümülatif ilaç dozu ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği tespit edildi.

XXIII. Tedavi öncesi ve sonrası Ox-LDL ve Hs-CRP değerlerindeki değişim miktarının; bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermediği tespit edildi.

XXIV. Tedavi öncesi ve sonrası LOX-1 değerindeki değişim miktarının, bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamız isotretinoinin subklinik ateroskleroza yol açtığını göstermektedir. Subklinik ateroskleroz riskinin erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bel çevresi arttıkça LOX-1 seviyesinde artış olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bel çevresi yüksek olan kişilerde subklinik ateroskleroz riskinin daha yüksek olduğu söylenebilir. Kardiyovasküler risk faktörleri olan kişilerde ve bel çevresi geniş olan kişilerde isotretinoin kullanımı sırasında ateroskleroz riski açısından dikkatli olunmalıdır.

Araştırmamızın kısıtlılıkları; çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması, erkek ve kadın sayısının yakın olmaması, çalışmanın tek bir merkezde yürütölmüş olması, tedavi sonlandırıldıktan bir süre sonra (örneğin 6. ay), ölçölen parametrelerde gerileme olup olmadığının yeniden tespit edilememiş olmasıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Gokalp H, Bulur I, Erdogan HK, Karapinar T, Bilgin M.** Evaluation of the effects of acne vulgaris on quality of life in Turkey by using TAQLI. *J Cosmet Dermatol.* **2017**;16(4):485-90.
2. **Ergin Ç, Ergin Ş, Yavrucuoğlu E, Kaya C.** Akne hastalarında propionibacterium acnes ve eritromisin direnci: üç yıllık prospektif analiz. *Turkderm.* **2001**; 35(4):308-10.
3. **Yarpuz AY, Saadet ED, Şanlı HE, Özgüven HD.** Akne Vulgaris Hastalarında Sosyal Kaygı Düzeyi ve Bunun Klinik Değişkenler İle İlişkisi. *Türk psikiyatri dergisi.* **2008**;19(1).
4. **De Marchi MÂ, Maranhão RC, Brandizzi LIV, Souza DR.** Effects of isotretinoin on the metabolism of triglyceride-rich lipoproteins and on the lipid profile in patients with acne. *Arch Dermatol Res.* **2006**;297(9):403-8.
5. **Ataseven A, Öztürk P, Dilek N.** Akne Vulgaris Tedavisi İçin İzotretinoin Alan Hastalarda Laboratuvar Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol.* **2013**;7(3).
6. **Çıkım AÇ, Seyhan M.** Akne Vulgaris Tedavisinde İzotretinoinin Etkinliği ve Yan Etkileri. *Turkderm.* **2008**;42(2).
7. **Georgala S, Schulpis KH, Potouridou I, Papadogeorgaki H.** Effects of isotretinoin therapy on lipoprotein (a) serum levels. *Int J Dermatol.* **1997**;36(11):863-4.
8. **Ertugrul DT, Karadag AS, Tatal E, Akin KO.** Isotretinoin does not induce insulin resistance in patients with acne. *Clin Exp Dermatol.* **2011**;36(2):124-8.
9. **Çetinözman F, Yazgan Aksoy D, Elçin G, Yıldız BO.** Insulin sensitivity, androgens and isotretinoin therapy in women with severe acne. *J Dermatol Treat.* **2014**;25(2):119-22.
10. **Saklamaz A, Uyar B, Yalcin M, Cengiz H.** Isotretinoin increased carotid intima-media thickness in acne patients. *Hippokratia.* **2016**;20(1):14.
11. **Bérard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K.** Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. *Dermatology.* **2011**;223(1):45-51.
12. **Libby P.** The Vascular Biology of Atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Eds. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th Ed. Philadelphia: Elsevier; **2019**: 859-75.
13. **Tanrıverdi B, Tetik ŞS.** Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal.* **2017**; 21:1-9.
14. **Reel B.** Matriks metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* **2006**;26(5):527-37.
15. **Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, Arulandu A, Varughese KI, Mehta JL.** LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation. *J Am Coll Cardiol.* **2017**;69(22):2759-68.

