

Psoriasisde Prolaktinin Rolü

Özlem Yavuz*, Ayşe Kavak**, Ali Haydar Parlak**, Hüseyin Anıl**, İlker Aydoğan**

* Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Düzce

** Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Düzce

Özet

Prolaktinin (PRL) çok iyi bilinen çeşitli biyolojik etkilerinin yanında, hücrel ve humoral immünitinin önemli bir in vivo modülatörü olduğu, deri epitel hücre proliferasyonunu ve deri immün sistemini etkilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada, etyolojisi hala anlaşılamamış, epidermal hiperplazi ve diskeratinizasyon ile karakterize, yaygın inflammatuar bir deri hastalığı olan psoriasis ile serum prolaktin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Klinik veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı alan 34 olgu çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu 21 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Serum prolaktin düzeyleri, "chemiluminescent" enzim immünoyometrik yöntemle, DPC ticari kiti kullanılarak "Immulate One" hormon analizöründe ölçüldü.

Psoriasisli hastalarda saptanan serum prolaktin düzeyleri (ortalama \pm SD: 8,9 \pm 5,4 ng/ml), kontrol grubu düzeyleri (ortalama \pm SD: 9,13 \pm 5,18 ng/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,548$).

Son yıllarda, prolaktinin immün reaksiyonlarda önemli bir yeri olduğu ve keratinositlerde proliferatif bir etki gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda, psoriasisli hastalarda serum prolaktin düzeylerinin yükselmediği saptandı. PRL'in epitel hücrelerin proliferasyonunda ve immünregülasyonda oynadığı rolü destekleyen güçlü veriler olduğu dikkate alındığında, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Prolaktin, psoriasis, keratinosit proliferasyonu.

Yavuz Ö, Kavak A, Parlak AH, Anıl H, Aydoğan İ. Psoriasisde prolaktinin rolü. TÜRKDERM 2002; 36: 263-267

Summary

Background: Despite its well known a variety of biological activities, it has been suggested that prolactin acts as an important in vivo modulator of cellular and humoral immunity and has some effects about skin epithelial cell proliferation and skin immune system.

Objective: It was studied whether the relationship between psoriasis, which is a common inflammatory skin disease of still obscure etiology characterized by epidermal hyperplasia and dyskeratinization, and serum levels of prolactin.

Materials and Methods: Serum levels of prolactin were estimated in 34 patients with psoriasis and the results were compared with those in 21 normal control subjects. Serum levels of prolactin were measured with chemiluminescent enzyme immunometric assay by using DPC commercial kits on Immulate One hormone analyser.

Results: When serum prolactin levels in patients with psoriasis (mean \pm SD: 8,9 \pm 5,4 ng/ml) were compared with those in normal control subjects (mean \pm SD: 9,13 \pm 5,18 ng/ml), it was no significant difference between two groups ($p=0,548$).

Conclusion: In recent years, it has become apparent that prolactin plays an important part in the immune reactions and exerts a proliferative effect on human keratinocytes. But in our study, serum prolactin levels were not found significantly higher in patients with psoriasis. When it was took into consideration that there were powerful data supported the role of prolactin in epithelial proliferation and immunoregulation, it was thought that it should be performed further studies on this topic.

Key Words: Prolactin, psoriasis, keratinocyte proliferation.

Yavuz Ö, Kavak A, Parlak AH, Anıl H, Aydoğan İ. The role of prolactin in psoriasis. TÜRKDERM 2002; 36: 263-267

Psoriasis, etyolojisi hala anlaşılamamış, keratinositler, Langerhans hücreleri, dermal fibroblastlar, endotel hücreleri ve T lenfositlerin hücrel ve biyokimyasal patolojilerine bağlı epidermal hiperplazi ve diskeratinizasyon ile karakterize, oldukça yaygın inflammatuar bir deri hastalığıdır¹.

Psoriasisdeki keratinosit proliferasyonu, ke-

ratinosit büyüme faktörlerinin etkilerine bağlıdır². Tanımlanan çok sayıdaki büyüme faktörleri arasında iki tanesi, büyüme hormonu (HGH) ve prolaktindir (PRL)³.

