

Retinoid Tedavisinin Ateroskleroz Gelişimine Etkisi

Başak Kandi COŞKUN^a,

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız retinoidlerden olan isotretinoin ve asitretine bağlı olarak kan lipitlerinin serum seviyelerindeki değişimlerin belirlenmesi ve olgularda Ateroskleroz (AS) ve Koroner arter hastalığı (KAH) açısından risk oluşturma potansiyellerinin ortaya konulmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya yaşları 17 ile 55 arasında, toplam 40 olgu alındı.

Bulgular: Lipit düzeylerinin yükselmesinin doz bağımlı olduğu ve tedavi sonrasında normal düzeyine döndüğü anlaşıldı.

Sonuç: Çalışmamızda Serum LDL (low density lipoprotein), ve Lipoprotein (a) (Lp(a)) değerleri yüksek bulunmuştur. Her bir değer yüksekliği AS ve KAH açısından risk oluşturmaktadır. İkisinin birlikte yüksekliği ise bu riski daha fazla artırmaktadır. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler: Retinoid, Ateroskleroz, Koroner arter hastalığı, Lipoprotein(a),

ABSTRACT

The Effect of Retinoid Treatment on Atherosclerosis Development

Aim: The aim of the present study is to determine serum changes observed in blood lipids due to isotretinoin and asitretin retinoids and to reveal their potential for causing risks in terms of Atherosclerosis (AS) and Coronary artery disease (CAD).

Materials and Method: The study included a total of 40 cases, whose age ranged between 17 and 55.

Results: It was seen that the increase in lipid levels was dose-dependent and returned to normal after treatment.

Conclusion: In our study, increases in serum levels of LDL (low density lipoprotein), and Lipoprotein (a) (Lp(a)) were parallel. When the serum levels of these two lipids, each of which is an individual risk factor for AS and CAD, are high, the risk of AS and CAD development increases. ©2004, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Retinoid, Atherosclerosis, Coronary artery disease, Lipoprotein (a)

Retinoidler, cilt hastalıklarının tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, günümüzde oldukça sık kullanılan ilaçlardır. Retinoidler kullanıma girdikten sonra pek çok yan etkileri bildirilmiştir. Serum lipit düzeyleri üzerine olan etkileri en çok üzerinde durulan yan etkileri olmuştur. Retinoidler, VLDL (very low density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), trigliserit, kolesterol ve apo B (apoprotein B)'nin serum düzeylerini arttırmakta, HDL (high density lipoprotein) serum düzeyini değiştirmemektedir (1,2).

Yapılan çalışmalar AS (Ateroskleroz) için risk faktörleri arasında yüksek serum Lipoprotein (a) [Lp(a)] düzeyinin de yer aldığını göstermiştir. Lp (a) ve LDL'nin birlikte yükselmesi ise KAH (Koroner arter hastalığı) açısından yüksek risk faktördür (3-5). Lp(a)'nın 30 mg/dl üstünde olması KAH ve AS için belirgin risk oluşturmaktadır. Lp(a) düzeyinin genetik kontrolüne bağlı olarak, KAH için risk faktörlerinden bağımsız şekilde serum Lp(a) düzeyi kişiler arası farklılıklar göstermektedir (6-10).

Yüksek serum Lp(a) düzeyinin regülasyonu diğer serum lipitlerine göre daha zordur. Diyet ve ilaç tedavisi çok etkili değildir (3,6).

Retinoidlerin Lp(a) üzerine etkileri ile ilgili olarak literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız aterojenik lipitlerin (Lp(a), LDL, kolesterol, trigliserit ve HDL), serum düzeylerinin sık kullanılan

retinoidlerden olan isotretinoin ve asitretine bağlı olarak değişimlerinin belirlenmesi ve olgularda AS ve KAH açısından risk oluşturma potansiyellerinin ortaya konulmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2000 ile Eylül 2001 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi Dermatoloji Kliniğinde yapıldı. Çalışma İnönü Üniversitesi etik kurulunca onaylandı (Onay No:200121, tarih:14/2/2001) 18 yaş altındaki olgular velilerinin onayı ile çalışmaya alındılar.

Olguların çalışmaya alınmama kriterleri aşağıda belirtilen şekilde saptandı ve bu özellikleri bulunan olgular çalışmaya alınmadılar.

