

Psoriasisde Epidermal ve Endotelial İmmünohistokimyasal Proliferasyon Parametrelerinin Lezyonel ve Non-Lezyonel Deride Dağılımı ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF EPIDERMAL AND ENDOTHELIAL PROLIFERATION MARKERS IN NORMAL AND PSORIATIC PLAQUES AND ITS CORRELATIONS TO THE CLINICAL SEVERITY OF THE DISEASE

Özlem YEREBAKAN*, Betül PARMAKSIZOĞLU**, Bahar AKKAYA***, M. Akif ÇİFTÇİOĞLU****, Prof.Dr. Ertan YILMAZ*****

- * Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Arş.Gör.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
*** Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
**** Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
***** Prof.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANTALYA

Özet

Amaç: Psoriasis, epidermiste hiperproliferasyon, inflamatuvar hücre birikimi ve dermal mikrovasküler yapıda genişleme ile karakterize kronik bir deri hastalığıdır. Çalışma, psoriatik lezyonlardaki hiperproliferasyon ve mikrovasküler genişlemeyi değerlendirmek ve bu parametrelerin hastalık şiddeti ile ilişkisini saptamak amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: Çalışma grubunu oluşturan 32 kronik plak tipi psoriasis hastasında, lezyonel ve non-lezyonel deri örnekleri; Ki-67, CD31 ve EGF receptor (EGFR) ekspresyonları yönünden immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Her hasta için; immünohistokimyasal çalışma uygulanacak psoriatik plak şiddet skoru (PSI) ve PASI skoru saptandı. İmmünohistokimyasal parametreler; lezyonlu ve normal deri örneklerindeki farklılıkları yönünden ve PASI, PSI skorları ile bağlantıları yönünden istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Psoriatik lezyonlarda Ki-67, ve CD31 ekspresyonları aynı hastanın normal doku örneklerine göre artmış olarak bulundu (sırasıyla; $t = 47.7$, $p < 0.001$; $t = 57.9$, $p < 0.001$). EGFR ekspresyonlarına bakıldığında ise, şiddetli boyanma non-lezyonel deride hiç gözlenmezken, psoriatik deride %34.4 oranındaydı. EGFR boyanma şiddeti psoriatik deride anlamlı olarak yüksek bulundu ($\chi^2 = 30.4$, $p < 0.0001$). Psoriatik deride belirlenen Ki-67, CD31 ve EGFR değerleri, doku örneklerin alındığı plak skoruyla ve hastalık şiddetini gösteren PASI skoruyla bağlantılı bulunmadı.

Sonuçlar: Keratinositer ve endotelial hiperproliferasyonun göstergeleri olan Ki-67, CD31 ve EGFR ekspresyonları psoriasis patogenezinin ışık tutmakla beraber, hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanıma uygun gözükmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, İmmünohistokimya, Ki-67, CD31, Epidermal growth factor receptor

T Klin Dermatoloji 2004, 14:12-18

Summary

Objective: Psoriasis is a persistent disease characterized by marked epidermal and endothelial cell proliferation and inflammation. The aim of the present study was to determine the epidermal proliferation and microvascular change on psoriatic lesions and the relationships between these changes and disease severity.

Methods: Immunohistochemical studies were performed on paired lesional and non-lesional specimens from 32 patients with untreated plaque psoriasis. Five- μ m thick sections were labelled with Ki-67, CD31 and EGF receptor (EGFR). Severity of psoriatic lesions and extent of the disease were defined by PSI and PASI scores. The difference of expressions and their correlation between the disease severity were analyzed statistically.

Results: Our results showed that expressions of Ki-67 and CD31 levels were significantly elevated in psoriatic lesions as compared with normal skin ($t = 47.7$, $p < 0.001$; $t = 57.9$, $p < 0.001$, respectively). The staining intensity of EGFR expression was strong in 34.4% of psoriatic lesions whereas was none in normal skin. The level of EGFR expression found in psoriatic lesions was greater than that of normal skin and the difference was found to be statistically significant ($\chi^2 = 30.4$, $p < 0.0001$). No significant correlation was found between the Ki-67, CD31 and EGFR expressions of the psoriatic plaques and PSI and PASI scores.

Conclusions: These results do not refute the consensus that epidermal proliferation and microvascular change are important process in the pathogenesis of the plaque formation in the psoriasis. However, these changes appears not to be correlated with the severity and extent of the disease.

