

Psoriasisde Serum Neopterin ve TNF- α Düzeyleri ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi

Serum Neopterin and TNF- α Levels in Psoriasis and Their Correlation with Disease Severity

Ali Murat Ceyhan, Mehmet Yıldırım, Betül Mermi Ceyhan*, Recep Sütçü*

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı ve *Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

Özet

Amaç: Psoriasis, henüz tam olarak tanımlanamamış bir antijenik uyarana yanıt olarak artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize T hücre aracılı otoimmün bir deri hastalığıdır. Psoriatik lezyonun oluşumunda ve devamında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) oldukça önemli rol oynamaktadır. Neopterin hücrel immün aktivasyonun spesifik olmayan immünolojik belirteci olup; T lenfositlerden salınan interferon gama'nın oluşturduğu uyarıya yanıt olarak insan monosit ve makrofajlarında üretilmektedir. Bu çalışmada, psoriasisli hastalarda serum neopterin ve TNF- α düzeylerini araştırmayı ve PASI (Psoriasis Area and Severity Index) ile aralarında korelasyon olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 40 psoriasisli hasta ve 37 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm bireylerde serum neopterin ve TNF- α düzeyleri Enzyme Immunoassay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Psoriasisli hastalarda PASI skorlaması yapıldı ve serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ile PASI skoru arasında korelasyon araştırıldı.

Bulgular: Psoriasisli hastalarda ortalama serum neopterin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek idi (sırasıyla $11,04 \pm 5,42$ nmol/L ve $5,44 \pm 2,40$ nmol/L, $p < 0,001$). Ortalama serum TNF- α konsantrasyonları da psoriasisli hastalarda ($8,51 \pm 2,34$) kontrol grubuna ($7,09 \pm 1,77$ pg/ml) kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p = 0,013$). Fakat serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ile PASI skoru arasında anlamlı korelasyon yok idi ($p > 0,05$ sırası ile $r = -0,096$ ve $r = 0,089$). Serum neopterin düzeyleri ile serum TNF- α düzeyleri arasında da anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$, $r = 0,214$).

Sonuç: Çalışmanın sonuçları serum neopterin ve TNF- α düzeylerinin psoriasisde hastalık şiddetini yansıtmaması açısından güvenilir bir laboratuvar belirteci olarak kullanılamayacağını göstermektedir. (Türkderm 2012; 46: 7-10)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, neopterin, TNF- α

Summary

Background and Design: Psoriasis is a T cell-mediated autoimmune skin disease characterized by hyperproliferation of keratinocytes and accumulation of activated T cells responding to a hitherto unidentified antigenic stimulus. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) plays an essential role in the induction and maintenance of psoriatic lesion. Neopterin is a non-specific immunological marker of cellular immune activation, which is produced by human monocytes/macrophages as a result of interferon-gamma secretion by activated T lymphocytes. The aim of the presented study was to determine the levels of serum neopterin and TNF- α in psoriatic patients and to evaluate whether Psoriasis Area correlated with Severity Index (PASI) and serum levels of neopterin and TNF- α .

Materials and Methods: Forty patients with psoriasis and thirty-seven healthy controls were included in this study. Serum neopterin and TNF- α levels in all subjects were measured by the Enzyme Immunoassay (ELISA) method. The disease severity index was assessed in psoriatic patients by means of PASI and correlation of PASI scores with serum levels of neopterin and, TNF- α was investigated.

Results: The mean values of serum neopterin levels were significantly higher in patient group compared to healthy controls (11.04 ± 5.42 nmol/L and 5.44 ± 2.40 nmol/L, respectively, $p < 0.001$). The mean of serum TNF- α concentrations were also found to be significantly elevated in patients with psoriasis (8.51 ± 2.34 pg/ml) than in controls (7.09 ± 1.77 pg/ml, $p = 0.013$). However, PASI scores did not significantly correlated with serum levels of neopterin and TNF- α ($p > 0.05$, $r = -0.096$, $r = 0.089$, respectively). No statistically significant correlation was found between serum neopterin levels and serum TNF- α levels ($p > 0.05$, $r = 0.214$).

