

## AKNE VULGARİS HASTALARINDA İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN SERUM ÜRİK ASİT VE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (MPV) ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

### EVALUATION OF THE EFFECTS OF ISOTRETINOIN TREATMENT ON SERUM URIC ACID AND MEAN PLATELET VOLUME IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

Havva Hilal AYVAZ<sup>1</sup>, Selma KORKMAZ<sup>1</sup>, İjlal ERTURAN<sup>1</sup>, Mehmet YILDIRIM<sup>1</sup>, Emrah ATAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ISPARTA

<sup>2</sup> Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

**Cite this article as:** Ayvaz H.H, Korkmaz S, Erturan İ, Yıldırım M, Atay E. Evaluation of The Effects of Isotretinoin Treatment on Serum Uric Acid and Mean Platelet Volume in Patients with Acne Vulgaris. Med J SDU 2021; 28(3): 397-402.

#### Öz

##### Amaç

Sistemik oral isotretinoin, orta-şiddetli akne vulgaris ve tedaviye dirençli hafif akne vulgaris tedavisinde yıllardır kullanılan etkin bir tedavidir. İso-tretinoin tedavisinin birçok yan etkisi bildirilmiş olup, gün geçtikçe yeni yan etkileri de ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, isotretinoin tedavisinin birçok hastalıkla ilişkili değerlendirile-bilen belirteçler olan serum ürik asit ve MPV düzeyle-rinde değişime neden olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

##### Gereç ve Yöntem

Hastanemiz Dermatoloji Polikliniğine başvuran, en az üç ay önce isotretinoin tedavisi başlanmış olan ve kontrollerini aksatmayan, hafif-orta veya şiddetli akne vulgaris tanısı almış 78 hasta çalışmaya alındı. Standart olarak yaklaşık 0,5 mg/kg/gün dozda isotretinoin tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi-nin 3. ayındaki hemogram parametreleri, lipit düzey-leri, monosit/HDL oranı ve MPV ile ürik asit düzeyleri incelendi.

##### Bulgular

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan

hemogram parametreleri, MPV ve ürik asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmamış-ken ( $p>0,05$ ); lipit düzeyleri arasında (trigliserit, total kolesterol, LDL) anlamlı farklılıklar mevcuttu ( $p<0,05$ ). Hastalar, global akne skorlamasına göre hafif-orta ve şiddetli aknesi olanlar şeklinde gruplandırıldığında te-davi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV ile ürik asit düzeyleri arasında da herhangi bir anlamlı deği-şiklik saptanmadı (sırasıyla  $p=0,43$ ,  $p=0,23$ ;  $p=0,31$ ,  $p=0,14$ ).

##### Sonuç

Literatürde ürik asit ve MPV'nin ateroskleroz dahil bir-çok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. İso-tretinoin tedavisinin de kardi-yovasküler sistem ve kemik iliği üzerine etkileri açısın-dan çelişkili sonuçların bildirildiği araştırmalar ve olgu sunumları bulunmaktadır. İso-tretinoin tedavisinin MPV üzerine veya ürik asit seviyeleri üzerine olan etkilerinin ayrı ayrı yapılmış çalışmaları mevcut olup, bu çalış-malar çelişen sonuçlara sahiptirler. Literatürde, daha önceden her iki parametrenin aynı anda değerlendiril-diği bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda, sistemik isotretinoin tedavisinin, ateroskleroz dahil birçok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceği göste-rilmiş olan parametrelerden MPV ve serum ürik asit üzerine ve hematolojik diğer parametreler üzerine bir

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drhhilalayvaz@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 08.09.2020 • Kabul tarihi/Accepted Date: 04.11.2020

ORCID IDs of the authors: H.H.A: 0000-0002-6576-2431; S.K: 0000-0003-3877-3976;

İ.E: 0000-0002-0640-2292; M.Y: 0000-0003-3373-9074; E.A: 0000-0002-6581-8626

etkisi olmadığını saptadık. Akne vulgaris tedavisinde kullanılan isotretinoin tedavisinin, altta yatan herhangi bir kardiyovasküler sistem veya hematolojik hastalığı olmayan kişilerde güvenli bir şekilde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akne, isotretinoin, ürik asit, ortalama trombosit hacmi

## Abstract

### Objective

Oral isotretinoin is an effective treatment used for years in the treatment of acne vulgaris. Many side effects of it have been reported, and new ones appear day by day. In this study, it was aimed to investigate whether isotretinoin causes changes in serum uric acid and MPV levels, which are markers that can be evaluated in many diseases.