- 1-Obesite,
- 2-Ailesel hiperlipidemi öyküsü,
- 3-Ksantelezm,
- 4-Herhangi bir ek ilaç kullanımı,
- 5-Hipertansiyon,
- 6-Aşırı yağlı beslenme alışkanlığı olanlar,
- 7-Önerilen diyetle uyamayacak olanlar,
- 8-Gebelik ve laktasyon,
- 9-Donör olan olgular,
- 10-Yakın süre içinde gebelik planlayanlar,
- 11-Diabet hastalığı olanlar,
- 12-Kronik böbrek hastalığı olanlar,
- 13-Geçirilmiş Miyokart enfarktüsü öyküsü olanlar,

^a Yazışma Adresi: Dr. Başak Kandi Coşkun, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0 424 237 00 00 / 1772 Fax: 0 424 237 91 38 e-mail: basakkc@hotmail.com

- 14-Bypass ameliyatı geçirmiş olanlar,
15-Karaciğer enzim yükseklği olanlar,
16-Yaşı 60 üzerinde ve 15'in altında olan olgular.

Çalışmaya, dermatolojik hastalıkları nedeni ile isotretinoin veya asitretin tedavisi uygulanan toplam 70 olgu ile başlandı. Düzenli kontrollere gelmeyen ve kısa ya da uzun süreli tedavi gerektiren 30 olgu değerlendirme dışı bırakıldı. Yaşları 17 ile 55 arasında değişen, 20 kadın, 20 erkek toplam 40 olgu değerlendirmeye alındı. Olguların 25 (%62.5)'i isotretinoin, 15 (%37.5)'ide asitretin tedavisi alıyordu.

Olgulara hastalıklarına göre gereken süre boyunca 0.5-1 mg/kg dozunda retinoid tedavisi verildi. Olgular tedavi öncesinde, tedavi süresi boyunca her ay ve ilaç kesildikten sonra 2. ve 4. aylarda muayene edildi ve kan örnekleri alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulardan 12 saat açlık dönemini takiben brakial venden antikoagülsüz tüplere kan örnekleri alındı. Bu numunelerden kolesterol, trigliserit, LDL, HDL ve Lp(a) seviyeleri ölçüldü. Numuler parametrelerin etkilenmemesi için iki saat içerisinde Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Total kolesterol düzeyleri Beckman Synchron CX4 marka oto analizör cihazında, Diagnostic Sclavo Clinical Systems USA Fast Cholesterol Reagent ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçüldü. Trigiserid düzeyleri Diagnostik Elitech Clinical Systems USA Reagent ile enzimatik olarak ölçüldü. HDL, Scavo Clinical Systems reagent ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmüştür. LDL düzeyleri ise CHOD-PAP metodu ile ölçüldü. Lp(a) analizleri Behring Nephelometer 100 analizöründe Behring firmasında ait OQHL 11N Latex Lp(a) Reagent kitleri ile nefelometrik metodla gerçekleştirildi.

Çalışma boyunca takip edilen olguların tedavilerinin, aşağıda belirtilen durumlarda sonlandırılması planlandı :

- 1-Kullanılan ilaçlara bağlı ilaç reaksiyonu gelişmesi halinde,
- 2-Kan lipit düzeyleri iki kat arttığında,
- 3- Karaciğer fonksiyon testleri normalin iki katına ulaştığında
- 4-Şiddetli artralji ve miyalji gelişmesi durumunda,
- 5-Psödötümör serebri gelişmesi durumunda,
- 6-Hiperostosis ve osteofit gelişmesi durumunda,
- 7-Tendon ve ligament kalsifikasyonu gelişmesi durumunda,

Olguların hiç birinde bu yan etkiler gelişmedi ve hiçbir olgu bu nedenlerle çalışma dışı bırakılmadı.

Çalışmada tüm istatistikler SPSS 10 bilgisayar programıyla, Wilcoxon signed Ranks testi ile yapıldı. İstatistikler yapılırken retinoidlerin olgular tarafından tedavi ayları içinde kullanılan kümülatif dozları 6 farklı grupta sınıflandırılarak incelendi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların kümülatif dozlarının istatistiksel değerlendirme için gruplandırılma aralıkları.