Conclusion: These results indicate that serum neopterin and TNF- α levels may not be used as a reliable immunological marker for monitoring the severity of psoriasis. (Türkderm 2012; 46: 7-10)

Key Words: Psoriasis, neopterin, TNF- α

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ali Murat Ceyhan, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye
Tel.: +90 246 211 93 15 E-posta: amuratceyhan@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.02.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.06.2011

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



Giriş

Psoriasis poligenik tip heredite gösteren, multifaktöryel etyolojili, kronik ve tekrarlayıcı otoimmün, bir deri hastalığıdır. Hastalığın genetik yatkınlık zemininde infeksiyon, emosyonel stres ve travma gibi çevresel faktörlerin etkisi ile T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir^{1,2}. Son yirmi yıl içinde patogeneze T hücrelerinin anahtar rolü olduğu açıkça anlaşılmıştır. Günümüzde keratinosit proliferasyonunun sekonder biyolojik bir fenomen olduğu, asıl rolü kesin olarak tanımlanmamış antijenik uyarana karşı deriye infiltre olan T hücrelerinden salınan Interferon-gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), IL (interlökin)-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi çok sayıda proinflatuvar sitokinin oynadığı kabul edilmektedir¹⁻⁴.

Neopterin, hücrel immün sistemin özgül olmayan bir belirleyicisi olarak kabul edilen pteridin ailesine mensup bir sitokindir⁵. Vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin arttığına dair ilk bilimsel araştırma 1979 yılında yayınlanmış ve malin hastalıklarda ve viral infeksiyonlarda idrarda neopterin ekskresyonunun arttığı bildirilmiştir⁶. Daha sonraki yıllarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, hücrel immün sistemin aktif olduğu durumlarda tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) ve doğal öldürücü hücrelerden (NK) salgılanan IFN- γ 'nın, monosit ve makrofajlardan neopterin salınımına yol açtığı ortaya konmuştur. TNF- α ise tek başına indükleyici olmayıp ancak IFN- γ ile birlikte neopterin üretimini stimüle etmektedir^{5,7}. Bundan dolayı vücut sıvılarındaki neopterin konsantrasyonları, IFN- γ varlığının ve hücre aracılı immünite aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Günümüze kadar yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada neopterin üretiminin hücrel immün aktivasyonla ilişkisi kanıtlanmış, neopterin düzeyleri ile inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların şiddeti ve progresyonu arasında güçlü bir bağlantının olduğu gösterilmiştir^{5,7,8}.

Psoriasisde, hastalık aktivitesini gösteren ve tedavi seçeneklerinin karşılaştırılmasında kullanılabilecek objektif bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Bundan yola çıkarak çalışmamızda psoriasisde serum neopterin ve TNF- α düzeylerini araştırmayı ve hastalık şiddeti ile aralarında bir ilişki olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya yaşları 10-73 arasında değişen, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 40 hasta (21 kadın, 19 erkek) ve yaşları 9-75 arasında değişen toplam 37 sağlıklı birey (18 kadın, 19 erkek) dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Son dört hafta içinde sistemik tedavi ve/veya foto(kemo)terapi ve topikal antipsoriatik tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, kalp yetmezliği, akut veya kronik infeksiyonu olanlar, eşlik eden otoimmün hastalığı olanlar ve malinitesi olan hastalar çalışmaya

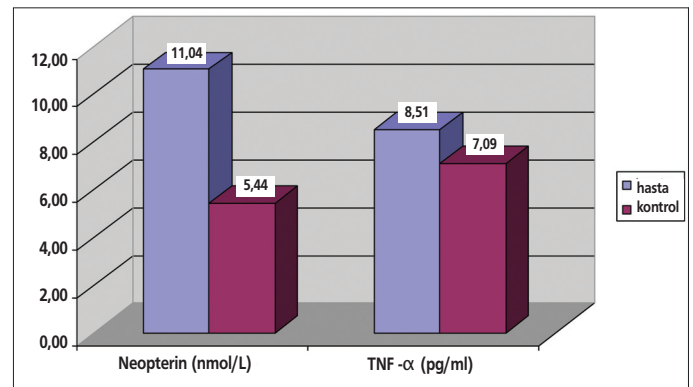
dahil edilmedi. Hasta ve kontrol grubundan periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 3500 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp gün ışığı ile direkt temas etmeyecek şekilde muhafaza edilerek çalışılınca kadar -80°C'de saklandı.

Serum neopterin düzeyleri Tıbbi Biyokimya laboratuvarında IBL kiti ile (Immuno-Biological Laboratories, Hamburg), serum TNF- α ölçümü ise Biosource kiti (Biosource Europe S.A, Belgium) ile Elx808IU Ultra Microplate cihazında Enzyme Immunoassay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı. Psoriasisli hastaların PASI skorları ve hastalık tipleri kaydedildi. Elde edilen tüm veriler Mann-Whitney U testi, bağımsız iki grup ortalaması ve Pearson korelasyon testleri kullanarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen tüm değerler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak verildi ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 40 psoriasis hastasından 21'i (%52,5) kadın, 19'u (%47,5) erkek idi. Kontrol grubu ise 18 (%48,6) sağlıklı kadın ve 19 (%51,4) sağlıklı erkek olmak üzere toplam 37 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları sırası ile 40,01 \pm 16,01 ve 38,97 \pm 18,42 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Psoriasis grubunda 28 (%70) olguda plak tip, 7'sinde (%17,5) guttat tip ve 5'inde (%12,5) eritrodermik tip psoriasis mevcuttu. Hasta grubunun ortalama PASI skoru 9,7 \pm 6,1 ve ortalama hastalık süresi 9,0 \pm 6,1 yıl idi. Psoriasisli 21 kadın hastanın 7'sinde (%33) ve 19 erkek hastanın 4'ünde (%21,05) aile öyküsü mevcuttu.

Hasta grubunda ortalama serum TNF- α düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla 8,51 \pm 2,34 pg/ml ve 7,09 \pm 1,77 pg/ml, p=0,013) (Tablo 1, Şekil 1). Serum TNF- α düzeyleri ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p>0,05, r=0,089). Hastalık süresi ve psoriasis alt tipleri ve serum TNF- α düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05).



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve ortalama serum TNF- α ve neopterin değerleri

	n	Yaş(yıl)	Hastalık süresi (yıl)	PASI	TNF- α (pg/ml)	Neopterin (nmol/L)
Psoriasis	40	40,01 \pm 16,01	9,0 \pm 6,10	9,7 \pm 6,10	*8,51 \pm 2,34	**11,04 \pm 5,42
Kontrol	37	38,97 \pm 18,42			7,09 \pm 1,77	5,44 \pm 2,40

*p=0,013
**p<0,001

Ortalama serum neopterin düzeyleri hasta ve kontrol grubunda sırası ile 11,04 \pm 5,42 nmol/L ve 5,44 \pm 2,40 nmol/L idi. Psoriasisli hastalarda serum neopterin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 1, Şekil 1). Serum neopterin düzeyleri ve PASI skoru arasındaki ilişki karşılaştırıldığında bu iki parametre arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$, $r = -0,096$). Serum neopterin düzeyleri ile serum TNF- α düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$, $r = 0,214$). Benzer şekilde psoriasis alt tipleri ve hastalık süresi ile serum neopterin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$).

Tartışma

Psoriasis henüz tam olarak tanımlanamamış antijenik uyarana yanıt olarak artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize T hücre aracılı otoimmün bir deri hastalığıdır⁹. Yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla benzer düzeyde etkilemesi, ömür boyu tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan ziyade bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır¹⁰. Psoriasis son yıllarda ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı gibi immün aracılı inflamatuvar hastalık (IMID) grubu içerisinde sınıflandırılmaktadır¹¹.

Hastalığın klinik gidişini takip etmek ve tedavi stratejileri oluşturmak için inflamatuvar sürecin aktivasyonunu gösteren parametreler önem taşımaktadır. Günümüzde hastalığın aktivitesini belirleyecek tüm dünyaca kabul görmüş bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Psoriasis patogenezinine yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli antijenik uyarılara karşı artmış Th1 hücre cevabına bağlı olarak tip 1 proinflamatuvar sitokinlerin psoriatik lezyonlarda ve serumda arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinlerin hastalık şiddeti ve aktivasyonu ile ilişkilerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir¹²⁻¹⁸. TNF- α , psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan bir sitokin olup, E-selektin, P selektin, ICAM ve VCAM gibi adhezyon moleküllerinin, çeşitli büyüme faktörlerinin ve IL-8'in salınımını artırarak inflamatuvar cevabın başlamasında ve keratinosit proliferasyonunun indüklenmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır¹³. Psoriasisde TNF- α düzeylerinin hastalık şiddeti ve aktivasyonu ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir¹²⁻¹⁸. Mussi ve ark. plak psoriasisli hastalarda serum TNF- α düzeylerini hastalık şiddeti ile korele olarak daha yüksek düzeylerde saptamışlar ve etkili tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir. Yazarlar psoriasisde özgül olmasa da hastalık şiddeti ile paralel olan bu değerlerin özellikle tedavi etkinliğini belirlemede yararlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir¹⁴. Ülkemizden yapılan iki farklı çalışmada Bozkurt ve ark.¹⁵ ve Gönül ve ark.¹⁶ serum TNF- α düzeylerini psoriasisli hastalarda kontrole kıyasla daha yüksek bulmuşlar ve bu değerlerin PASI ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Ragab ve ark. TNF- α düzeylerini psoriasisli hastalarda daha yüksek olarak bulmuşlar ve şiddetli psoriasisde bu yüksekliğin hafif psoriasisde kıyasla daha anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir¹⁷. Chodorowska orta şiddetli psoriasisli olan hastalarda serum TNF- α düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ancak PASI skoruyla korelasyon saptamamıştır¹⁸. Borska ve ark. ise psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamıştır¹³. Tigalona ve ark tarafından yürütülen bir

diğer çalışmada da TNF- α düzeyleri psoriasis ve kontrol grubunda farklı bulunmamış ve hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir¹⁹. Bizim sonuçlarımıza göre psoriasisli hasta grubunda serum TNF- α düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti. Fakat serum TNF- α düzeyleri ve PASI arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Neopterin düşük molekül ağırlıklı bir pteridin derivativesidir. Neopterinin hücrel immün sistem aktivasyonunun non-spesifik belirleyicisi olduğunun anlaşılması ile günümüze değin, infeksiyondan malinitelere, kardiyovasküler hastalıktan renal yetmezliğe kadar birçok hastalıkta vücut sıvılarındaki miktarları araştırılmıştır⁵. Ayrıca Behçet hastalığı, romatoid artrit, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve otoimmün tiroitid gibi bazı otoimmün kökenli hastalıkların aktivasyon dönemlerinde de vücut sıvılarında neopterin düzeylerinin arttığı saptanmıştır^{5,9,20}. Neopterin aktif Th1 lenfositleri ve NK hücrelerinden salgılanan IFN- γ 'nın etkisi ile ve guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz enzimi aracılığı ile monosit/makrofajlardan sentezlenmektedir. Proinflamatuvar bir sitokin olan IFN- γ , GTP siklohidrolaz enzimi ve neopterin sentezinin en potent indükleyicisidir. Ayrıca endotoksinler, lipopolisakaritler, granülosit makrofaj koloni stimulan faktör, IL-2, IL-6 ve TNF- α da neopterin sentezini artırabilmektedir^{5,7,21}.

Psoriasisde artmış Th1 hücre yanıtı ve sitokin sentezi ile ilişkili olarak neopterin düzeylerinin de artabileceği ve hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceği öngörüsüyle yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Sanchez-Regana ve ark.²² psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmalarında serum neopterin düzeylerini psoriasisli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuş ve topikal kortikosteroid ve katran kullanımından sonra azalma olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada yazarlar neopterin düzeyleri ile PASI arasında korelasyon olduğunu saptamış ve neopterin psoriasis için bir aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir²². Benzer şekilde Harland ve ark. idrar neopterin düzeylerinin psoriasisli hastalarda yüksek olduğunu, PUVA ve UVB tedavilerinden sonra gerilediğini ve PASI ile idrar neopterin düzeyleri arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır²³. Fuchs ve ark. psoriasisli hastalarda serum ve idrar neopterin düzeylerinin PASI ile korele olduğunu, siklosporin tedavisi uygulandıktan sonra anlamlı şekilde azaldığını bildirmişlerdir²⁴. Buna karşın De Rie ve ark. orta şiddette psoriasisli 9 hastanın sadece 1'inde serum neopterin düzeyini yüksek bulmuş ve neopterin düzeyleri ile PASI arasında bir korelasyon saptamamıştır²⁵.

Koç ve ark. tarafından 24 psoriasis hastasının dahil edildiği bir çalışmada psoriasisli hastaların idrar neopterin düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve etanercept tedavisi ile idrar neopterin düzeyinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Yazarlar idrar neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtmaması ve etanercept tedavisine yanıtı göstermesi açısından bir belirteç olarak kullanılabileceğini iddia etmişlerdir⁹.

Okubo ve ark. psoriasisli 17 hasta ve 8 sağlıklı bireyin dahil edildiği çalışmalarında psoriasisli hastaların serum neopterin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuş; fakat serum neopterin düzeyleri ile PASI arasında korelasyon saptamamışlardır²⁶.

Çalışmamızda da serum neopterin düzeyleri benzer şekilde hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek idi. Fakat serum neopterin düzeyleri ile PASI arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmedi.

Şimdiye kadar yapılan ve psoriasisde neopterin düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda hasta ve kontrol sayısı oldukça sınırlı olup neopterin konsantrasyonları metodolojik olarak yüksek basınçlı

sıvı kromotografisi veya radioimmünassay yöntemleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak serum neopterin konsantrasyonları ELISA yöntemi ile ve daha fazla sayıda hastada çalışılmış ve eş zamanlı olarak serum TNF- α düzeyleri de araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçları psoriasisde artmış inflamasyon ve hücreli immün cevabın bir göstergesi olarak, yüksek miktarlarda tespit edilen serum neopterin ve TNF- α düzeylerinin hastalık şiddetini yansıtmaya açısından güvenilir bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Psoriasis ile birlikte diğer inflamatuvar deri hastalıklarının da dahil edildiği, daha fazla sayıda hasta ve kontrol içeren ve tedavi öncesi ve sonrası neopterin düzeylerinin değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmaların psoriasis şiddeti ve neopterin ilişkisini aydınlatması açısından gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Das RP, Jain AK, Ramesh V: Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian J Dermatol* 2009;54:7-12.
2. Erkek E: Psoriasis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol* 2008;1:1-14.
3. Mehlis SL, Gordon KB: The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:44-50.
4. Nickloff BJ: The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-10.
5. Berdowska A, Zwirski- Korczala K: Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;319-29.
6. Wachter H, Hausen A, Grassmayr K: Increased urinary excretion of neopterin in patients with malignant tumors and with virus diseases. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1979;360:1957-60.
7. Fuchs D, Weiss G, Watcher H: Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker cellular immune reactions. *Int Arc All Immunol* 1993;101:1-6.
8. Wachter H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER: Neopterin as a marker of cellular immunity: Immunologic basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27:81-141.
9. Koc E, Tunca M, Akgül EO, et al: Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol* 2009;36:191-6.
10. Adışen E, Gürer MA: Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm* 2008;42:15-7.
11. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al: Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;13:1785-96.
12. Arıcan O, Aral M, Şazmaz S, et al: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;5:273-9.
13. Borská L, Fiala Z, Krejsek J, et al: Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006;55:699-706.
14. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.
15. Bozkurt NM, Yıldırım M, Ceyhan AM, Kara Y, Vural Y: Psoriasisli hastalarda serum visfatin düzeylerinin araştırılması. *Türkderm* 2010;44:15-8.
16. Gönül T, Başak PY, Kara Y Akaya VB, Vural H: Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. *Türkderm* 2009;43:48-52.
17. Ragab HM, El Maksoud NA, Farid Roaiah MM: Biochemical Significance of Proinflammatory Cytokines in Psoriasis vulgaris among Egyptian Patients. *J Am Sci* 2010;6:423-9.
18. Chodorowska G: Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:147-51.
19. Tigalnova M, Bjerke JR, Gallati H, et al: Serum levels of interferons and TNF-alpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol* 1994;186:25-7.
20. Erturan I, Basak PY, Ozturk O, Ceyhan AM, Akkaya VB: Is there any relationship between serum and urine neopterin and serum interferon-gamma levels in the activity of Behcet's disease? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;231:1414-8.
21. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D: Potential role of immun system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflamm Res* 2003;52:313-321.
22. Sanchez-Regana M, Catusus M, Creus L, Umberto P: Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm Venereol* 2000;80:185-7.
23. Harland CC, Whitaker RP, Baron JL, Holden CA: Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:453-7.
24. Fuchs D, Sepp N, Susanne B, Fritsch P, Watcher H: Immune activation and psoriasis. *Lancet* 1991;338:759.
25. De Rie MA, Hamerlinck F, Bos JD: Neopterin, immun activation, and psoriasis. *Lancet* 1991;338:1208.
26. Okubo Y, Irisawa R, Koga M: Neopterin in serum from patient with psoriasis. *J Dermatol Scie* 1996;12:186.