16. **Ozyazgan S, Uzun H, Onal B, Tuzcu A, Ugurlu S, Andican G.** Lectin-like oxidised LDL receptor-1 as a marker of endothelial dysfunction in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* **2013**;31(3 Suppl 77):71-6.
17. **Kimmel DW, Dole WP, Cliffl DE.** Elucidation of the Role of Lectin-Like oxLDL Receptor-1 in the Metabolic Responses of Macrophages to Human oxLDL. *J Lipids.* **2017**;2017:8479482.
18. **Mehta JL, Chen J, Hermonat PL, Romeo F, Novelli G.** Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1): a critical player in the development of atherosclerosis and related disorders. *Cardiovasc Res.* **2006**;69(1):36-45.
19. **Reiss AB, Anwar K, Wirkowski P.** Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) in atherogenesis: a brief review. *Curr Med Chem.* **2009**;16(21):2641-52.
20. **Ridker PM.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* **2003**;107(3):363-9.
21. **Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al.** C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation.* **2001**;104(1):63-7.
22. **Bugan B.** Risk factors for coronary artery disease. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* **2013**;5(92):159-63.
23. **Tabasum H, Ahmad T, Anjum F, Rehman H.** The historical panorama of acne vulgaris. *Journal of Pakistan Association of Dermatology.* **2016**;23(3):315-9.
24. **Mahmood N, Shipman A.** The age-old problem of acne. *Int J Womens Dermatol.* **2017**;3(2):71-6.
25. **Ghods SZ, Orawa H, Zouboulis CC.** Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* **2009**;129(9):2136-41.
26. **Acar MA, Aksungur VL.** Akne Ve Benzeri Hastalıklar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editör. *Dermatoloji.* 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; **2008.** 1189-205.
27. **Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC.** Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* **2015**;1:15029.
28. **Burton J, Cunliffe W, Stafford I, Shuster S.** The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol.* **1971**;85(2):119-26.
29. **Dawson AL, Dellavalle RP.** Acne vulgaris. *BMJ.* **2013**;346(7907):30-3.
30. **Ertaş R, Ferahbaş A.** Akne Etiyopatogenezine Güncel Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J Dermatol.* **2011**;21(3):152-8.
31. **Herane MI, Ando I.** Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology.* **2003**;206(1):24-8.

32. **Bataille V, Snieder H, MacGregor A, Sasieni P, Spector T.** The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women. *J Invest Dermatol.* **2002**;119(6):1317-22.
33. **Taylor M, Gonzalez M, Porter R.** Pathways to inflammation: acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* **2011**;21(3):323-33.
34. **Kim MK, Choi SY, Byun HJ, Huh CH, Park KC, Patel RA, et al.** Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. *Arch Dermatol Res.* **2006**;298(3):113.
35. **Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC.** Does facial sebum excretion really affect the development of acne? *Br J Dermatol.* **2005**;153(5):919-24.
36. **Choi C, Choi J, Park K, Youn S.** Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **2013**;27(3):301-6.
37. **Ekiz O, Balta İ.** Acne Vulgaris and Acne Rosacea; An Update in Etiopathogenesis. *Journal of Clinical and Analytical Medicine.* **2014**;5(143):226-30.
38. **Kim J, Ochoa M-T, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al.** Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* **2002**;169(3):1535-41.
39. **Kim J.** Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology.* **2005**;211(3):193-8.
40. **Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, Wang X, Xiang LF, Xia L, et al.** New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* **2009**;18(10):821-32.
41. **Bergler-Czop B.** The aetiopathogenesis of acne vulgaris—what's new? *Int J Cosmet Sci.* **2014**;36(3):187-94.
42. **Uysal G, Sahin Y, Unluhizarci K, Ferahbas A, Uludag SZ, Aygen E, et al.** Is acne a sign of androgen excess disorder or not? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **2017**;211:21-5.
43. **Gollnick HP, Zouboulis CC.** Not all acne is acne vulgaris. *Dtsch Arztebl Int.* **2014**;111(17):301.
44. **Ganceviciene R, Graziene V, Fimmel S, Zouboulis CC.** Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* **2009**;160(2):345-52.
45. **Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ.** Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* **2003**;121(1):20-7.
46. **Zaenglein AL, Thiboutot DM.** Acne Vulgaris. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. Eds. *Dermatology*, 4th. Ed. 36: Elsevier; **2018**. 588-603
47. **Bojar RA, Holland KT.** Acne and Propionibacterium acnes. *Clin Dermatol.* **2004**;22(5):375-9.
48. **Puhvel SM, Reisner RM, Amirian DA.** Quantification of bacteria in isolated pilosebaceous follicles in normal skin. *J Invest Dermatol.* **1975**;65(6):525-31.