### Material and Methods

78 patients who were admitted to Dermatology Outpatient Clinic of our hospital and were diagnosed with mild to moderate or severe acne vulgaris and to whom isotretinoin treatment was started at least three months ago, were included in this study. Hemogram parameters, lipid levels, monocyte / HDL ratio, MPV and uric acid levels were examined before treatment and at the third month of treatment in patients who started isotretinoin at a dose of approximately 0.5 mg / kg / day as a standard.

### Results

While there was no significant change between the hemogram parameters, MPV and uric acid levels of the patients before and in the third month of treatment ( $p > 0.005$ ); there were significant differences between lipid levels (triglyceride, total cholesterol, LDL) ( $p < 0.005$ ). When the patients were grouped as mild-moderate and severe acne according to the global acne scoring, no significant difference was found between the MPV and uric acid levels measured before the treatment and in the third month of treatment ( $p=0.43$ ,  $p=0.23$ ,  $p=0.31$ ,  $p=0.14$ , respectively).

### Conclusion

There are studies showing that uric acid and MPV may be associated with atherosclerosis in the literature. There are contradictory studies and case reports in terms of the effects of isotretinoin treatment on cardiovascular system, also on MPV or uric acid levels. There had been no previous study evaluating both parameters. In this study, we found that systemic isotretinoin treatment did not affect hematological parameters, MPV and serum uric acid parameters, which were shown to be associated with many inflammatory conditions including atherosclerosis. We think that isotretinoin treatment used in the treatment of acne vulgaris can be used safely in individuals without any underlying cardiovascular system or hematological disease.

**Keywords:** Acne, isotretinoin, uric acid, MPV

## Giriş

Akne, pilosebace ünitenin birçok faktör tarafından etkilenmesiyle ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Aknenin patogenezi multifaktöriyel olup, hormonal, inflamatuvar ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığı bilinmektedir (2). Bunun yanı sıra, akne ve aterosklerozun ortak patogeneze sahip olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (3). Her iki hastalıkta da 3 majör durum rol oynamaktadır. İlki, ekstraselüler lipid (serum ve kandaki), hücreler (deskuame ve apoptotik olan) ve debris birikimidir (4). İkincisi, inflamatuvar hücrelerin göçüdür (5). Üçüncü durum da küçük hücrelerin ortaya çıkışıdır (6).

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olan heterosiklik bir organik bileşiktir (7). Son yıllarda ürik asit konusunda birçok hastalıkta araştırma yapılmakta olup, bu araştırma sonuçları oldukça çeliş-

kilidir. Bir grup araştırmacı, ürik asidin hipertansiyon, ateroskleroz ve renal hastalıkların gelişimine neden olabileceğini belirtirken (7-10), diğerleri iskemik kalp hastalıklarına karşı ürik asidin koruyucu olduğunu savunmaktadır (11,12).

Ortalama trombosit volümü (MPV), trombositlerin boyutunu ve aktivitesini gösteren, oldukça sık kullanılan bir belirteçtir. Büyük olan trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktif olup, koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gibi birçok fizyolojik olayda rol oynamaktadırlar (13). Birçok çalışmada MPV değerleriyle inflamatuvar hastalıkların aktivitesi arasında korelasyon bulunmuştur (14,15).

Oral isotretinoin, orta-şiddetli akne vulgaris tedavisinde yıllardır kullanılan etkin bir tedavi olup 13-cis-retinoik asit türevi bir vitamin A metabolitidir (16). İso-

çeşitli olgu bildirimleri sunulmakta ve yeni çalışmalar yapılmaktadır (17-19). Bilgimize göre, literatürde isotretinoin kullanan hastalarda ürik asit ve MPV düzeylerine aynı anda bakılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada sistemik isotretinoin tedavisi alan akne hastalarında serum ürik asit ve MPV düzeylerinde, tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki değerlerde herhangi bir değişiklik olup olmadığını saptamak amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı hastanemiz klinik araştırmalar etik kurulundan alındı (25.06.2019 tarihli ve 204 sayılı). Çalışmaya Ocak 2019-2020 tarihleri arasında dermatoloji polikliniğine başvurmuş, en az üç ay önce isotretinoin tedavisi bizim tarafımızdan başlanmış olan ve kontrollerini aksatmayan, hafif-orta veya şiddetli akne vulgaris tanısı almış 78 hasta alındı.