Son yıllarda PRL'in, çok iyi bilinen çeşitli biyolojik etkileri yanında hücrel ve humoral immünitinin önemli bir in vivo modülatörü olduğu ve otoimmün hastalıkların geli-

Alındığı Tarih: 25.07.2002 - **Kabul Tarihi:** 07.11.2002

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr.Özlem Yavuz, Abant İ.Baysal Üni. Tıp Fak. Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD 14450, Konularp-Düzce

şiminde önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir^{4,5}. İnsan keratinosit kültürlerinde PRL'nin proliferatif etkisi gösterilmiş ve insan keratinosit membranlarında spesifik PRL reseptörleri bulunduğunu doğrulamıştır⁶.

Bu çalışmada, psoriasisli hastaların PRL düzeyleri ile kontrol grubunun PRL düzeylerini karşılaştırdık. Ayrıca hastalığın tutulum oranları ve yaş dağılımı ile PRL düzeyleri arasındaki ilişkiyi de inceleyerek PRL'in psoriasis etyopatogenezindeki yerini ve önemini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi dermatoloji polikliniğine başvuran, yaşları 14-53 arasında olan (ortalama SD: 32 ± 2), 17'si erkek, 17'si kadın toplam 34 hasta çalışma grubuna alındı. Çalışma grubuna dahil edilen hastalar, klinik veya histopatolojik olarak değerlendirildiğinde 31 hasta plak psoriasis, bir hasta püstüler psoriasis ve iki hasta guttat psoriasis tanısı aldı. Kontrol grubu, yaşları 18-52 arasında (ortalama: 31,7 ± 2,5), 16'sı kadın 10'u erkek, toplam 21 sağlıklı kişiden oluşturuldu.

PRL düzeylerini etkilediği bilinen ilaçları kullanan veya gebelik, hirsutizm ve tanısı konmuş prolaktinoma gibi hiperprolaktinemiye neden olan durumu bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma grubuna aldığımız, hastalık süresi iki ay-25 yıl (ortalama altı yıl) arasında değişen olgularda daha önceki tedavi ve aile anamnezi sorgulandı. Hastalarda tutulum yüzdesi (PSI skoru) belirlendi.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan bütün bireylerden venöz kan örnekleri saat 8.30-10.30 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri, 3500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek serum hemen ayrıldı ve toplu halde çalışılmak üzere -200C'de saklandı.

Serum PRL düzeyleri, "chemiluminescent" enzim immünometrik yöntemle, DPC ticari kitleri (Katalog no: LKPR1) kullanılarak Immulite "One hormon" analizöründe ölçüldü. Normal değerler kadınlar için 3-20 ng/ml, erkekler için 2.5-17 ng/ml olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS paket programı (SPSS 10.0 for windows, 1999 SPSS Inc) kullanıldı. İki grup arasındaki farkın anlamlılığı t-testi ile değerlendirildi ve 0.05'den küçük bir p değeri anlamlı kabul edildi. PRL düzeyleri ve hastalığın tutulum oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Bulgular

31'i plak psoriasis, biri püstüler psoriasis ve ikisi guttat psoriasis tanısı alan, yaşları 14-53 arasında olan (ortalama SD: 32 ± 2), 17'si erkek, 17'si kadın toplam 34 hastadan oluşan çalışma grubu ve yaşları 18-52 arasında (ortalama: 31,7 ± 2,5), 16'sı kadın 10'u erkek, toplam 21 sağlıklı kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu arasında yaş oranları açısından fark yoktu (t= 0.089, p= 0.996) (Tablo I).

Çalışma grubuna aldığımız, hastalık süresi 2 ay-25 yıl (ortalama altı yıl) arasında değişen olgular, ya hiç tedavi almamış ya da farklı zamanlarda topikal tedavi almışlardı. Beş olgunun aile anamnezi vardı.

Psoriasisli hastalarda saptanan serum PRL (ortalama ± SD: 8,9±5,4 ng/ml) düzeyleri, kontrol grubu düzeyleri (ortalama ± SD: 9,13±5,18 ng/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (t= -0,17, p= 0,548) (Tablo I).