49. **Güngör E.** Akne. *Turkish J Dermatology*. **2012**;6(4).
50. **Well D.** Acne vulgaris: A review of causes and treatment options. *Nurse Pract*. **2013**;38(10):22-31.
51. **Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP.** Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. *Dermatol Clin*. **2012**;30(1):99-106.
52. **Darling J, Laing A, Harkness R.** A survey of the steroids in cows' milk. *J Endocrinol*. **1974**;62(2):291-7.
53. **Melnik BC.** Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. **2018**;36(1):29-40.
54. **James WD, Berger TG, Elston DM.** Acne. In: James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Eds. *Andrews' Diseases of the Skin*. 13th. Ed. Elsevier; **2016**. 225-44.
55. **Amr K, Abdel-Hameed M, Sayed K, Nour-Edin F, Abdel Hay R.** The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. **2014**;39(6):741-5.
56. **Giavedoni P, Mascaró-Galy JM, Aguilera P, Estrach-Panella T.** Acne fulminans successfully treated with cyclosporine and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol*. **2014**;70(2):e38-e9.
57. **Yiu Z, Madan V, Griffiths C.** Acne conglobata and adalimumab: use of tumour necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. **2015**;40(4):383-6.
58. **Maroñas-Jiménez L, Krakowski AC.** Pediatric acne: clinical patterns and pearls. *Dermatol Clin*. **2016**;34(2):195-202.
59. **Archer C, Cohen SN, Baron SE, British Association of Dermatologists and Royal College of General Practitioners.** Guidance on the diagnosis and clinical management of acne. *Clin Exp Dermatol*. **2012**;37:1-6.
60. **Ramos-e-Silva M, Ramos-e-Silva S, Carneiro S.** Acne in women. *Br J Dermatol*. **2015**;172:20-6.
61. **Eichenfield LF, Fowler JJ, Friedlander SF, Levy ML, Webster GF.** Diagnosis and evaluation of acne. *Semin Cutan Med Surg*. **2010**;29:5-8.
62. **Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M.** Treatment modalities for acne. *Molecules*. **2016**;21(8):1063.
63. **Thielitz A, Gollnick H.** Topical retinoids in acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. **2008**;9(6):369-81.
64. **Simonart T.** Newer approaches to the treatment of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. **2012**;13(6):357-64.

65. **Gollnick HP, Krauthelm A.** Topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology*. **2003**;206(1):29-36.
66. **Eady EA.** Bacterial resistance in acne. *Dermatology*. **1998**;196(1):59-66.
67. **Webster G.** Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. **2000**;43(2):47-50.
68. **Williams HC, Dellavalle RP, Garner S.** Acne vulgaris. *The Lancet*. **2012**;379(9813):361-72.
69. **Kapadia N, Talib A.** Acne treated successfully with azithromycin. *Int J Dermatol*. **2004**;43(10):766-7.
70. **Fernandez-Obregon AC.** Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol*. **1997**;36(3):239-40.
71. **Prevost N, English III JC.** Isotretinoin: update on controversial issues. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. **2013**;26(5):290-3.
72. **Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N.** İzotretinoin kullanan 150 akne vulgaris hastasında yan etkilerin değerlendirilmesi. *Turkderm*. **2011**;45(1):37-42.
73. **Ellis CN, Krach KJ.** Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol*. **2001**;45(5):150-7.
74. **Hetzen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ.** Depression-a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J Am Acad Dermatol*. **1983**;9(2):278-9.
75. **Azoulay L, Blais L, Koren G, LeLorier J, Berard A.** Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry*. **2008**;69(4):526-32.
76. **Schaffer LC, Schaffer CB, Hunter S, Miller A.** Psychiatric reactions to isotretinoin in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. **2010**;122(3):306-8.
77. **Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F.** Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*. **2015**;5(2):222.
78. **Haupt R.** Acute symptomatic psychosis in vitamin A intoxication (author's transl). *Nervenarzt*. **1977**;48(2):91-5.
79. **Bremner JD, Shearer K, McCaffery P.** Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry*. **2012**;73(1):37.
80. **Hersom K, Neary MP, Levaux HP, Klaskala W, Strauss JS.** Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol*. **2003**;49(3):424-32.