1.	750-1750 mg
2.	1751-2750 mg
3.	2751-3750 mg
4.	3751-4750 mg
5.	4751-5750 mg
6.	5751-6750 mg

Kilograma göre hesaplanan ilaç dozları 0.1-0.3 mg/kg, 0.4-0.6 mg/kg ve 0.7-0.9 mg/kg olarak 3 ayrı grupta sınıflandırılarak istatistik değerlendirilmeye tabii tutuldu. İzotretinoin ve asitretin'nin karşılaştırılması aynı istatistik yöntemlerle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 70 olgu ile başlandı, 30 olgu çalışma dışı bırakıldı ve çalışma 40 olgu ile yürütüldü. Hastaların 25'i isotretinoin, 15'i asitretin tedavisi almıştır. Toplam 40 olgunun 20'si erkek, 20'si kadındır. Erkeklerin yaş ortalaması 31.02 (18-55), kadınların yaş ortalaması 29.69 (17-52) olarak belirlendi.

Olgular beş farklı hastalık nedeniyle tedavi aldılar; 20 olgu akne vulgaris, üç olgu seboreik dermatit, iki olgu hidradenitis suppurativa, 12 olgu psöriazis vulgaris veya püstüler psöriazis, üç olgu liken planus tanısı almıştı. Olgular beş ay süreyle tedavi kullandılar. Tedavinin son aylarında ilaç dozları hastalığa bağlı olarak kilogram'a 0.2.-0.3 mg dozlarında azaltıldı. Her olguda ilaç öncesi (1. kontrol), ilaç kullandıkları süre boyunca 1., 3. ve 5. aylarda (2., 3. ve 4. kontroller) ve ilaç kesildikten sonraki 2. ay (5. kontrol) ve 4.ayda (6. kontrol) LDL, HDL, kolesterol, trigliserit ve Lp(a) düzeyleri istatistiksel olarak değerlendirmeye alındı. Çalışma verilerinin olgular arasında belirgin olarak diyetle bağlı farklılıklar göstermemesi ve sonuçların daha sağlıklı olması için tüm olgulara diyet bölümünce önerilen yağdan fakir standart diyet önerildi. Tüm biyokimyasal değerlendirmeler ve tüm çalışma parametreleri, olgulardan sabah 12 saatlik açlık kanlarından alınan kan örneklerinde çalışıldı.

Çalışmaya dahil olguların mevcut hastalıkları karşılaştırıldığında, 5 hastalık arasında, lipid düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Çalışma grubunda aylık olarak kümülatif doz ve kilogram başına alınan ilaç dozu kendi ayında ölçülen serum lipit düzeyleriyle karşılaştırıldı. Kümülatif dozlar 6 grupta incelendi. Tedavinin son ayındaki kümülatif doz ulaşılan en yüksek seviyede olmasına rağmen bu aydaki kilogram başına doz miktarı düştüğü için serum LDL, Lp(a), kolesterol ve trigliserit düzeyleri, diğer aylardaki düzeylerden anlamlı derecede düşük tesbit edildi. (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi öncesi serum LDL, Lp(a), kolesterol ve trigliserit düzeylerinin, tedavinin 1. ve 5. ayında saptanan serum değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları.

$p(kol0-kol1)=0.000$
$p(kol0-kol5)=0.012$
$p(TG0-TG1)=0.000$
$p(TG0-TG5)=0.011$
$p(LDL0-LDL1)=0.000$
$p(LDL0-LDL5)=0.033$
$p(Lp(a)0-Lp(a)1)=0.000$
$p(Lp(a)0-Lp(a)5)=0.502$

Buna rağmen HDL'nin serum düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı.

Sonuçlarda iki ilaç arasında ölçülen LDL, HDL, kolesterol, trigliserit ve Lp(a) üzerindeki etkileri arasında anlamlı bir fark saptanmadı $p=0.219$.

Çalışma grubunda olguların kilogram başına aldıkları dozlar ve bu dozların alındığı dönemlerde ölçülen serum lipid düzeyleri ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak değerlendirildi. Kilograma başına 3 mg retinoid alınan aylarda, 2 mg ve 1 mg alınan aylara göre LDL, kolesterol, trigliserit ve Lp(a) düzeyleri daha fazla yükseldi ($p<0.05$). HDL düzeylerinde oluşan değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.763$). Farklı tedavi aylarında kilograma alınan ilaç miktarına göre yapılan değerlendirmelerde, aynı dozda (mg/kg) ilaç kullanılan olgularda istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tüm olgularda serum lipid düzeyleri tedavi kesildikten sonraki 2. ve 4. ay kontrollerinde normal değerlerine döndüler. İki ilacın da ölçülen lipid parametrelerini aynı ölçüde yükselttikleri saptanmıştır. Bununla birlikte iki ilacı kullanan olgularda ilaçların kesimini takiben tüm parametrelerin serum düzeylerinin ilk ölçülen düzeylere yakın düzeylere indiği bulunmuştur.

Çalışmaya alınan olguların 10'unda başlangıçta Lp(a) düzeyleri 20 mg/dl'den daha yüksekti. Bu olgularda serum Lp(a) düzeyleri takip edilen her ay için, KAH ve ateroskleroz için risk faktörü kabul edilen 30 mg/dl'nin üzerinde saptandı. Bu olgularda ilaç kesildikten sonraki 2. ve 4. ay kontrollerinde, Lp(a) düzeylerinin ilaç öncesi tesbit edilen ve riskli seviyenin altında, ancak yüksek bulunan ilk düzeylerine geri döndüğü, bu düzeylerin altına inmediği görüldü. Tedavi öncesi ölçülen Lp(a) değerleri 20 mg/dl'nin altında olan hastalar da ise yükselme nadir olarak 30 mg/dl'nin üzerine çıktı.

TARTIŞMA

Retinoidlerin serum lipid düzeyleri üzerine etkisi, özellikle son yıllarda bir çok çalışmayla gösterilmiştir (11-14). Bu çalışmalarda LDL, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır. HDL düzeyinin ise bazı çalışmalarda değişmediği, bazılarında ise yükseldiğine ait bilgiler mevcuttur (1, 2, 11-14). Retinoidlerin Lp(a) düzeyi üzerine etkisini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Lp(a) düzeyinin arttığını ve azaldığını gösteren farklı çalışmalar vardır (1,15,16).

Çalışmamızda retinoidlerin LDL, kolesterol, trigliserit, HDL ve Lp(a) serum düzeyleri üzerindeki etkisini araştırdık. Elde edilen sonuçlar LDL, kolesterol ve trigliserit serum düzeylerinin retinoid kullanımına bağlı olarak arttığını gösterdi. Çalışmamızda yapılan değerlendirmelerle serum lipid düzeylerinin kilogram başına alınan ilaç düzeyinden belirgin olarak etkilendiği, özellikle kilograma 0.4 mg'nin üzeri değerler için etkilenenin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. Retinoid tedavisi alan olgularda serum lipitlerinde meydana gelen yükselmelerde ve tedavi öncesi KAH riski olan olgularda tedavi başlangıç ve idame dozlarının 0,4 mg/kg altında tutulması, serum lipitlerine bağlı yan etkilerden korunulmasını sağlayacaktır. Ancak bu dozda yeterli tedavi sağlanamayan olgularda tedavi dozunun yükseltilmesi gerekse bile, kısa süreli yüksek doz kullanımı sonrasında idame için 0,4 mg/kg altına düşülmesi yüksek serum lipid düzeylerinin düşmesine ve dolayısıyla doza bağlı gelişebilecek yan etkilerden kaçınılabilmesine imkan sağlayacaktır.

Aylık kümülatif dozların serum lipid düzeylerinde saptanan değişimlerin oluşumunda etkili olmadığı istatistiksel olarak belirlendi. Bu sonuçtan yola çıkarak uzun süre tedavi

kullananlarda, toplam doza bağlı olarak ateroskleroz riskinin oluşmadığı veya artmadığını söyleyebiliriz. Bu bulgu da, yan etkiler yönünden olguların korunmasını sağlayacağı için, tedavinin düşük dozlarda ve uzun süreli planlanması fikrini desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda HDL düzeyinin azaldığı ya da değişmediğine dair farklı sonuçlar bildirilmiştir (17-19). Çalışmamızda HDL düzeylerinin, ölçülen bütün aylar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik göstermediği saptandı ($p<0.05$). Tedavi öncesi serum Lp(a) düzeyleri 20 mg/dl altında olan olgularda, Lp(a) düzeyi 20 mg/dl üzerinde olan olgulara göre serum Lp(a) düzeyleri tedaviye bağlı olarak nadiren 30 mg/dl'nin üzerine çıkmaktadır. Lp(a) düzeyi tedavi öncesinde 20 mg/dl'nin üzerinde olan olgularda, bu düzey tedavi sırasında KAH için risk sınırı olarak kabul edilen 30 mg/dl'nin birkaç katına ulaştı. Tedavi kesildikten sonraki 2. ve 4.ay kontrollerinde bu değerler tedavi öncesi düzeyine yakın düzeylere döndü. Elde edilen veriler serum Lp(a) düzeyi yüksek olgularda retinoid tedavisinden sakınılması gerektiğini işaret etmektedir. Olgular KAH açısından başka risk faktörleri taşıyorlarsa, retinoid tedavisinin relatif olarak kontrendike kabul edilmesinin uygun olacağı kanısındayız. Eğer retinoid tedavisi almaları mutlaka gerekiyorsa, bu olgularda düşük dozlarla tedavi sürdürülmelidir. Serum lipid düzeylerinde erken ve belirgin yükselme olabileceği akıld tutularak, Lp(a) için etkisiz olsa bile diğer serum lipitleri açısından, diyet ve antilipidemik tedavi uygulanmalıdır. Retinoid tedavisi başlanacak olgularda standart olarak önerilen tetkikler dışında Lp(a) düzeylerinin, tedavi başlangıcı ve takibinde ölçülmesinin gerekliliği çalışmada ortaya konmuştur.

Lp(a), yapılan anjiyografik incelemeler ışığında direkt olarak ateroskleroz plakda intakt bir partikül olarak direkt gösterilmiştir. Serebro vasküler olaylarda da Lp(a), bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (20-22). Bu etkisi fibrinolitik inhibe edip fibrin oluşumunu artırması ile açıklanabilir, özellikle zemininde insüline bağımlı diabet ve diabetik nefropati olanlarda Lp(a)'ya bağlı serebral iskemik atak riski artmaktadır (22). Retinoid kullanımı ile artan Lp(a) düzeylerine bağlı olarak risk grubundaki olgularda emboli ve tromboz gelişme ihtimalinin olduğu unutulmamalıdır. İskemik kalp ve damar hastalığı, geçirilmiş emboli ve tromboz öyküsü olan olgularda retinoid tedavisinin kar-zarar oranı tekrar düşünülerek önerilmesi uygun olacaktır. Olgularda retinoid başlamadan önce vaskülit, iskemik damar hastalığı, sigara hikayesi, geçici iskemik atak özellikle sorgulanmalıdır.

Lp(a)'nın KAH üzerindeki belirgin etkisinin yanında dikkat çekici bir özellikte, Lp(a)'nın LDL reseptörlerine afinitesinin LDL'den daha fazla olmasıdır. Lp(a) LDL ile aynı mekanizmayı kullanarak ateroskleroz plağın öncü hücresi olan köpük hücrelerinin oluşumunu arttırmaktadır (8). Çalışmamızda LDL ve Lp(a) serum düzeylerindeki yükselmeler paralellik göstermiştir. Aynı AS ve KAH için risk oluşturan bu lipitlerin serum düzeylerinin birlikte yüksek seyretmesi AS ve KAH gelişimi yönünden oluşturulan riski arttırmaktadır. LDL düzeyinin 190 mg/dl üzerinde olması KAH gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (23). Çalışmamızda retinoid tedavisi sırasında LDL düzeyi bu değerin üzerinde olan olgular saptandı. Yüksek seviyelerde LDL saptanması Lp(a) düzeyi hakkında belirgin bir fikir verebildiği için tedavi dozunun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi açısından kolay ve Lp(a) ya göre daha rahat ulaşılabilen bir değerlendirme parametresi olarak kabul

edilebilir, retinoid kullanan olguların değerlendirmelerinde kullanılabilir.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, Lp(a) yüksekliği kolesterol düzeyinin yüksekliğinin de bir göstergesi olabilmektedir. Kolesterol ve Lp(a) düzeyleri pozitif bir korelasyon içindedir (9). Kolesterol ve Lp(a) düzeyinin paralel yükseldiği çalışmamızda da bulunmuştur. Diyetle Lp(a) düzeylerini düşürülmesi mümkün olmamasına rağmen alınan anti lipidemikler ve diyet tedavisi ile Lp(a) düzeyi ile korele olan LDL ve kolesterol düzeyinin düşürülmesi faydalı olacaktır. Kolesterol düzeyleri de, LDL gibi hem Lp(a) düzeyi hakkında, dolaylı da olsa, bilgi veren, hem de ateroskleroz riski yönünden değerlendirilmesi gereken bir parametre olarak ölçülmeli ve tedavi takibinde dikkate alınmalıdır. Ancak diyet ve antilipidemik kullanan olgularda meydana gelecek değişikliklerin LDL ve kolesterol düzeylerini etkilerken Lp(a) düzeylerinde değişiklik yapmamaları, bu parametrelerin dolaylı takip parametresi olarak kullanılmalarda sakınca doğurmakta, güvenilirliklerini azaltmaktadır.