Bu hastalara tedavi başlanmadan önce yan etkiler anlatıldı, ilacı kullanım konusunda bilgiler verildi. Depresyon ve benzeri psikiyatrik hastalığı olanlar, herhangi bir sistemik hastalığı olanlar veya kontraendikasyon oluşturabilecek durumu olan (gebe, emzirme vb) kişilere ilaç başlanmadı.

Tedavi, standart doz şeklinde 3 ay boyunca yaklaşık 0,5 mg/kg/gün dozunda verildi. Tedavi süresi boyunca aynı doktor tarafından her ay değerlendirilmiş olan hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 3. ayının sonundaki hemogram parametreleri (nötrofil, trombosit sayıları, hemoglobin), lipit profilleri (trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL), monosit/HDL oranı, serum ürik asit ve MPV düzeyleri ile diğer bilgiler (yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akneyi artırıcı etken, global akne skorlaması, ailede akne öyküsü, sigara kullanımı) hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Bulguların istatistiği SPSS 23.0 programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık değeri p<0,05 olarak değerlendirildi.

## Bulgular

Yetmiş sekiz hafif ve orta-şiddetli akne hastası çalışmaya alındı. Hastaların 25'i (%32) erkek, 53'ü (%68) kadın cinsiyetteydi. Yaş ortalaması 19,6 idi. Bu hastaların 12'si (%15,3) sigara kullanırken, 66'sı (%84,7) aktif olarak sigara kullanmamaktaydı. Hastaların akne süreleri 1-12 yıl (ortalama 4,5 yıl) arasında değişmekteydi (Tablo 1). Global akne skorlamaları 23-40 ara-

Tablo 1

Hastaların demografik özellikleri

	Hafif-orta akne	Şiddetli akne	Toplam
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	7	18	25 (32,1%)
Kadın	24	29	53 (67,9%)
<b>Yaş</b>			
14-18	16	28	44 (%56,4)
19-23	5	15	20 (%25,6)
24-29	10	4	14 (%18)
<b>Eğitim düzeyi</b>			
İlköğretim	3	1	4 (%5,1)
Lise	21	34	55 (%70,5)
Üniversite	7	12	19 (%24,4)
<b>Ailede akne öyküsü</b>			
Var	19	35	54 (%69,2)
Yok	12	12	24 (%30,8)
<b>Sigara kullanma öyküsü</b>			
Var	6	6	12 (%15,4)
Yok	25	41	66 (%84,6)

sında (ortalama 31,1) idi. Hastaların 18'i (%23,1) adet döneminin, gıdaların, makyajın, akne ile oynamanın, stresin, sigaranın, yüz yıkamamanın ve terlemenin en az birinin akneyi şiddetlendirdiğini belirtmişti. Aynı zamanda hastaların 24'ü (%30,8) erkek kardeş, kız kardeş, anne, baba veya 2. derece akrabalarından en az birinde akne hastalığının mevcut olduğunu belirtmişti.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV-ürük asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0,07; p=0,143). Hastaların bakılan diğer hematolojik parametrelerinde de (hemoglobin, nötrofil sayısı, trombosit sayısı) herhangi bir anlamlı değişiklik yoktu (sırasıyla p=0,1; p=0,086; p=0,103). Bununla birlik-

te, hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan trigliserit, total kolesterol ve LDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmışken (p <0,05), HDL düzeylerinde anlamlı bir değişim gözlenmedi (p=0,116) (Tablo 2).