81. **Jick SS, Kremers HM, Vasilakis-Scaramozza C.** Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide, and attempted suicide. *Arch Dermatol.* **2000**;136(10):1231-6.
82. **Torres N, Guevara-Cruz M, Velázquez-Villegas LA, Tovar AR.** Nutrition and atherosclerosis. *Arch Med Res.* **2015**;46(5):408-26.
83. **Weber C, Noels H.** Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* **2011**;17(11):1410.
84. **Hansson GK, Hamsten A.** Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. In: Goldman L, Schafer AI. Eds. *Goldman-Cecil Medicine.* 25th.Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; **2016.** 417-9.
85. **Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H.** Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* **2012**;23(4):222.
86. **Verma S, Anderson TJ.** Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* **2002**;105(5):546-9.
87. **Endemann DH, Schiffrin EL.** Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* **2004**;15(8):1983-92.
88. **Türkmen E.** Akut Koroner Sendromların Tanımı, Risk Faktörleri ve Fizyopatolojisi. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi.* **2000**; 4(1):15-21.
89. **Mack M, Gopal A.** Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Heart Failure Clinics.* **2016**;12(1):1-10.
90. **Bertuzzi M, Negri E, Tavani A, La Vecchia C.** Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction. *Prev Med.* **2003**;37(3):183-7.
91. **Backshall J, Ford GA, Bawamia B, Quinn L, Trenell M, Kunadian V.** Physical Activity in the Management of Patients with Coronary Artery Disease. *Cardiol Rev.* **2015**;23(1):18-25.
92. **Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al.** Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Jama.* **1998**;279(2):119-24.
93. **Keil U.** Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol.* **2000**;95(1):152-18.
94. **Ridker PM, Libby P, Buring JE.** Risk Markers and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. Eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 11th. Ed. Philadelphia: Elsevier; **2019.** 876-909.
95. **Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL.** Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* **1998**;81(4):7B-12B.
96. **Zeadin MG, Petlura CI, Werstuck GH.** Molecular mechanisms linking diabetes to the accelerated development of atherosclerosis. *Can J Diabetes.* **2013**;37(5):345-50.

97. **Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA.** The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* **2003**;42(7):1149-60.
98. **Ross R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* **1993**;362(6423):801.
99. **Marx N, Grant PJ.** Endothelial dysfunction and cardiovascular disease-the lull before the storm. *Diab Vasc Dis Res.* **2007**; 4(2):82-3
100. **Baykal Y, Tüzün A, Kocabalkan F.** Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Medical Sciences.* **1998**;18(6):360-8.
101. **Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al.** From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* **2010**;9(12):830-4.
102. **Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS, et al.** Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis.* **2018**;276:98-108.
103. **Zengin H.** Ateroskleroz patogenezi. *J Exp Clin Med.* **2012**;29(3s).
104. **Öngen Z, Yılmaz Y.** Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Sci.* **2006**;2(7):1-9.
105. **Shaw DJ, Seese R, Ponnambalam S, Ajjan R.** The role of lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor-1 in vascular pathology. *Diab Vasc Dis Res.* **2014**;11(6):410-8.
106. **Mallika V, Goswami B, Rajappa M.** Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology.* **2007**;58(5):513-22.
107. **Tokgözoğlu L.** Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş.* **2009**;4:1-6.
108. **Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al.** Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* **2001**;47(3):418-25.
109. **Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM.** Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation.* **2002**;105(22):2595-9.
110. **Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al.** Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* **2000**;321(7255):199-204.
111. **Civilibal M, Duru NS, Elevli M.** Subclinical atherosclerosis and ambulatory blood pressure in children with metabolic syndrome. *Pediatr Nephrol.* **2014**;29(11):2197-204.
112. **Fernández-Friera L, Ibáñez B, Fuster V.** Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review. *J Cardiovasc Transl Res.* **2014**;7(7):623-34.