Key Words: Psoriasis, Immunohistochemical, Ki-67, CD31, Epidermal growth factor receptor

T Klin J Dermatol 2004, 14:12-18

Psoriasis; bozulmuş epidermal siklusun neden olduğu epidermal hiperproliferasyon, deri matürasyonunda değişim, inflamasyon ve vasküler değişikliklerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır (1,2). Bugün psoriazisin, tetikleyici rol oynayan antijen, superantijen ve çevresel faktörler ile hastalardaki genetik yatkınlık farklılıklarına bağlı oluşan heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Primer defektin hedef hücresi ise tam bilinmemekte, keratinositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri adaylar arasında yer almaktadır (1).

Psoriatik plağın en önemli bulguları, epidermal proliferasyonda artış ve dermal mikrovasküler yapıdaki genişlemedir (1,2). Hücresele proliferasyonun immünhistokimyasal göstergelerinden biri olan Ki-67, özellikle nukleolusda yer alan bir nonhiston protein olup, hücrelerde döngünün geç G₁, S, G₂ ve M evrelerinde ekspresye edilmektedir (3,4). Epidermal growth factor, bir çok doku ve hücrede proliferasyon üzerine etkili olan bir polipeptiddir. Aktivitesini, transmembran bir glikoprotein olan spesifik epidermal growth factor reseptörüne (EGFR) bağlanarak gösterir. EGFR ekspresyonunun yüksek olması keratinositlerin proliferasyona eğiliminin arttığını göstermektedir (5,6). CD31 ise endotelial differansiyasyonun iyi bir göstergesidir. Endotel tarafından ve bazı hemopoetik elemanlar tarafından ekspresye edilmektedir (7).

Psoriasis kliniğinde lezyonların yaygınlığı, birkaç ufak plaktan jeneralizasyona kadar değişim gösterebilir. Bazı hastalar arada remisyona girerse de, bazıları hiçbir zaman remisyona göstermez her zaman aktif lezyonları bulunur. Özellikle hastalık erken yaşlarda ortaya çıktıysa, düzensiz ve jeneralize olmaya meyilli bir klinik gidiş vardır. Geç ortaya çıkanlarda ise hastalık daha hafif seyreder (1,2). Bu güne kadar serum ve deri örneklerinde başta patojenik T lenfositler olmak üzere (8,9), farklı sitokinlerin (10), adhezyon moleküllerinin (11,12) ve büyüme faktörlerinin (13) hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendiren araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmada psoriazisin moleküler mekanizmasını anlamaya yönelik yeni kanıtlar bulabilmek için, immünhistokimyasal olarak, epidermal proliferasyon ve dermal mikrovasküler artışın göstergeleri olan; Ki-67, EGFR ve CD31

ekspresyonlarının, psoriazisli hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz derideki düzeylerini saptamayı ve bu düzeylerin hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışmaya, kronik plak tipi psoriazisi olan ve son 3 aydır sistemik ya da topikal tedavi almamış 32 hasta alındı. Her hasta için standart yöntem uygun olarak PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skoru hesaplandı (14). Ayrıca immünhistokimyasal çalışma için seçilen psoriatik plağın kendi içinde eritemi, skuamı ve infiltrasyonu 0-4 arasında derecelendirildi ve PSI (Psoriasis Severity Index) skoru saptandı. Biri bu psoriatik plaktan, diğeri ise bu plağın 10 cm uzağındaki klinik olarak normal görünen deriden, ya da bu psoriatik plağın non-lezyonel simetrik lokalizasyonundan olmak üzere her hasta için 2'şer tane 4 mm'lik punch biopsi alındı. Lezyonlu doku örneklerinde, hematoksilin-eozin ile boyanarak, histopatolojik olarak psoriasis tanısı doğrulandı. Daha sonra formalinle fikse edilmiş ve parafin bloklu lezyonel ve non-lezyonel bu doku örneklerinden hazırlanan 4 µm'lik kesitler, standart immünhistokimyasal protokol ile işleme alındı. Tüm kesitlere Ki-67, EGFR ve CD31 immünhistokimyasal boyaları uygulandı (Tablo 1). Hazırlanan preparatlar, lezyonlu ya da normal deri olduğu bilinmeksizin, birbirinden bağımsız iki ayrı patolog tarafından, Olympus CH40 binoküler ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Ki-67 ekspresyonu için örnek içerisinde büyük büyütme alanında 1000 hücre içindeki, pozitif boyanan hücreler sayıldı. Tüm pozitif boyanan hücreler boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın pozitif kabul edildi. İşlem preparatın farklı alanlarında 3 kez yapıldı ve elde edilen sayıların ortalaması alınarak; her örneğin Ki-67 ekspresyonu değeri belirlendi. EGFR için, boyanma şiddetine göre değerlendirme yapıldı. Pozitif boyanma oranı 4 derece ölçeğine göre; (-) boyanma yok (+) hafif, (++) orta ve (+++) şiddetli olarak derecelendirildi (15). Mikrodamar sayısı; dermal papillaya uyan alanlarda 200'lük büyütmede, 3 farklı alandaki CD31 pozitif endotel hücre sayısının ortalaması ile belirlendi. CD31 pozitif hücrelerin sayımında; 8'e kadar eritrosit içeren, küçük damar yapılarına ait endotel hücreleri dikkate alındı.