Hastaların, akne global skoruna göre hastalık şiddetleri gruplandırıldığında (hafif-orta grup: 1-30, şiddetli grup: ≥31) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında bakılan MPV-ürük asit düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla p=0,43, p=0,23; p=0,313, p=0,14) (Tablo 3). Hastalar sigara içenler ve içmeyenler olarak gruplandırıldığında, sigara içen grupta serum ürik asit düzeyleri daha yüksekti, fakat bu durum anlamlı değildi (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 2

Hastaların isotretinoin tedavisi öncesindeki ve tedavinin 3. ayındaki kan değerlerinin karşılaştırılması (Nötrofil, trombosit sayıları, hemoglobin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, MPV ve ürik asit düzeyleri)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası (3. ay)	p değeri
WBC (x10 <sup>3</sup> / µL) (5.2-12.4)	6.77 (±1.54)	6.61 (±1.46)	0,086
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> / µL) (156-373)	266.83 (±64.52)	273.44 (±56.77)	0,103
Hb (g/dL) (13.6-17.2)	13.99 (±1.82)	13.83 (±1.56)	0,1
Total kolesterol (mg/dL) (110-200)	159.34 (±22.54)	175.52 (±25.74)	<b>0,000</b>
LDL (mg/dL) (0-130)	106.41 (±23.52)	120.30 (±18.13)	<b>0,000</b>
HDL (mg/dL) (35-85)	45.82 (±9.36)	43.28 (±10.23)	0,116
Trigliserit (mg/dL) (<150)	94.69 (±25.23)	107.13 (±19.48)	<b>0,000</b>
Ürik asit (mg/dL) (3.5-7.2)	4.63 (±1.32)	4.55 (±1.18)	0,143
MPV (fL) (6.9-10.8)	8.89 (±0.77)	8.96 (±0.71)	0,07
Monosit/ HDL	10.35 (±3.27)	10.215 (±2.77)	0,289

Tablo 3

Hastaların, hastalık şiddetlerine göre (hafif-orta akne, şiddetli akne) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MPV-ürük asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Hafif- orta akne Median (Min-max)	Şiddetli akne Median (Min-max)	p değeri
MPV (0. ay)	8,87 (7,3-10,9)	8,9 (7,7-10,5)	0,43
MPV (3. ay)	9,04 (7,4-10,6)	8,91 (7,7-10,4)	0,23
Ürik asit (0. ay)	4,53 (1,95-7,8)	4,69 (2,63-7,3)	0,313
Ürik asit (3. ay)	4,37 (2,85-7,58)	4,67 (2,68-7,67)	0,14

Tablo 4

Hastaların sigara kullanımına göre tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayındaki MPV-ürük asit düzeylerinin karşılaştırılması

	Sigara kullanımı var	Sigara kullanımı yok	p
	Median (Min-max)	Median (Min-max)	
MPV (0. ay)	8,8 (7,3-10,6)	8,85 (7,3-10,9)	0,273
MPV (3. ay)	8,85 (7,4-10)	9,05 (7,8-10,6)	0,454
Ürik asit (0. ay)	4,99 (3,46-7,3)	4,25 (1,95-7,8)	0,188
Ürik asit (3. ay)	4,41 (3,38-7,17)	4,3 (2,68-7,67)	0,325

## Tartışma

İsotretinoin tedavisinin en sık görülen yan etkileri mukokutanöz ve oküler bulgular olup, nadiren kas ağrısı, miyalji, artralji, baş ağrısı, psikolojik yan etkiler de görülebilmektedir (20). Ayrıca isotretinoin tedavisinin en sık gözlenen ve en önemli laboratuvar yan etkilerinden biri lipit metabolizması üzerine olan etkileridir. Hastaların yaklaşık ¼'ünde trigliserit, total kolesterol ve LDL değerlerinde yükselme, HDL'de düşme gözlenir (21). Bu değerler tedavi bitimi sonrası çoğunlukla normale döner. Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzerdi. Bu durumun genç ve sağlıklı hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırmadığı düşünülmektedir (22). Yine de, literatürde isotretinoinin nadir de olsa, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri olduğuna dair olgu sunumları ve çalışmalar mevcuttur (23-25).

Ayrıca sistemik isotretinoin tedavisinin hücre sayılarında değişime yol açtığı gözlenmiştir. Bu durumların bazıları hemoglobin seviyelerinde yükselme (26), MPV düzeyinde azalma (27), trombositopeni (28), trombositozdur (29). Bu hematolojik değişikliklerin isotretinoinin kemik iliği üzerine olan etkisinden kaynaklanabileceği, fakat tedavi sonrasında düzeldiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ise isotretinoin tedavisi sırasında hematolojik parametrelerde herhangi bir değişim gözlenmemiştir (30). Bizim çalışmamızda da aynı şekilde, 0,5 mg/kg/gün oral isotretinoin tedavisi kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası (3. ayda bakılan) MPV düzeylerinde ya da hematolojik diğer parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.