113. **Goyal T, Mitra S, Khaidakov M, Wang X, Singla S, Ding Z, et al.** Current concepts of the role of oxidized LDL receptors in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* **2012**;14(2):150-9.
114. **Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL.** Oxidative stress in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* **2017**;19(11):42.
115. **Can Ü.** Okside-LDL ve Reseptörü Lektin Benzeri Okside-LDL Reseptör-1. *Genel Tıp Dergisi.* **2016**;26(4).
116. **Corti R, Fuster V.** Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* **2011**;32(14):1709-19.
117. **Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S.** Dermatolojide hastalık şiddeti skorlama sistemleri. *Turkderm.* **2016**;50(2).
118. **Kannan S, Mahadevan S, Ramji B, Jayapaul M, Kumaravel V.** LDL-cholesterol: Friedewald calculated versus direct measurement-study from a large Indian laboratory database. *Indian J Endocrinol Metab.* **2014**;18(4):502.
119. **Iacobucci D, Posavac SS, Kardes FR, Schneider MJ, Popovich DL.** The median split: Robust, refined, and revived. *J Consum Psychol.* **2015**;25(4):690-704.
120. **Bhate K, Williams H.** Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* **2013**;168(3):474-85.
121. **Dawson AL, Dellavalle RP.** Acne vulgaris. *BMJ.* **2013**;346:f2634.
122. **Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al.** Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* **2007**;56(4):651-63.
123. **Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J.** Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther.* **2017**;30(4):e12483.
124. **Charakida A, Mouser PE, Chu AC.** Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin Drug Saf.* **2004**;3(2):119-29.
125. **Brelsford M, Beute TC.** Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* **2008**;27(3):197-206.
126. **Demirseren DD, Kilinc F, Emre S, Akyol M, Metin A, Aktas A.** The weeks and the cumulative doses of the first adverse events related to oral isotretinoin in acne patients: analysis of 300 patients. *J Dermatolog Treat.* **2017**;28(4):309-13.
127. **Choi JS, Koren G, Nulman I.** Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ.* **2013**;185(5):411-3.
128. **Soyuduru G, Adışen EÖ, Özer İ, Aksakal AB.** The effect of isotretinoin on insulin resistance and adipocytokine levels in acne vulgaris patients. *Turkish J Medical Sciences.* **2019**;49(1):238-44.

129. **Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z, Bilgili SG, Namuslu M, Ata N, et al.** The effect of isotretinoin on retinol-binding protein 4, leptin, adiponectin and insulin resistance in acne vulgaris patients. *Dermatology*. **2015**;230(1):70-4.
130. **Heliövaara MK, Remitz A, Reitamo S, Teppo A-M, Karonen S-L, Ebeling P.** 13-cis-Retinoic acid therapy induces insulin resistance, regulates inflammatory parameters, and paradoxically increases serum adiponectin concentration. *Metabolism*. **2007**;56(6):786-91.
131. **Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Gunes Bilgili S, Uce Ozkol H, Ertugrul DT, Simsek H, et al.** Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? *J Dermatol Treat*. **2012**;23(3):168-71.
132. **Bershad S, Rubinstein A, Paterniti Jr JR, Le N-A, Poliak SC, Heller B, et al.** Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. **1985**;313(16):981-5.
133. **Zech LA, Gross EG, Peck GL, Brewer HB.** Changes in plasma cholesterol and triglyceride levels after treatment with oral isotretinoin. A prospective study. *Arch Dermatol*. **1983**;119(12):987-93.
134. **Chan B, Reid N, Armour K, Scott R, George P, Maurice P.** Hypertriglyceridaemia with acitretin use: a proposal for its management in the context of overall cardiovascular risk. *Br J Dermatol*. **2014**;171(3):665-7.
135. **Hogue J-C, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagné C, Couture P.** Differential effect of atorvastatin and fenofibrate on plasma oxidized low-density lipoprotein, inflammation markers, and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. **2008**;57(3):380-6.
136. **Li D, Yang B, Mehta JL.** Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **1998**;275(2):H568-H76.
137. **Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Nishio I.** Oxidized low-density lipoprotein induces endothelial progenitor cell senescence, leading to cellular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. **2004**;31(7):407-13.
138. **Mehta JL, Li D.** Identification, regulation and function of a novel lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor. *J Am Coll Cardiol*. **2002**;39(9):1429-35.
139. **Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, et al.** Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. **2004**;174(2):343-7.
140. **Hulthe J, Fagerberg Br.** Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **2002**;22(7):1162-7.
141. **Yokota C, Sawamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Fujita Y, Kakino A, et al.** High levels of soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in acute stroke: an age-and sex-matched cross-sectional study. *J Atheroscler Thromb*. **2016**;23(10):1222-6.