Tablo 1. Immünhistokimiyada kullanılan primer antikorlar

Antijen	Antikor klonu	seyreltme	Süre (dak)	Isı	Kaynak
Ki-67*		1:50	45	oda ısısı	4
EGF-R	Ab-10**	1:50	45	oda ısısı	5
CD31	JC/70A*	1:50	45	oda ısısı	7

* Dako, Denmark

**Neomarker, USA

İmmünhistokimyasal parametreler; lezyonlu ve normal deri örneklerindeki farklılıkları yönünden ve PASI, PSI skorları ile bağıntıları yönünden karşılaştırıldı. Lezyonlu ve normal doku örneklerinde Ki-67 ve CD31 ekspresyon sonuçlarının karşılaştırılmasında non-parametrik Mann-Whitney U testi ve EGFR ekspresyon sonuçları karşılaştırılmasında Ki-Kare testi uygulandı. Her üç ekspresyon değerlerinin PASI ve PSI skorlarıyla ilişkisini belirlemede Spearman sıra bağıntı katsayısı testi kullanıldı. Testler için SPSS for Windows paket programı kullanıldı ve tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bulgular

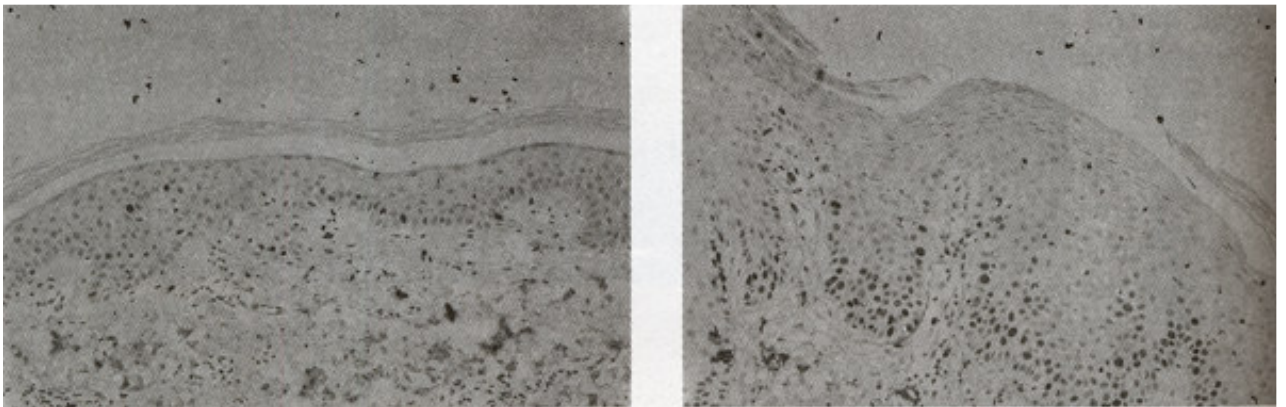
Çalışmaya alınan 32 hastanın demografik verileri ve hastalık şiddetiyle ilgili özellikleri Tablo 2'de yer almaktadır. Saptanan PASI ve PSI skorları anlamlı olarak birbirleriyle bağıntılı bulundu ($r = 0.39$, $p < 0.001$).

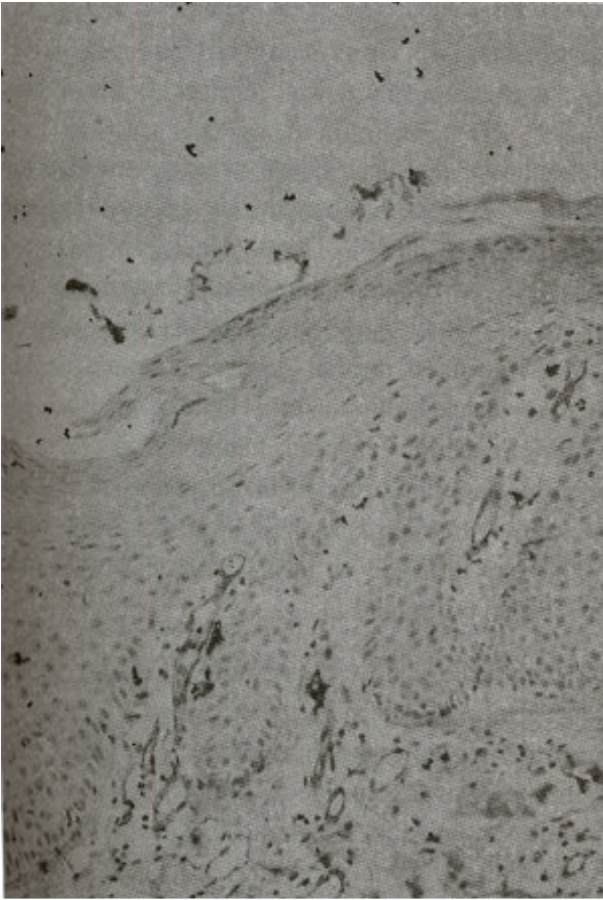
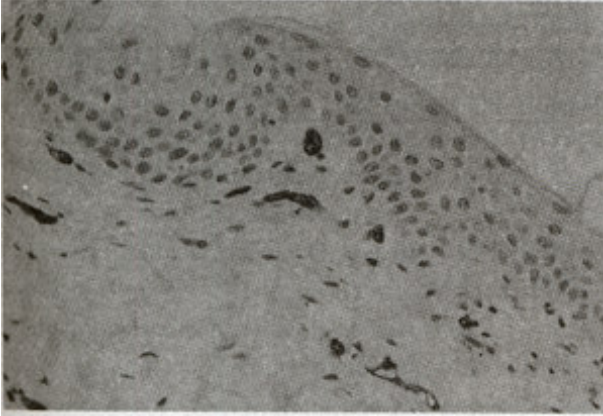
Ki-67 ve CD31 pozitifliği, psoriatik deride, klinik olarak normal görünen deriye göre belirgin derecede yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Resim1,2).

Tablo 2. Hastaların demografik verileri ve hastalık şiddeti

	Hasta sayısı (n:32)
Yaş (yıl)	
Min-max	14 –76
Ortalama \pm S sapma	42.9 \pm 15.3
Cinsiyet	
Kadın	12
Erkek	20
Hastalık süresi	
Min-max	3 ay - 50 yıl
Ortalama \pm S sapma	12.2 yıl \pm 13.5
PSI skoru	
Min-max	4 – 9
Ortalama \pm S sapma	6.4 \pm 1.3
PASI skoru	
Min-max	1.2 - 41.3
Ortalama \pm S sapma	12.4 \pm 9.7

EGFR boyanma şiddetine bakıldığında, psoriatik deride şiddetli boyanma %34.4 ve orta şiddette boyanma %65.6 iken, non-lezyonel deride orta şiddette boyanma %43.7 ve zayıf boyanma %56.3 olarak bulundu (Resim 3). EGFR boyanma şiddeti psoriatik deride anlamlı olarak yüksekti ($p <$

**Şekil 1. a-** Non-lezyonel (X100) ve **b-** lezyonel deride Ki-67 ekspresyonu (X200).

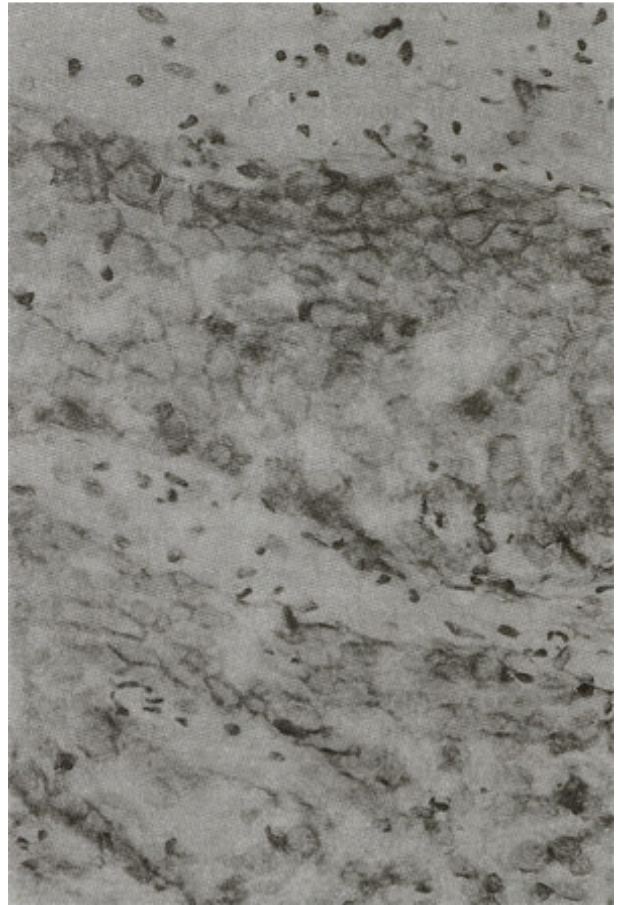
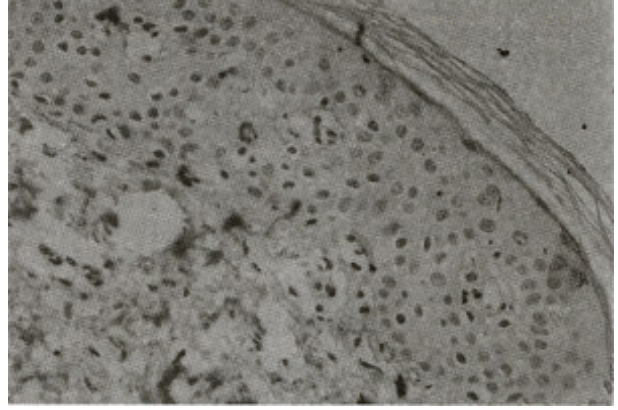


Şekil 2. a- Non-lezyonel ve **b-** lezyonel deride CD31 ekspresyonu (X200).

0.0001). Psoriatik ve normal deride saptanan Ki-67, CD31 ve EGFR ekspresyon değerleri Tablo 3' yer almaktadır.

Ki-67, CD31 ve EGFR ekspresyonları hastaların yaşı, cinsi ve hastalık süresi ile ilişkili bulunmadı. Her olgu için saptanan PASI skoru ve biopsi alınan psoriatik plağın PSI skoru birbiriyle bağıntı-

lı bulunurken ($r = 0.39$, $p = 0.025$); her iki skor da Ki-67 ve CD31 ekspresyonu ve EGFR boyanma şiddeti ile ilişkili bulunmadı (PASI skoru için sırasıyla; $r = -0.23$, $r = -0.23$, $r = -0.30$; PSI skoru için sırasıyla; $r = -0.06$, $r = -0.04$, $r = -0.04$).



Şekil 3. a- Non-lezyonel ve **b-** lezyonel deride EGFR ekspresyonu (X200).

Tablo 3. Psoriatik ve normal deride Ki-67, CD31 ve EGFR ekspresyon değerleri

	Psoriatik deri (n:32)	Normal deri (n:32)	t	Sd*	P
Ki-67 pozitif hücre sayısı					
Min-max	102.33 - 142	15 - 24.66	57.90	31	< 0.001
Ortalama ± S.sapma	130.07 ± 10.72	20.53 ± 2.05			
Mikrodamar sayısı					
Min-max	17.66 - 22.33	8.66 - 12.66	47.67	31	< 0.001
Ortalama ± S.sapma	21.14 ± 0.93	10.28 ± 1.05			
EGFR boyanma şiddeti					
Güçlü (+++)	11	-	30.4**		<0.0001
Orta (++)	21	14			
Zayıf (+)	-	18			

* serbestlik derecesi

** χ^2 değeri

Tartışma

Ki-67 monoklonal antikoru sadece proliferasyon gösteren hücrelerde eksprese olup, ekspresyonun kantitatif olarak ölçümü epidermisteki proliferatif aktiviteyi göstermede kolay ve kullanışlı bir yöntemdir (4). Psoriatik epidermiste, normal sağlıklı kontrollerin epidermislerine göre Ki-67 pozitif hücre yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır (4,16). Normal epidermiste Ki-67 nükleer boyanması bazal ve suprabazal tabakalarda oldukça azken (%4.5), psoriatik epidermiste çok yoğun boyanma gözlenmektedir (%54) (4). Topikal ve sistemik tedavi uygulamaları lezyonlarda Ki-67 ekspresyon düzeylerinde değişikliklere neden olabilmektedir (16-18).

EGFR, normal epidermiste, özellikle bazal tabakada yer almakta ve spinöz tabakada ekspresyonları giderek azalmaktadır (6). EGFR psoriatik epidermiste, normal epidermal kompartmana göre suprabazal tabakalar da dahil olmak üzere daha yoğun eksprese edilmektedir (6,19). Suprabazal tabakalardaki EGFR'nün bu alanda, hücre differensiyasyonunu inhibe edici rol oynadığı öne sürülmektedir (6). Psoriatik lezyonun gelişiminde EGFR ekspresyonunun bir erken fenomen olduğu gösterilmiştir (6,19). Relaps gösteren psoriasis lezyonlarında EGFR, lezyon kenarlarında yoğun olarak eksprese edilirken, Ki-67 matür lezyonlarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Antipsoriatik tedavi sürecinde gerileyen

lezyonlarda, Ki-67 ekspresyonunda olduğu gibi EGFR ekspresyon düzeyleri de belirgin biçimde azalmaktadır (16). Deri örneklerinin matür psoriatik lezyonlardan alındığı çalışmamızda, Ki-67 ve EGFR ekspresyon düzeyleri aynı kişilerin sağlıklı görünen normal derilerine oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalarımızda biopsi alanı için seçilen lezyonun kendi PSI skoru, vücut genelini değerlendirmeye imkan veren PASI skoru ile koreleydi. Ancak, skorlarda artışla, yani hastalık şiddetiyle Ki-67 ve EGFR boyanma yoğunlukları ilişkili bulunmadı.

Psoriatik plağın oluşumunda, dermal papilla kapillerlerinde permeabilite artışı, dilatasyon, kıvrımlanma ve endotel hücre proliferasyonunu içeren mikrovasküler değişiklikler, lezyon oluşumunun erken dönemlerinde başlamaktadır (20). Neovaskülarizasyonu uyardığı bilinen 2 molekül; ESAF (endothelial cell stimulating angiogenesis factor) ve VEGF (vascular endothelial growth factor) kronik plak tipi psoriasislerde dokuda normal kontrollere göre yüksek olup, bu yükseklik hastalık şiddeti ile ilişkilidir (21). Mikrovasküler yayılımın yeri ve derecesi değerlendirildiği bir çalışmada, on hastada immünhistokimyasal olarak, aktif ve tedavi görmemiş psoriasis plakları JC/70A monoklonal antikoru ile işaretlenmiş ve aynı hastanın non-lezyonel derisi ile karşılaştırıldığında, papiller dermiste endotel yüzey alanının, psoriatik deride 4 kat artmış olduğu saptanmıştır. Üst

retiküler dermiste ise anlamlı artış saptanmamıştır (22). Biz de çalışmamızda CD31 ekspresyonlarını özellikle dermal papilla düzeyinde süperfisyal pleksusta değerlendirdik. Dermal mikrovasküler genişlemeyi kantitatif olarak değerlendirmede kullandığımız, spesifik bir endotelial gösterge olan CD31 ekspresyon değerleri, psoriatik deride normal deriye göre, istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulunmasına rağmen bu yüksek ekspresyon değerleri hastalık şiddetinin göstergeleriyle ve uyguladığımız diğer immünhistokimyasal parametrelerle ilişki göstermedi.

Çalışmamızda uyguladığımız 3 gösterge de psoriatik deride normal deriye göre anlamlı olarak daha yoğun eksprese edilmiştir. Bu bulgu psoriazisin patogeneğinde yer alan epidermal hiperproliferasyon ve mikrovasküler genişleme ile uyumludur. Ancak bu parametreler, matür psoriatik plakta çalışıldığında hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kullanılmaya uygun gözükmemektedirler.

KAYNAKLAR

- Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140: 1-7.
- Peters BP, Weismann FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:645-62.
- Brown DC, Gatter KC. Monoclonal antibody Ki-67: its use in histopathology. *Histopathology* 1990;17:489-503.
- Ando M, Kawashima T, Kobayashi H, Ohkawara A. Immunohistological detection of proliferating cells in normal and psoriatic epidermis using Ki-67 monoclonal antibody. *J Dermatol Sci* 1990;1:441-6.
- Waterfield MD, Mayes EL, Stroobant P, Bennet PL, Young S, Goodfellow PN ve ark. A monoclonal antibody to the human epidermal growth factor receptor *J Cell Biochem* 1982; 20: 149-61.
- Nanney LB, Stoscheck CM, Magid M, King LE. Altered [125I] epidermal growth factor binding and receptor distribution in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1986;86:260-5.
- Parums DV, Cordell JL, Micklem K, Heryet AR, Gatter KC, Mason DY. JC70: a new monoclonal antibody that detects vascular endothelium associated antigen on routinely processed tissue sections. *J Clin Pathol* 1990; 43: 752-7.
- Sigmundsdottir H, Gudjonsson JE, Jonsdottir I, Ludviksson BR, Valdimarsson A. The frequency of CLA⁺ CD8⁺ T cells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. *Clin Exp Immunol* 2001;126:365-9.
- Jeffes EW 3rd, Lee GC, Said S, Sabahi M, McCullough JL, Herrod R. Elevated numbers of proliferating mononuclear cells in the peripheral blood of psoriatic patients correlate with disease severity. *J Invest Dermatol* 1995;105:733-8.
- Horrocks A, Ormerod AD, Duncan JI, Thomson AW. Influence of systemic cyclosporin A on interleukin-2 and epidermal growth factor receptor expression in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1989;78:166-171.
- Szepietowski J, Wasik F, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A. Soluble E-selectin serum levels correlate with disease activity in psoriatic patients. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:33-6.
- Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, D'Auria L, Venuti A. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol* 1998;78: 22-6.
- Fliasak I, Chodyncka B, Porebski P, Fliasak R. Association between psoriasis severity and transforming growth factor beta (1) and beta (2) in plasma and scales from psoriatic lesions. *Cytokine* 2002;19:121-5.
- Fredricksson T, Pettersson U. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- Adams EJ, Green JA, Clark AH, Youngson JH. Comparison of different scoring systems for immunohistochemical staining. *J Clin Pathol* 1999; 52: 75-7.
- Castelijns FA, Gerritsen MJ, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, van de Kerkhof PC. The epidermal phenotype during initiation of the psoriatic lesion in the symptomless margin of relapsing psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:901-9.
- Miracco C, Pellegrino M, Flori ML, Vatti R, Materno M, Andreassi L. Cyclin D1, B and A expression and cell turnover in psoriatic skin lesions before and after cyclosporin treatment. *Br J Dermatol* 2000;143:950-6.
- Ormerod AD, Copeland P, Shah SA. Treatment of psoriasis with topical N^G-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Br J Dermatol* 2000;142:985-90.
- Higashiyama M, Hashimoto K, Matsumoto K, Yoshikawa K. Differential expression of transforming growth factor-alpha (TGF-alpha) and EGF receptor in transitional area of psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci* 1994;7:45-53.
- Buhushan M, Young HS, Brencheley PE, Griffiths CE. Recent advances in cutaneous angiogenesis. *Br J Dermatol* 2002;147:418-25.

21. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, Griffiths CE. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. Br J Dermatol 1999;141:1054-60.
22. Creamer D, Allen MH, Sousa A, Poston R, Barker JN. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. Br J Dermatol 1997;136:859-65.

Geliş Tarihi: 20.08.2003

Yazışma Adresi: Dr. Özlem YEREBAKAN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD,
07070 ANTALYA
oyerebakan@akdeniz.edu.tr