Gençoğlan ve ark.ın çalışmasında, 118 akne hastasında isotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası bazı tam kan parametreleri bakılmış ve MPV'de herhangi anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Tedavi öncesi anormal hematolojik durumu olanlarda dikkatli olunması gerektiği belirtilmiştir (31).

Ataseven ve ark.ın çalışmasında, isotretinoin tedavisi alan hastalarda MPV ve trombosit düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ve bu durumun nedeninin tam net olmamakla birlikte, kemik iliği supresyonu üzerinden etkili olabileceğini bildirmişlerdir (32). Bizim hastalarımızda MPV düzeylerinde veya trombosit sayılarında herhangi bir değişim tespit edilmemiştir.

Bir başka çalışmada, isotretinoin tedavisinin özellikle 3. ayından sonra MPV düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu ve MPV'nin akne için inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (30).

İsotretinoin tedavisi öncesi ve sonrası yapılan bir başka çalışmada, birçok inflamatuvar parametre ile bakılan MPV düzeylerinde de anlamlı azalma gözlenmiştir. MPV ve birçok belirteçte saptanmış bu azalmanın isotretinoinin inflamasyonu baskılama özelliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (33).

Solak ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada, isotretinoin tedavisinin serum ürik asit seviyelerini artırmayacağı; bu durumun altta yatan retinol ve purin metabolizmasıyla ilişkili enzimatik yollar üzerinden olabileceğini belirtmişlerdir (34). Başka bir çalışmada serum retinol ve ürik asit seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ters orantılı oldukları saptanmıştır. Ayrıca beta-karoten alımının hiperürisemi ve gut gelişim riski açısından koruyucu olabileceğini belirtmişlerdir (35). Bizim çalışmamızda ise, ürik asit düzeylerinde tedavi öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Bu çalışmada serum ürik asit seviyeleri veya MPV düzeylerinde, isotretinoin tedavisi öncesi ve tedavinin 3. ayında herhangi bir değişiklik saptanmaması, isotretinoinin bu parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Hasta sayımızın az olması, sadece 3. ay sonuna kadar hasta takibinin yapılmış olması ve kardiyolojik ve/veya



ateroskleroz göstergesi başka bir parametrenin bakılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

## Sonuç

Çalışmamızda, oral isotretinoin tedavisinin, ateroskleroz ve birçok inflamatuvar durumla ilişkili olabileceği gösterilmiş belirteçler olan serum ürik asit ve MPV düzeylerinde ve diğer hematolojik parametrelerde (hemoglobin, nötrofil sayısı, trombosit sayısı) bir değişime neden olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda daha önceden bizim sonuçlarımızla çelişen araştırmalar mevcut olup, daha geniş vaka sayısı içeren ve kardiyolojik ve/veya ateroskleroz göstergesi parametrelerin de eklendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## Kaynaklar