Hastalığın tutulum oranının %4-70 (ortalama %18) olduğu psoriasisli hasta grubunda, hastaların %85'inin %20'den daha az tutulum gösterdiği gözlemlendi. PRL değerlerinin yaş ve tutulum oranlarına göre dağılımı Tablo II' de gösterildi. PRL düzeyleri ve yaş dağılımı

Tablo I: Hasta ve kontrol gruplarında serum prolaktin düzeyleri ve yaş dağılımının karşılaştırması (Değerler ortalama ± SD olarak verilmiştir).

	Psoriasis (n=34)	Kontrol (n=21)	P	t
Prolaktin (ng/ml)	8, 87 ± 5,43	9,13 ± 5,18	0,548	-0,17
Yaş	32 ± 2	31,7 ± 2,5	0,996	0,089

Tablo II. Hastalığın tutulum yüzdelere göre prolaktin, yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı

Tutulum (%)	n	Prolaktin (nl/ml) (ort ± SD)	Yaş (ort ± SD)	Cinsiyet
4-20	29	8,1 ± 4,0	33,1 ± 11,7	14K, 13E
20-40	4	9,8 ± 5,0	28,2 ± 11,8	2K, 2E
40-70	1	30,4	30	1E

arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = -0,14$). PRL düzeyinin 30 ng/ml olduğu 30 yaşındaki bir kadın hastada tutulumun %70, 22 ng/ml olduğu 19 yaşındaki bir kadın hastada tutulumun %5 olduğu ve diğer hastalarda PRL düzeylerinin referans aralıkları içinde kaldığı gözlemlendi. Tutulum oranları ve PRL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r = 0,27$).

Tartışma

PRL, ön hipofiz bezinin asidofilik hücrelerinde sentezlenir ve salgılanır. Son zamanlarda, insanlarda prolaktinin gebe uterusun koriodesidual dokusu⁷, korpus luteum⁸, periferik kan lenfositleri⁹, ekrin ter bezleri¹⁰ ve bazı konnektif doku bölgeleri¹¹ gibi hipofiz dışı dokularda da üretildiği gösterilmiştir. PRL, deri ile ilgili epitel dokularının büyüme, farklılaşma ve fonksiyonlarını da etkiler. PRL'in timus epitel hücrelerinin peptid hormon üretimini uyardığı belirlenmiştir¹². Timus kaynaklı bu hormonlar, epidermal keratinositler gibi epitel hücrelerinin keratinizasyonundan sorumludur.

PRL çeşitli hedef organlardaki etkilerini, birçok dokuda, periferik kan mononükleer hücrelerinde ve dalaktan izole edilen T ve B lenfositlerde bulunan spesifik reseptörleri aracılığı ile gösterir¹³. B lenfositleri ile anti-kor üretiminin uyarılması¹⁴, T-supressor lenfosit fonksiyonunun inhibisyonu¹⁵, T hücrelerinin makrofaj aktive edici faktör üretiminin desteklenmesi¹⁶ ile T ve B lenfosit gelişiminin düzenlenmesi¹⁷ PRL'in tartışılan immün-modulatör özellikleri arasındadır.

Psoriasisde, santral veya periferik bölgelerden (laktotrop hücreler, lenfositler, dermal fibroblastlar) PRL salgınlmasının artması yada PRL uyarısına anormal hedef hücre yanıtına bağlı olarak PRL'in keratinosit proliferasyonuna neden olması veya proliferasyonu arttırması ile ilgili iki temel yol ileri sürülebilir. 1- İntraepidermal T supressor lenfosit fonksiyonlarının inhibisyonu, Langerhans hücreleri ile etkileşen T helper hücrelerinin proliferatif uyarısını arttırır^{1,18}. 2- PRL, aktive olmuş T helper hücreleri ile dermal fibroblastlardan keratinosit mitojenlerinin salgılanmasını uyarır ve sonuçta keratinosit proliferasyonuna neden olur^{18,19}.

Psoriasisde tedavisinde kullanılan PUVA, steroidler, Siklosporin A (CsA) gibi ajanlar, intraepidermal T hücrelerinin sayısını azaltır ve böylece psoriatik epidermal lezyonlardaki T helper / T supressor oranını düzeltir. İlginç olarak, CsA, uyarılmış T helper hücrelerinin sitokin üretimini inhibe ettiği gibi PRL ile bağlanma bölgeleri için yarışır ve PRL'in serum düzeylerini düşürür; bu şekilde immünsupressif fonksiyonu da arttır¹.

Kromatin kondensasyonu ve protein sentezi gibi bir çok hücreyel olayın önemli mediatörleri olan poliaminlerin biyosentezinde rol oynayan ilk enzim ornitin dekarboksilaz (ODC), birçok tropik uyarıcı ile düzenlenir. ODC aktivitesindeki artışın epidermal keratinositlerde proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. PRL'in lenfositlerde ornitin dekarboksilaz aktivitesini arttırarak epidermal keratinosit proliferasyonunda rol oynayabileceği bildirilmiştir^{20,21}.

Girolomoni ve arkadaşları, insan keratinosit kültürlerinde PRL'in proliferatif etkisini göstermişler ve radyoligand bağlama çalışmalarıyla keratinosit membranlarında spesifik PRL bağlama bölgeleri olduğunu doğrulamışlardır⁶. Bu sonuç, belki de birçok dermatolojik tabloda olduğu gibi, psoriasisde de PRL'in rolünü destekleyen bir bulgudur.

Geçici hiperprolaktinemi durumunun ortaya çıktığı gebelik ve laktasyonda psoriasisde başlaması veya alevlenmesi beklenir²². Püstüler psoriasisde nadir bir formu olan impetigo herpetiformis sadece gebelikte görülür²³. Gebelik süresince ve sonrasında psoriasisde seyri ile ilgili yapılan bir anket çalışmasında hastalığın gebelik sırasında değişmediği, hatta düzeldiği, ancak postpartum üç aylık dönemde psoriasisde kötüleştiği gözlemlenmiştir. Bu durum, laktasyondaki PRL'in fizyolojik yükseliş dönemi ile uyumlu bulunmuştur²³.

Bromokriptin (BRC), bir dopamin agonistidir ve ön hipofizden PRL salgılanmasını inhibe eder²⁴. Yapılan birçok çalışma ile BRC'nin immünmodulatör özelliklerini gösterilmiştir. Gerli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, BRC tedavisi alan ve almayan hiperprolaktinemi hastalarda doğal killer (NK) hücre aktivitesi değerlendirilmiştir. Tedavi verilmeyen hiperprolaktinemi hastalarda NK hücre aktivitesinin düştüğü, BRC tedavisinin NK hücre fonksiyonunu düzelttiğini gösterilmiştir. Ancak PRL ile in vitro inkübasyon kan mononükleer hücrelerinin NK hücre aktivitesini değiştirmediği²⁵. Bu çalışma PRL, nöroendokrin sistem ve NK hücreler arasındaki etkileşimi göstermekte ve immün-regülasyonda PRL'in olası rolünü ortaya koymaktadır.

BRC ile tedavi edilen farelerde, BRC'nin mikst lenfosit aktivitesini baskıladığı ve graft versus host reaksiyonunu engellediği gösterilmiştir⁹. İnfertilite nedeniyle BRC tedavisi verilen psoriatik bir hastada, BRC'nin lezyonlarda etkili bir iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir²⁶.

Benzer olarak, Buskila ve arkadaşları tarafından 1991'de yapılan bir çalışmada, hiperprolaktinemiye

bağlı infertilite nedeniyle bromokriptin tedavisi alan, aynı zamanda psoriatik artriti olan bir kadın hastada, deri ve eklem hastalığında önemli derecede bir gerileme olduğu bildirilmiştir²⁷. BRC'nin immünsupressif etkilerinin PRL salgılanmasını inhibe etmesine bağlı olduğu ileri sürülmektedir²⁸.

Psoriasisli hastalarda, serum PRL düzeylerinin incelendiği son beş yılda yapılan az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Giasuddin ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları bu konudaki ilk çalışmada, psoriasis vulgarisli 12 hastanın PRL düzeylerini atopik dermatitli dokuz hasta ve 20 kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmışlar ve psoriasisli üç hastada serum PRL düzeylerinin daha yüksek, ancak prolaktinoma için minimum değerin altında (<100 ng/ml) olduğunu belirlemişlerdir²⁹.

Regana ve Millet, prolaktinoma ve psoriasis arasındaki birlikteliği gösteren ilk çalışmalardan biri olan 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada, plak tip psoriasisli olan üç kadın hastada, psoriasisin genişliğinin ve şiddetinin PRL salgılayan hipofizer mikroadenom ile korele olduğunu bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar, prolaktinomanın tedavisi için verilen BRC'nin psoriatik deri lezyonlarında daha iyi bir teröpetik yanıtı neden olduğunu ileri sürmüşlerdir³.

Ülkemizde yapılan, 82 psoriasisli hasta ve 72 sağlıklı kontrol grubunun PRL düzeylerinin cinsiyetlere göre karşılaştırıldığı bir çalışmada, erkeklerde ve kadınlarda iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir³⁰. Aynı çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında PRL düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda, PRL'in psoriasisin etiopatogenezinde primer rol oynadığı savunulmasa da elde edilen verilerin psoriasisin gelişiminde ve klinik seyirinde önemli bir payı olabileceğini desteklediği ve PRL ile ilgili farmakolojik girişimin bu hastalığın tedavisinde yardımcı olabileceği bildirilmiştir²². Bizim çalışmamızda, psoriasisli hastalarda, normal serum PRL düzeyleri elde edildi ve PRL düzeyleri ile hastalığın tutulum oranları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Elde ettiğimiz sonuçlar ve önce yapılan, psoriasisli hastalarda serum PRL düzeylerinin değerlendirildiği az sayıdaki çalışmanın sonuçları bize, psoriasisde serum PRL düzeylerinin tartışmalı olduğunu düşündürdü. Bu arada şunu da unutmamak gerekir ki, psoriasis tek etyolojik faktörün rol oynadığı bir hastalık değil, genetik ve çevresel faktörlerin de içinde olduğu belki de çok sayıda etkenle ortaya çıkan bir tablodur. Çalışmamızın

sonuçlarını hastalığın tutulumu açısından değerlendirildiğimizde, hastaların %85'inin, %20'den az tutulum gösterdiği görüldü. PRL düzeyi yüksek iki hastadan birinin tutulum şiddetinin %70 olduğu dikkate alındığında, özellikle şiddetli olgularda PRL düzeylerinin yüksek bulunma olasılığının daha güçlü olduğu düşünülebilir.

PRL'in epitel hücrelerinin proliferasyonunda ve immün-regülasyonda oynadığı rolü destekleyen güçlü veriler olduğu göz önünde bulundurulduğunda, psoriasis ve PRL arasındaki ilişkiyi inceleyen daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varıldı. Belki de bundan sonra yapılması gereken basamak, hasta grubunun genişletilerek hafif ve şiddetli tutulum bulunan olguların birbirleriyle karşılaştırılmaları olmalıdır.