Böbrek hastalığı olanlarda Lp(a) düzeyinin yüksekliği ile proteinüri arasında korelasyon saptanmıştır (24,25). İnsülin

KAYNAKLAR

- Georgala S, Schulpis KH, Potouridou I, Papadogeorgaki H. Effects of isotretinoin therapy on lipoprotein(a) serum levels. *Int J Dermatol* 1997;36:863-864.
- Marsden JR. Lipid metabolism and retinoid therapy. *Pharmac Ther* 1989; 40:55-65.
- Braunwald E. Heart disease. 5th ed., Philadelphia: W.B.Saunders Company. 2000: 1111-1147.
- Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 2000;102:1082-1085.
- Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) Concentration and Apoprotein (a) size: A synergistic role in advanced atherosclerosis?. *Circulation* 1999; 100: 1151-1153.
- Gotto A, Pownall H. Manual of Lipid Disorders. 2th ed., Philadelphia: WB -Saunders Co. 1998;105-111.
- Murphy JG. Mayo Clinic Cardiology Review. 2th ed., Philadelphia : Williams & Wilkins, 2000;134-139.
- Rainwater DL. Lp(a) concentrations are related to plasma lipid concentrations. *Atherosclerosis* 1996;127:13-18.
- Hobbs HH, White AL. Lipoprotein(a): intrigues and insights. *Curr Opin in Lipidol* 1999; 10:225-236.
- Ari Z, Yiğitoğlu MR. Metabolism and clinical significance of lipoprotein(a). *The New Journal of Medicine* 1997; 14:24-26.
- Peck GL, DiGiovanna JJ. The Retinoids. In: Freedberg Im, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill Company, 1999: 2810-2820.
- Marsden J. Hyperlipidaemia due to isotretinoin and etretinate: possible mechanisms and consequences. *Br J Dermatol* 1986;114:401-407.
- Staels B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by retinoids. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S158-167.
- O'Leary TJ, Simo IE, Kanigsberg N, Walker J, Goodall JC, Ooi TC. Changes in serum lipoproteins and high-density lipoproteins composition during isotretinoin. *Clin Invest Med*, 1987; 10:355-360.
- Marcovina SM, Levine DM, Lippi G. Lipoprotein(a): structure, measurement and clinical significance. In: Rifai N, Warnick GR eds. *Laboratory Measurement of Lipids, Lipoproteins and Apolipoproteins*. Washington: AACC press, 1994: 235-265.
- Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Konler E, Assmann G. Lipoprotein (a) is an independent risk faktor for myocardial infarction at a young age. *Clin chem*, 1990; 36:20-23.
- Fex GA, Aronsson A, Andersson A, Larsson K, Nilsson-Ehle P. In vivo effects of 13-cis retinoic acid treatment on the concentration of proteins and lipids in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1996; 34:3-7.
- Marsden JR, Trinick TR, Laker MF, Shuster S. Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clin Chim Acta*, 1984; 143:243-251.
- Vahlquist C, Michaelsson G, Vahlquist A, Vessby B. A sequential comparison of etretinate and isotretinoin with special regard to their effects on serum lipoproteins. *Br J Dermatol*, 1985; 112:69-76.
- Kinlay S, Dobson JA, Heller RF et al. Risk of primary and recurrent acute myocardial infarction from lipoprotein(a) in men and women. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 28:870-875.
- Gerber LE, Erdman JW. Changes in lipid metabolism during retinoid administration. *J Am Acad Dermatol*, 1982;6:664-672.
- Grundy SM. Role of Low-Density Lipoprotein in Atherogenesis and Development of coronary heart disease. *Clin Chem*, 1995; 41:139-146.
- Futterman LG, Lemberg L. Lp(a) lipoprotein an independent risk factor for coronary heart disease after menopause. *Am J Crit Care*, 2001; 10:63-7.
- Loscalzo J. Lipoprotein(a) A unique risk factor for atherothrombotic disease. *Arteriosclerosis*, 1990; 10(5): 672-679.
- Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, Schulte H, Assmann G. Relation of lipoprotein(a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem*, 1991;37:1950-1954.
- Millionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin Pathol* 2000;53:487-496.

27. Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F. Effects of physical activity and diet on lipoprotein (a). Med Sci Sports Exerc 1997;29:1429-1436.
28. Berglund L. Diet and drug therapy for lipoprotein(a). Curr Opin Lipidol 1995;6:48-56.
29. Kronenberg F, Kronenberg M, Kiechl S et al. Role of lipoprotein(a) and Apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. Circulation 1999; 100:1154-1160.

Kabul Tarihi: 21.06.2004