- Zaenglein AL, Thiboutot DM. Acne vulgaris. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. (2nd ed.) Spain: Mosby Elsevier Inc 2008; 495-508.
- Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:24-30.
- Jiang H, Li C. Common Pathogenesis of Acne Vulgaris and Atherosclerosis. *Inflammation*. 2019; 42(1):1-5.
- Zouboulis, C.C., E. Jourdan, M. Picardo. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2013; 28 (5): 527-32.
- Jeremy, A.H., D.B. Holland, S.G. Roberts, K.F. Thomson, W.J. Cunliffe. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigative Dermatology*.2003; 121 (1): 20-27.
- Yuan, Y., P. Li, J. Ye. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. *Protein & Cell* 3. 2012; (3): 173-81.
- Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018 ;484:150-63.
- Kanbay M, Solak Y, Dogan E, Lanaspas MA, Covic A. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? *Blood Purif*. 2010;30(4):288-95.
- Ishizaka Y, Yamakado M, Toda A, Tani M, Ishizaka N. Relationship between serum uric acid and serum oxidative stress markers in the Japanese general population. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(1-2):49-56.
- Lei Z, Cai J, Hong H, Wang Y. Serum Uric Acid Level and Outcome of Patients With Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurologist*. 2019; 24(4):121-31.
- Waring WS. Uric acid: An important antioxidant in acute ischemic stroke. *QJM*. 2002; 95:691-3.
- Yousefi M, Rahimi H, Barikbin B, Toossi P, Lotfi S, Hedayati M, et al. Uric Acid: a new antioxidant in patients with pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2011;56(3):278-81.
- Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 ;8(1):148-56.
- Milovanovic M, Nilsson E, Järemo P. Relationships between platelets and inflammatory markers in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*. 2004;343:237-40.
- Canpolat F, Akpınar H, Eskioglu F. Mean platelet volume in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2010;29:325-8.
- Lowenstein EB, Lowenstein EJ. Isotretinoin systemic therapy and the shadow cast upon dermatology's dented hero. *Clin Dermatol*. 2011;29:652-61.
- Elnady B, Elkholy T, Dawoud NM, Desouky DE, Kewan HH, Dawoud DM, et al. New onset of axial spondyloarthritis in patients treated with isotretinoin for acne vulgaris: incidence, follow-up, and MRI findings. *Clin Rheumatol*. 2020;39(6):1829-38.
- Scheinfeld N, Bangalore S. Facial edema induced by isotretinoin use: a case and a review of the side effects of isotretinoin. *J Drugs Dermatol*. 2006 ;5(5):467-8.
- Akçay M, Yüksel S. Isotretinoin-associated possible Kounis syndrome: A case report and a review of other cardiovascular side effects reported in the literature. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(4):324-328.
- Karadağ AS, Çalka Ö, Akdeniz N. Evaluation of Side Effects of Isotretinoin in 150 Patients with Acne Vulgaris. *Turkderm j*. 2011; 45(1): 37-42.
- Cemil BC, Ayvaz HH, Ozturk G, Ergin C, Akis HK, Gonul M, Arzuhal E. Effects of isotretinoin on body mass index, serum adiponectin, leptin, and ghrelin levels in acne vulgaris patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):294-9.
- 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.
- Lorenzo N, Antuña P, Dominguez L, Rivero F, Bastante T, Alfonso F. Acute myocardial infarction in a young woman on isotretinoin treatment. *Int J Cardiol*. 2015; 15;181:39-41.
- Roodsari MR, Akbari MR, Sarrafi-rad N, Saeedi M, Gheisari M, Kavand S. The effect of isotretinoin treatment on plasma homocysteine levels in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(6):624-6.
- Hasdemir C, Sagcan A, Sekuri C, Ildizli M, Ulucan C, Ceylan C. Isotretinoin (13-cis-retinoic acid) associated atrial tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28(4):348-9.
- Seçkin HY, Baş Y, Takçı Z, Kalkan G. Effects of isotretinoin on the inflammatory markers and the platelet counts the platelet counts in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35: 89-91.
- Tamer F, Yuksel ME, Avci E. Is mean platelet volume an inflammatory marker in acne patients treated with isotretinoin? *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2019;28(2):65-9.
- Johnson TM, Rapini RP. Isotretinoin-induced thrombocytopenia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:838-9.
- Schmutz JL, Barbaud A, Trechot P. Thrombocytosis induced by low-dose isotretinoin. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:355.
- Hansen TJ, Lucking S, Miller JJ, Kirby JS, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:323-8.
- Gencoglan G, Inanir I, Miskioglu M, Gunduz K. Evaluation of sequential effect of isotretinoin on the haematological parameters in patients with acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol*. 2018;37(2):139-42.
- Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of isotretinoin on the platelet counts and the mean platelet volume in patients with acne vulgaris. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:156464.
- Kutlu Ö. Effect of isotretinoin treatment on the inflammatory markers in patients with acne vulgaris: can monocyte/HDL be a new indicator for inflammatory activity of isotretinoin treatment? *Cutan Ocul Toxicol*. 2019; 17:1-4.
- Solak B, Erdem T, Solak Y. Isotretinoin use for acne vulgaris is associated with increased serum uric acid levels. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(1):82-5.
- Choi WJ, Ford ES, Curhan G, Rankin JI, Choi HK. Independent association of serum retinol and  $\beta$ -carotene levels with hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):389-96.