142. **Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T.** Soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 predicts prognosis after acute coronary syndrome. *Circ J.* **2010**;74(7):1399-404.
143. **Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, et al.** Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis. *Circulation.* **2005**;112(6):812-8.
144. **Skarpengland T, Skjelland M, Kong XY, Skagen K, Holm S, Otterdal K, et al.** Increased Levels of Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 in Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *J Am Heart Assoc.* **2018**;7(2):e006479.
145. **Okamura T, Sekikawa A, Sawamura T, Kadowaki T, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, et al.** LOX-1 ligands containing apolipoprotein B and carotid intima-media thickness in middle-aged community-dwelling US Caucasian and Japanese men. *Atherosclerosis.* **2013**;229(1):240-5.
146. **Poirier P, Després J-P.** Waist circumference, visceral obesity, and cardiovascular risk. *J Cardiopulm Rehabil.* **2003**;23(3):161-9.
147. **Lean M, Han T, Seidell J.** Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *The Lancet.* **1998**;351(9106):853-6.
148. **Mathur P, Ostadal B, Romeo F, Mehta JL.** Gender-related differences in atherosclerosis. *Cardiovascular Drugs Ther.* **2015**;29(4):319-27.
149. **Ağcal C, Kaftan HA, Tanriverdi H, Küçükaya B, Yurtseven Z, Polat B, et al.** Koroner Arter Hastalığında Akut Faz Reaktanlarının ve Sitokinlerin Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Cardiology.* **2001**;14(6):352-8.
150. **Huang X, Wang A, Liu X, Chen S, Zhu Y, Liu Y, et al.** Association between high sensitivity C-Reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis. *Atherosclerosis.* **2016**;246:44-9.
151. **Kelhälä HL, Fyhrquist N, Palatsi R, Lehtimäki S, Väyrynen JP, Kubin ME, et al.** Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp Dermatol.* **2016**;25(6):477.
152. **Lalloyer F, Fiévet C, Lestavel S, Torpier G, van der Veen J, Touche V, et al.** The RXR agonist bexarotene improves cholesterol homeostasis and inhibits atherosclerosis progression in a mouse model of mixed dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **2006**;26(12):2731-7.



8. EKLER

Ek 1: Olgu rapor formu

OLGU RAPOR FORMU
28.09.2017 Versiyon No:1

Hasta NO: _____

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI SİSTEMİK İSOTRETİNOİN KULLANANLARDA SUBKLİNİK ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ BAŞLIKLIL OLGU RAPOR FORMU

Adı/ Soyadı (Kodlayarak): _____ Tarih: _____
Yaş:.....(18-40 yaş arası) _____
Cinsiyet: E / K _____
Meslek: _____ Dosya NO: _____
Eğitim düzeyi: ilkokul/ortaokul/lise/üniversite/lisans _____
Hastalık süresi: _____
Daha önce akne için alınan tedaviler: _____
Sigara: _____ Alkol: _____
Egzersiz: _____ Diyet: _____
Kardiyovasküler Hastalık: var / yok _____ DM, obezite, MS: var / yok _____
Gebelik, lasktasyon: var / yok _____ Retinoid allerjisi: var / yok _____
Aspirin, A vitamini, Statin kullanmak: var / yok _____ Hepatik-renal bozukluk: var / yok _____
Kullandığı ek ilaçlar: _____
Aile öyküsü: Hiperlipidemi / Koroner arter hastalığı/ DM/ HT/ Hipotroidi/ Hipertroidi

Bel çevresi:
Boy:
Kilo:
Vücut Kitle indeksi (BMI):.....kg/m2
Kan basıncı (tansiyon):

Global akne derecelendirme sistemi:

Lokalizasyon	FaktörXGrade (0-4):lokal skor	Lezyon tipi	Global skor
Alın	2x	Lezyon yok: 0	Sıfır: Hiç
Sağ yanak	2x	Komedon: 1	1-18: hafif
Sol Yanak	2x	Papül: 2	19-30: orta
Burun	1x	Püstül: 3	31-38: şiddetli
Çene	1x	Nodül: 4	>39: çok şiddetli
Göğüs ve sırt	3x	Toplam:	

Laboratuvar Tetkikleri:

CBC:	HDL:	Lectin-like reseptör oksidaz-1:
Monosit/ HDL:	LDL:	Ox LDL:
AST:	Total kolesterol:	Hs-CRP:
ALT:	VLDL:	
İnsülin:	Trigliserid:	
Glukoz:		
HOMA-IR:		

Ek 2: Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
28.09.2017 Versiyon NO:2

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

HASTA GRUBU

Sayın katılımcı;

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "**Sistemik isotretinoin kullanan akne vulgaris hastalarında subklinik aterosklerozun değerlendirilmesi**" dir.

Bu prospektif çalışmada amaç; orta-şiddetli akne vulgaris hastalığının (sivilce hastalığı) tedavisinde kullandığımız ağız yoluyla kapsül şeklinde alınan isotretinoin etken maddeli ilacın, subklinik aterosklerozun (kan damarlarında gizli yağlanma) etkisini değerlendirmektir. Çalışmanın katılım süresi ortalama 6 aydır.

Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Biz bu çalışmaya sizin gibi orta-şiddetli sivilce hastalığı olup ağız yoluyla alınan isotretinoin etken maddeli ilaç kullanan 70 hasta dahil etmeyi planlıyoruz. Bu sivilce ilacını tedavi amaçlı kullanan hastaların; ilk 1 hafta içerisinde ve 6. ayda ateroskleroz riskini belirlemek için, rutin kan tetkikleriniz yapılırken çalışma için ayrıca 2 biyokimya tüpüne kan alınacaktır. Bu kan tüpleri Araştırma Görevlisi Dr. Tekden KARAPINAR tarafından santrifüj edilecek ve ölçüm zamanına kadar uygun ortamda saklanıp, çalışma sonunda tüm kanlardan, aynı anda laboratuvarında bazı ölçümler yapılacaktır Kan alma işlemi ilaç kullanmaya başladığımız ilk 1 hafta içerisinde ve 6. ayda yapılacaktır. Bu araştırma ile ilgili olarak sizden beklenen sorularına uygun ve doğru cevap vermenin yanı sıra ilaç içmeye başladığımız ilk hafta içinde ve 6. ayda kan vermektir.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk ve zarar söz konusu değildir. Bu çalışmada sadece kan alma sırasında kan alınan yerde morluk oluşma riski vardır, bunun dışında herhangi bir risk taşınmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 536 885 96 93 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz, Araştırma Görevlisi, Dr. Tekden KARAPINAR'a; 0505 347 89 52 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Prof. Dr. Mualla POLAT'a günün 24 saatinde başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamında yapılan tetkikler A.İ.B.Ü. Bireysel Araştırma Projesi (BAP) tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Bu gönüllü olur formunu imzaladığınızda; size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirler. Siz de isteğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Araştırma konusu ile ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde, siz ve kanuni temsilciniz zamanında bilgilendirileceksiniz.

Kontrol muayenelerine gelmeyen, rutin kan tetkiklerini yaptırmayan, sigara ve alkol kullanmaya başlayan, gebe kalan, kalp ile ilgili rahatsızlıkları oluşan hastaların çalışmaya katılmaları sona erdirilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin (kan örnekleri ve kan değerlerim, boy, kilo, bel çevresi ölçümü) gözden geçirilmesi, değerlendirilmesi ve diğer hastaların değerleri ile karşılaştırılması konusunda araştırmaya yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kendi rızamla kabul ediyorum, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Mualla POLAT Görevi: Prof Dr. Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dermatoloji Kliniği /BOLU Tel.-Faks:0505 347 89 52 Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Tekden KARAPINAR Görevi: Araştırma Gör. Dr. Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Adresi: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Dermatoloji Kliniği /BOLU Tel.-Faks: 0536 885 96 93 Tarih ve İmza: