



Psoriatik deri örneklerinde lenfatik ve kan damarı yoğunluğunun araştırılması

Evaluation of lymphatic and blood vessel density in psoriatic skin

Eylem Taş, Filiz Canpolat, Fatma Eskioğlu, Murat Alper*

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği ve *Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Anjiogenez psoriasis fizyopatolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Psoriasisin anjiogenez bağımlı bir hastalık olduğu düşünüldüğü için, psoriasis araştırmalarında lenfatik damarlara az ilgi gösterilmiştir. Psoriasis plaklarında lenfatik damar yoğunluğunu konu alan çalışmaların sonuçları araştırma yöntemine göre değişir ve sonuçlar birbirleriyle çelişkilidir. Çalışmamızın amacı, psoriyatik plaklarda lenfatik damarlara spesifik yeni geliştirilen bir belirteç olan D2-40 ile lenfatik damar yoğunluğunu belirlemek ve CD34 immünohistokimyasal boyama ile belirlenen genel damar yoğunluğunu karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 37 tedavi almamış psoriasis hastası (16 erkek, 21 kadın) ile 16 sağlıklı kontrol birey dahil edildi. Katılımcılardan alınan biyopsi örnekleri, lenfatik ve kan damarlarını göstermek üzere D2-40 ve CD34 antikoları kullanılarak immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi.

Bulgular: Hasta grubunda papiller ve retiküler dermiste D2-40 ile boyanan lenfatik damar sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,001$, Mann-Whitney U testi). Psoriyatik deride retiküler dermiste D2-40 ile boyanan lenfatik damar sayısı papiller dermiste göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$, Wilcoxon testi). CD34 ile boyanan kan damarı sayısı ise papiller dermiste ve retiküler dermiste kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,008$, Mann-Whitney U testi).

Sonuç: Çalışmamız psoriyatik plaklarda kontrol grubuna göre CD34 ve D2-40 ile belirgin immünboyanma olduğunu göstermiştir. Psoriasisde lenfatik ve kan damarı sayısındaki artış, psoriasis patogenezinde anjiogenezin yanı sıra lenfanjiogenezin de ilişkili olduğunu düşündürmektedir. (Türkderm 2012; 46: 191-5)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, lenfanjiogenez, anjiogenez, D2-40, CD34.

Summary

Background and Design: Angiogenesis plays a significant role in the physiopathology of psoriasis. Since psoriasis is considered to be an angiogenesis-dependent disease, lymphatic vessels have received little attention in psoriasis research. The results of the studies on lymphatic vessel density in psoriasis plaques varies by the detection procedure and the results are contradictory. The purpose of this study was to determine lymphatic vessel density using a novel lymphatic vessel-specific marker D2-40 and to compare it with general vessel density as determined by CD34 immunohistochemical staining in psoriatic plaques.

Materials and Methods: Thirty-seven untreated patients with psoriasis (16 men, 21 women) and 16 healthy control subjects were included in the study. Biopsy specimens taken from the subjects were evaluated by immunohistochemistry using D2-40 and CD34 antibodies to show the lymphatic and blood vessels.

Results: We found a significantly increased number of lymphatic blood vessels stained with D2-40 in both papillary and reticular dermis in psoriatic plaques as compared to control group ($p=0.007$ and $p=0.001$, respectively, Mann-Whitney U test). The number of lymphatic vessels stained with D2-40 in reticular dermis were significantly higher than the number of lymphatic vessels in papillary dermis ($p=0.001$, Wilcoxon test). The number of blood vessels stained with CD34 were higher in both reticular and papillary dermis when compared to controls ($p=0.000$ and $p=0.008$, respectively, Mann-Whitney U test).

Conclusion: Our study demonstrated marked immunostaining of CD34 and D2-40 vessels in psoriatic plaques when compared to control group. Increased numbers of lymphatic and blood vessels in psoriasis suggest that lymphangiogenesis as well as angiogenesis may contribute to the pathogenesis of psoriasis. (Türkderm 2012; 46: 191-5)

Key Words: Psoriasis, lymphangiogenesis, angiogenesis, D2-40, CD34

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Filiz Canpolat, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye
Gsm: +90 505 566 87 18 E-posta: filizcanpolat@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.01.2012 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06.01.2012

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



Giriş

Psoriasis, immünolojik, metabolik, genetik ve vasküler etyolojilerin rol aldığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹. Psoriasisste epidermal hiperproliferasyon ve lökosit infiltrasyonu dışında önemli bir özellik de neovaskülarizasyondur. Anjiogenez, psoriasis patogenezinde primer olay olmasa da, psoriasisin anjiogeneze bağımlı bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Psoriasisste papiller dermiste geniş, uzun, kıvrımlı ve geçirgenliği artmış damarlar anjiogenezin kardinal bulgularındır². Klinik olarak lezyon oluşmadan önce erken dönemde vasküler değişikliklerin görüldüğü bilinmektedir².

Anjiogenezin vasküler endotelial büyüme faktörü ile direkt ilişkili olarak psoriasis patogenezinde rol aldığı iyi bilinmekteyken, lenfanjiogenezin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda araştırma yöntemlerine göre lenfatik damar yoğunluğu ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır. Çalışmaların bir kısmında lenfatik damarlanma artmış olarak bulunurken; bir kısmında ise azalmış olduğu görülmüştür³⁻⁶.

Podoplanin (D2-40), musin tip transmembran glikoproteinidir. Lenfatik damar endoteline spesifik olan ve lenfatik damarları göstermede kullanılan podoplanin, kan damarı endotelinde bulunmaz⁷. Podoplanin eksikliğinde lenfatik transport bozukluğu, lenfatik damarlarda dilatasyon ve konjenital lenfödem gibi patolojik durumlar görülür^{8,9}.

CD34, psoriyatik lezyonlardaki artmış yüzeysel mikrovasküleriteyi tesbit etmek amacıyla kullanılan, yalnızca kan damarı endoteline spesifik bir transmembran yüzey proteinidir. Hematopoezin regülasyonunda rol oynar^{9,10}.

Bu çalışmanın amacı psoriasis hastalarının deri biyopsilerinde lenfatik damara spesifik bir markır olan D2-40 ile lenfatik damar yoğunluğunu araştırmak ve CD34 ile belirlenen kan damarı yoğunluğunu karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 21 kadın, 16 erkek toplam 37 kronik plak tip psoriasis hastası ile herhangi bir deri hastalığı bulunmayan 16 sağlıklı bireyin deri biyopsi örnekleri ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar son üç ayda sistemik ve son bir ayda lokal tedavi almamışlardı. Çalışma protokolü hastane etik kurulu tarafından onaylanarak tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

'Punch' biyopsi örnekleri %10 formalin ile fikse edildikten sonra rutin doku takibine alındı. Hematoksilen ve eozin boyası ile psoriasis tanısı histopatolojik olarak konduktan sonra immünohistokimya ile D2-40 ve CD34 ile boyanarak değerlendirildi. D2-40 antikoruna pozitif kontrol olarak lenfanjioma kullanılırken, CD34 antikoruna pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanıldı.

İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyamalar, parafin bloklardan hazırlanan kesitlere peroksidaz-antiperoksidaz (PAP) yöntemi ile diaminobenzidin (DAB) kromojeni kullanılarak uygulandı. Parafine gömülü bloklardan 2,5-3 mikrometrelık kesitler alındı. Antijen geri kazanımı için mikrodalgada sitrat ile 20 dakika işleme alındıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini bloke etmek için %3'lük H₂O₂ ile 10 dakika inkübe edildi. Tamponlanmış salin (PBS) ile yıkandı ve protein blokaj sonrasında D2-40 antikoruna (Signet

Laboratories, Dedham, MA, USA) (Mo a Hu D2-40) ve CD34 antikoruna (Mo a Hu CD 34 Klas II, Klon QBEnd 10) ile oda sıcaklığında bir saat inkübe edildi. Sonra sırasıyla sekonder antikor, streptavidin peroksidaz kompleksi ve renklendirmek için %0,1'lik DAB kromojeni ile işleme devam edildi ve her birinin arasında PBS ile yıkandı.

Sonuçların Değerlendirilmesi

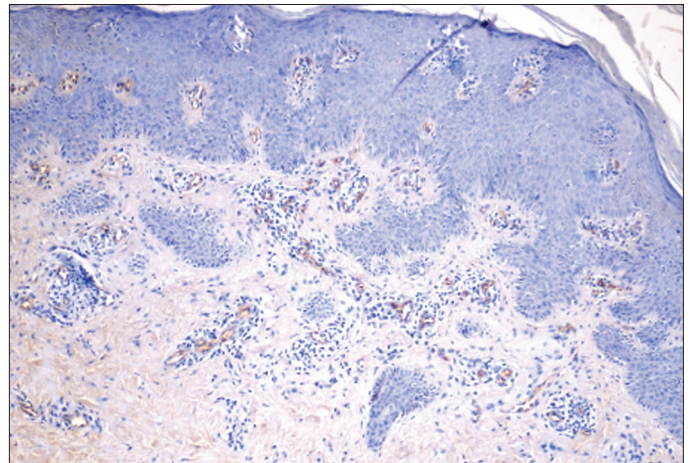
Değerlendirmeler ışık mikroskopunda x40 büyütmede preparatların tüm alanları incelenerek yapıldı. Aynı kesitte farklı preparatlarda hem D2-40 hem de CD34 boyaları kullanıldı. Lenfatik damarlar D2-40 ile boyanırken, kan damarlarından ayırımı için kan damarı endoteline spesifik olan CD34 boyası kullanıldı. Lenfatik endotele spesifik ve sensitif olan D2-40 boyası ile lenfatik damarlar lümeni genellikle boş, nadiren eritrosit içeren yapılar olarak gözlemlendi. CD34 ile pozitif boyanan lümeni daha kalın, lümen içerisinde sıklıkla eritrosit bulunan ve D2-40 negatif olan yapılar ise vasküler damarlar olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu için D2-40 ve CD34 ile pozitif boyanan preparatlardaki damarlar ışık mikroskopu ile tek patalog tarafından ayrı ayrı sayılarak not edildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen tüm veriler SPSS for Windows 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyeti Ki kare testi ile, yaşları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Mikrovasküler damar yoğunluğu ile lenfatik damar yoğunluğunun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi. Değerler ortanca (minimum- maksimum) olarak verildi.

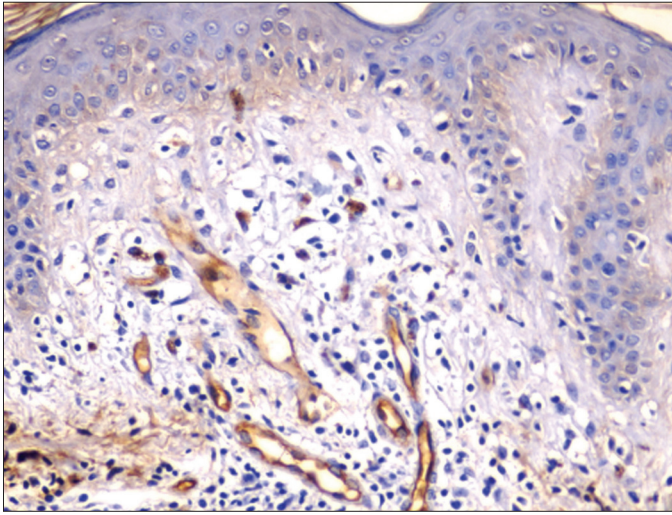
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 16 erkek, 21 kadın toplam 37 hastanın yaş ortancası 48, yaş aralığı 18-73 idi. Kontrol grubundaki 6 erkek 10 kadın toplam 16 bireyin yaş ortancası 40, yaş aralığı 19-77 idi. Kontrol ve hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi (sırasıyla p=0,213; Mann-Whitney U testi, p=0,932; Ki kare). Psoriyatik deride D2-40 ile boyanan lenfatik damar sayısının ortanca değeri ve değer aralığı papiller dermiste 2 (0-90) ve retiküler dermiste 12 (0-59) iken kontrol grubunda sırasıyla 0 (0-3) ve 0 (0-17) idi (Resim 1,2,3). Hasta ve kontrol

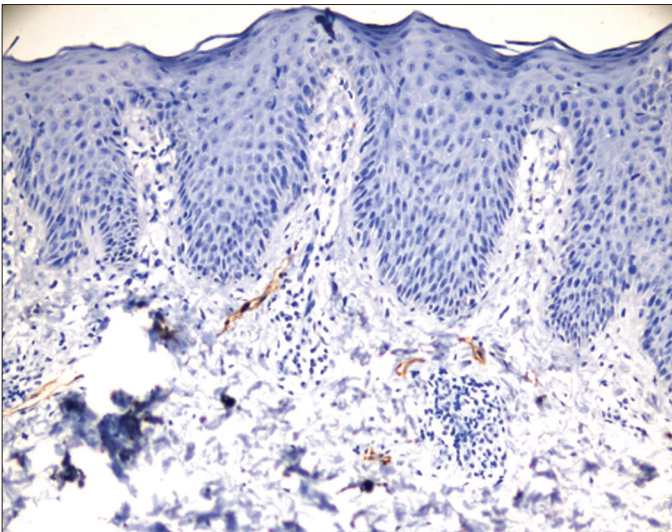


Resim 1. Psoriyatik deride papiller dermiste D2-40 ile pozitif reaksiyon gösteren lenfatik damarlar (immünohistokimyasal boyama x40)

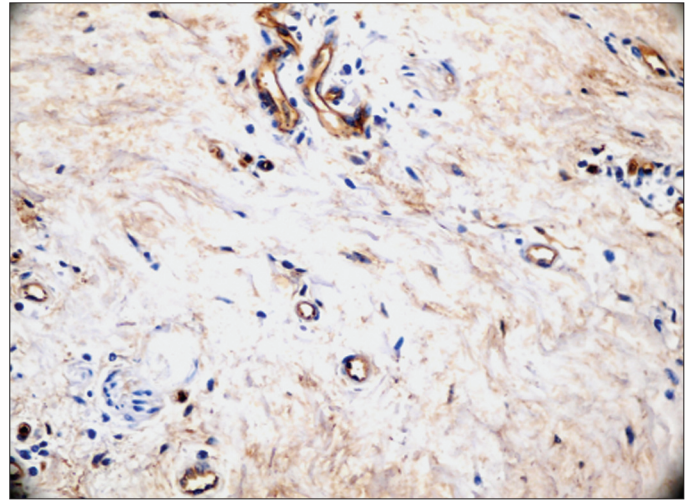
grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,007$ ve $p=0,001$, Mann-Whitney U testi). Psoriyatik deride retiküler dermiste D2-40 ile boyanan lenfatik damar sayısının ortanca değeri papiller dermistekine göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$, Wilcoxon testi, parametrik olmayan, dağılımı normal olmayan, bağımlı iki değişkenin aynı hasta grubundaki özelliklerini karşılaştırmak için kullanılmıştır). Psoriyatik deride CD34 ile boyanan kan damarı sayısının ortanca değeri ve değer aralığı ise papiller dermiste 50 (9-183) ve retiküler dermiste 61 (16-220) olup, kontrol grubunda sırasıyla 9 (2-27) ve 41 (10-71) idi (Resim 4,5). Hasta ve kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,000$ ve $p=0,008$, Mann-Whitney U testi). Psoriyatik deride retiküler dermis ve papiller dermiste CD34 ile boyanan damar sayılarının ortanca değerleri arasında ise fark yoktu ($p=0,267$, Wilcoxon testi). Tablo 1 ve Şekil 1'de hasta ve kontrol grubunun yaşları ile papiller dermis ve retiküler dermisteki D2-40 ve CD 34 ile boyanan damar sayılarının ortanca değerleri karşılaştırılmıştır.



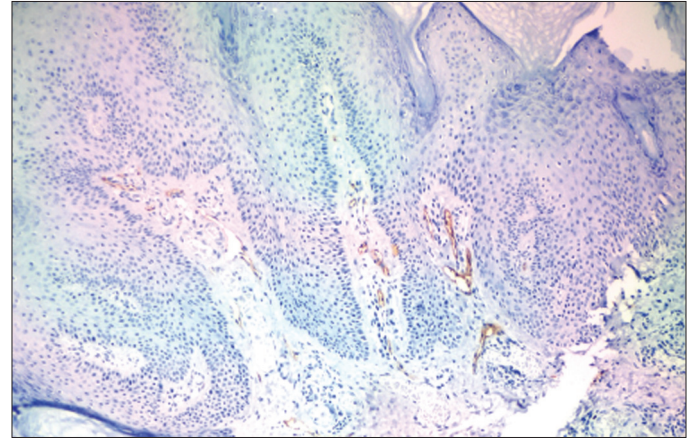
Resim 2. Psoriyatik deride retiküler dermiste venöz yapıları boyamayan, lenfatik yapıları lümenal yüzde membranöz şekilde işaretleyen D2-40 ile pozitif boyanan lenfatik damarlar (İmmünohistokimyasal boyama x40)



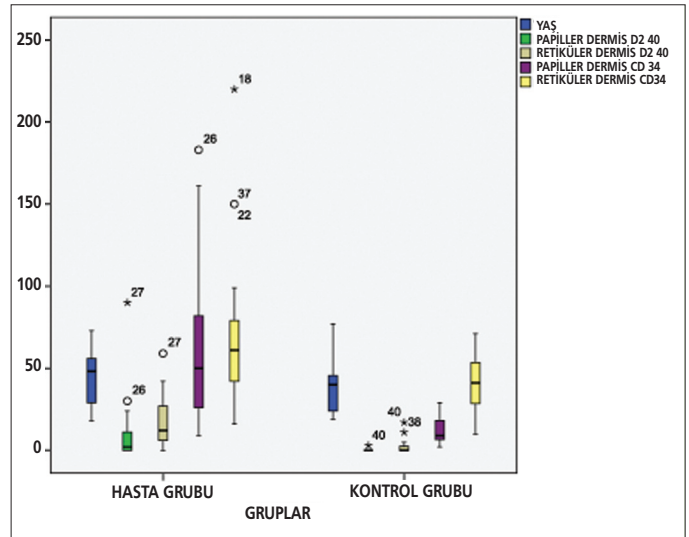
Resim 3. Kontrol grubunda retiküler dermiste az sayıda boyanan lenfatik yapılar (İmmünohistokimyasal boyama x40)



Resim 4. Papiller dermiste CD34 ile pozitif boyanan çok sayıda vasküler yapılar (İmmünohistokimyasal boyama x40)



Resim 5. Retiküler dermiste CD34 ile reaksiyon veren çok sayıda vasküler yapılar (İmmünohistokimyasal boyama x40)



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun yaş dağılımı ile papiller dermis ve retiküler dermisteki D2-40 ve CD34 ile boyanan damar dağılımlarının karşılaştırılması

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun yaşları ile papiller dermis ve retiküler dermisteki D2-40 ve CD 34 ile boyanan damar sayılarının ortanca değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta n=37	Kontrol n=16	p
Yaş	48 (18-73)	40 (19-77)	0.213
Papiller dermis D2-40	2 (0-90)€	0 (0-3)	0.007*
Retiküler dermis D2-40	12 (0-59)€	0 (0-17)	0.001*
Papiller dermis CD34	50 (9-183)	9 (2-27)	0.000*
Retiküler dermis CD34	61 (16-220)	41 (10-71)	0.008*

*p<0.05, Mann-Whitney U testi (Değerler ortanca ve dağılım aralığı olarak verilmiştir).
€ p=0.001 Wilcoxon testi

Tartışma

Psoriasis, T lenfosit aktivasyonunun neden olduğu, kronik inflamasyonun rol oynadığı bir hastalıktır. Akut ve kronik inflamasyonda lenfatik damarların sayıca artış gösterdiği bilinmektedir. Lenfatik damarlar dermal papillada ince duvarlı, endotel hücreleri arasında geniş boşlukları olan ve fenestraları bulunmayan yapılardır ve inflamasyona bağlı doku ödeminin drene edilmesinde görevlidirler. Ancak bunun yanı sıra lenfatiklerin kronik inflamasyonun sürdürülmesinde ve immunolojik yanıttta rol oynadığı da gösterilmiştir¹¹⁻¹³. Lenfanjiyogenezin psoriasis ile ilişkisi yakın zamanda araştırılmaya başlanmıştır ve bu konuda az sayıda çalışma bulunmaktadır^{5,6,14,15}. Çalışmamızın amacı psoriyatik plaklarda lenfatik ve kan damarı yoğunluğunu araştırmaktır.

Psoriyatik lezyonlarda lenfatik damarlar ilk kez Braverman ve Yen tarafından tanımlanmıştır¹⁶. Erken dönem psoriasis lezyonlarında orta derecede epidermal değişikliklere rağmen papiller ödem ve kapiller dilatasyon ile karakterize ciddi dermal değişikliklerin olduğu bilinmektedir⁶. Henno ve ark.nın psoriasis plağında vasküler gelişimi inceledikleri bir çalışmada aynı hastanın lezyonsuz derisi, yeni oluşan erken lezyon ve büyük plaklarında D2-40 ile boyalı lenfatik damarların büyüklükleri karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak lenfatik damar alanı normal deride ve yeni oluşmuş psoriasis plağında benzer iken, büyük plaklarda daha yüksek bulunmuştur. Kan damarı alanı ise yeni oluşan lezyon ile büyük plaklarda benzer ve normal deriden daha yüksek bulunmuştur. Buna göre psoriasisste önce anjiyogenezin oluştuğunu, sonra lenfatik damarların geliştiğini göstermişlerdir¹⁴. Psoriyatik plakların tedavisi sonrası ise dermal papillada yalnız kan damarlarının kaldığı, lenfatik damarların ise tedavi sonrası bulunmadığı gösterilmiştir^{3,17}. Kan damarına spesifik olan CD31 ile lenfatik endotel hücre markırı (LYVE-1) kullanılarak yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların lezyonsuz derileri ile hasta olmayan kişilerin derilerinde kan ve lenfatik damar yoğunluğu açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Buna karşın psoriyatik lezyonlarda dermal papillalar içinde, genişlemiş ve kıvrımları artmış lenfatik damarlar tesbit edilmiştir¹⁸. Ultrastrüktürel çalışmalar ile de psoriyatik plaklarda, lenfatik damar yoğunluğunun normal deriye göre daha fazla olduğu ve üst dermal pleksustan dermal papillaya doğru yoğunluğunun arttığı gösterilmiştir^{3,4}. Bu çalışmalar, psoriatik plakların gelişiminde lenfatik damarların rolünün olduğunu düşündüren önemli göstergelerdir.

Lenfatiklerin psoriasisdeki artışını açıklayabilecek az sayıda bilgi vardır. Psoriasisdeki lenfatik damar sayısının artışının, lenfatik endotel

hücrelerinin ekspresyonu ve migrasyonunda rol alan nörofilin-2a (NRP-2a)'nın fazla eksprese edilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür^{19,20}. Ayrıca lenfatik endotel belirteçlerinden vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü-3 (VEGFR-3)'ün aktivitesindeki artış da lenfatik damar sayısında artışa neden olabilir¹⁵. Man ve ark. keratinositlerden VEGFR-3 ve NRP-2'nin eksprese edildiğini öne sürmüşler ve lenfatik damar sayısı artışında keratinositlerin de etkili olabileceğini belirtmişlerdir²¹.

Psoriasisste lenfatiklerin yoğunluğu dışında işlevini araştıran çalışmaların sonuçları da farklılık göstermektedir. Staberg ve ark. psoriasisste lenfatik albumin temizlenmesinin normal deriye göre fazla olduğunu göstermişler ve bunun da psoriyatik lezyonlarda lenfatik ağ oluşumundaki artış yani lenfanjiyogenez ile desteklendiğini belirtmişlerdir²². Ryan ise psoriasisste lenfatik drenajın fokal olarak azaldığını göstermiş, papiller ödemin de buna bağlı olduğunu öne sürmüştür¹⁸.

Bizim çalışmamızda, lenfatik damarlara sensitif bir markır olan D2-40 antikoruna ile psoriatik plaklarda lenfatik damar yoğunluğunun normal deriye göre fazla olduğu görüldü. CD34 antikoruna ile de psoriyatik plaklarda olması beklenen anjiyogenez varlığı gösterildi. Ancak psoriyatik deride lenfanjiyogenezin, anjiyogenez kadar fazla olmadığı tesbit edildi. Lenfatik damarlanmanın en yoğun olduğu yer retiküler dermis olarak tesbit edildi. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulunmuştur^{6,17}. Çalışmamızın sonuçları, psoriasisin anjiyogenez ile olduğu kadar lenfatik damarlar ile de ilişkisi olabileceğine işaret etmektedir. Lenfatik damarların sadece yapısal olarak incelenip, fonksiyonel özelliklerini değerlendirmemiş olmamız çalışmamızı sınırlandırmaktadır.

Bu çalışma ile kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisste lenfatik damarların sayıca arttığı gösterilmiştir. Bunun psoriasisste özgü olup olmadığını anlayabilmek için lenfatik damarların işlevsel rolünün araştırıldığı ve diğer inflamasyonla seyreden deri hastalıkları ile psoriyatik deri örneklerinin karşılaştırıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece, son yıllarda psoriasis tedavisinde yer almaya başlayan anjiyogenez inhibitörleri²³ gibi, antilenfanjiyogenik ajanların da tedavi alternatifleri arasına girmesi söz konusu olabilecektir.

Teşekkür

Bu çalışmaya emeği geçen ve çalışma bitiminde vefat eden değerli arkadaşımız Patolog Dr. Murat Anlar'a minnettarlığımızı sunuyor ve kendisini saygı ile anıyoruz.

Kaynaklar

1. Ergun T: Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkdern* 2008; 42 Özel Sayı 2:18-22.
2. Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker J: Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis* 2002;5:231-6.
3. Braverman IM: The role of blood vessels and lymphatics in cutaneous inflammatory processes: an overview. *Br J Dermatol* 1983;109 (Suppl. 25):89-98.
4. Bacharach Buhles M, El-Gammal S, Panz B, Altmeyer P: In psoriasis the epidermis, including the subepidermal vascular plexus, grows downwards into the dermis. *Br J Dermatol* 1997;136:97-101.
5. Cliff S, Bedlow AJ, Stanton AW, Mortimer PS: An in vivo study of the microlymphatics in psoriasis using fluorescence microlymphography. *Br J Dermatol* 1999;140:61-6.
6. Fiedler E, Helmbold P, Marsch WC: Increased vessel density in psoriasis: involvement of lymphatic vessels in the papillary dermis. *Br J Dermatol* 2008;159:231-66.
7. Hirakawa S, Detmar M: New insights into the biology and pathology of the cutaneous lymphatic system. *J Dermatol Sci* 2004;35:1-8.

8. Schacht V, Dadras SS, Johnson LA, et al: Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors. *Am J Pathol* 2005;166:913-21.
9. Scavelli C, Weber E, Aglianò M: Lymphatics at the crossroads of angiogenesis and lymphangiogenesis. *J Anat* 2004;204:433-49.
10. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K: Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int Exp Path* 2009;90:232-48.
11. Cueni LN, Detmar M. New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease. *J Invest Dermatol* 2006;126:2167-77.
12. Teoh D, Johnson LA, Hanke T, McMichael AJ, Jackson DG: Blocking development of a CD8+ T cell response by targeting lymphatic recruitment of APC. *J Immunol* 2009;182:2425-31.
13. Kataru RP, Jung K, Jang C, et al: Critical role of CD11b+ macrophages and VEGF in inflammatory lymphangiogenesis, antigen clearance, and inflammation resolution. *Blood* 2009;113:5650-9.
14. Braverman IM, Yen A: Microcirculation in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1974;62:493-502.
15. Henno A, Blacher S, Lambert CA, et al: Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute pinpoint lesions and established psoriasis plaques: An approach of vascular development chronology in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010;57:162-9.
16. Braverman IM, Yen A: Ultrastructure of the capillary loops in the dermal papillae of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1977;68:53-60.
17. Kunstfeld R, Hirakawa S, Hong YK, et al: Induction of cutaneous delayed-type hypersensitivity reactions in VEGF-A transgenic mice results in chronic skin inflammation associated with persistent lymphatic hyperplasia. *Blood* 2004;104:1048-57. Epub 2004 Apr 20.
18. Ryan TJ: Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid. *Pharmacol Ther* 1980;10:27-64.
19. Favier B, Alam A, Baron P, et al: Neurophilin-2 interacts with VEGFR2 and VEGFR3 and promotes human endothelial cell survival and migration. *Blood* 2006;108:1243-50.
20. Henno A, Blacher S, Lambert C, et al: Altered expression of angiogenesis and lymphangiogenesis markers in the uninvolved skin of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;160:581-90.
21. Man XY, Yang XH, Cai SQ, et al: Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med* 2006;12:17-36.
22. Staberg B, Worm AM, Klemp P, Rossing N: Transvascular transport and distribution of fluid and protein in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:193-9.
23. Atakan N: Psoriasisste gelecek tedaviler. *Türkderm* 2008;42 Özel Sayı 2:56-9.