Kaynaklar

1. Fry L: Centenary review: psoriasis. Br J Dermatol 1988;119: 445-465.
2. Camp RDR: Psoriasis. Textbook of Dermatology. Ed. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. Fifth edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992;1391-1457.
3. Regana MS, Millet PU: Psoriasis in association with prolactinoma: three cases. Br J Dermatol 2000;143:864-867.
4. Buskila D, Sukenik S, Shoenfeld Y: The possible role of prolactin in autoimmunity. Am J Reprod Immunol 1991;26:118-123.
5. Jara LJ, Lavalley C, Fraga A: Prolactin, immunoregulation and autoimmune diseases. Semin Arthritis Rheum 1991;20:273-284.
6. Girolomoni G, Phillips JT, Bergstresser PR: Prolactin stimulates proliferation of cultured human keratinocytes J. Invest Dermatol. 1993;101:275-279.
7. Golander A, Richards R, Thrailkill K: Decidual prolactin (PRL)-releasing factor stimulates the synthesis of PRL from human decidual cells 1988;123:335-339.
8. Khan-Dawood FS: Human corpus luteum: immunocytochemical evidence for presence of prolactin. Cell Tissue Res 1988;233-236.
9. Hiestad PC, Mekler P, Nordman R, Grieder A, Permmongkol C: Prolactin as a modulator of lymphocyte responsiveness provides a possible mechanism of action for cyclosporine. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:2599-2603.
10. Walker AM, Robertson MT, Jones CJ: Distribution of a prolactin-like material in human eccrine sweat glands. J Invest Dermatol 1989;93:50-53.
11. Chaptis J, Betz LM, Brumsted JR: Observation of production of immunoactive prolactin by normal human connective tissue in cell culture. In vitro 1989;25: 564-570.
12. Dardenne M, Savino W, Gagnerault MC: Neuroendocrin control of thymic hormonal production. I. Prolactin stimulates in vivo and in vitro the production of thymulin by human and murine thymic epithelial cells. Endocrinology 1989;125:1989.
13. Russel DH, Larson DF, Cardon SB: Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. Mol Cell Endocrinol 1984;35:159-66.

14. Spangelo BL, Hall NRS, Ross PC, Goldstein AL: Stimulation of in vivo antibody production and concavalin A induced mouse spleen cell mitogenesis by prolactin. *Immunopharmacology* 1987;14:11-20.
15. Vidaller A, Llorente L, Larrea F: T-cell dysregulation in patients with hyperprolactinemia: effect of bromocriptine treatment. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;38:337-343.
16. Bernnton EW, Meltzer MS, Holaday JW: Suppression of macrophage activation and T lymphocyte function in hypoprolactinemic mice. *Science* 1987;239:401-404.
17. Russel DH, Mills KT, Talamantes FJ, Bern HA: Neonatal administration of prolactin antiserum alters the developmental pattern of T- and B-lymphocytes in the thymus and spleen of BALB/c female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:7404-7407.
18. Morhern VB: Keratinocyte proliferation in wound healing and skin diseases. *Immunology Today* 1988;9:104-107.
19. Saiag P, Coulomb B, Lebreton C: Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985;230:669.
20. Russel DH, Larson DF, Cardon SB: Cyclosporine inhibits prolactin induction of ornithine decarboxylase in rat tissues. *Mol Cell Endocrinol* 1984;35:159-166.
21. Russel DH, Larson DF: Prolactin-induced polyamine biosynthesis in spleen and thymus: Specific inhibition by cyclosporine. *Immunopharmacol* 1985;9:165-174.
22. Paus R: Does prolactin play a role in skin biology and pathology? *Medical Hypotheses* 1991;36:33-42.
23. Moschella SL, Hurley HJ: *Dermatology*. Second edition. Philadelphia. PA Saunders Company, 1985;77-79.
24. Feling P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA: *Endocrinology and metabolism*. second edition New York. Mc Graw Hill Press, 1987;197-337.
25. Gerli R, Rambotti P, Nicoletti I, Orlandi S, Migliorati G, Ricardi C: Reduced number of natural killer cells in patients with pathological hyperprolactinemia. *Clin Exp Immunol* 1986;64:399-406.
26. Weber G, Neidhardt M, Frey H: Treatment of psoriasis with bromocriptine. *Arch Dermatol Res* 1981;271:437-439.
27. Buskila D., Sukenik S., Holcberg G: Improvement of psoriatic arthritis in patient treated bromocriptin for hyperprolactinemia. *J Rheumatol* 1991,18: 611-12.
28. Palestine AG, Muellenberg-Coulombre CG, Kim MK, Gelato MC, Nussenblatt RB: Bromocriptine and low dose cyclosporin in the treatment of experimental autoimmune uveitis in the rat. *J Clin Invest* 1987;79:1078-1081.
29. Giasuddin ASM, El-Sherif AI, El-Ojali SI: Prolactin: does it have a role in pathogenesis of psoriasis. *Dermatology* 1998;197:119-122.
30. Arıcan Ö, Bilgiç K, Derviş E, Ersoy L: Psoriasis vulgarisli hastalarda serum prolaktin düzeyi. *T Klin J Dermatol* 2002;12:11-15.