



Hamide Sayar,  
Kemal Özyurt\*,  
Şefika Karabulut\*\*,  
Perihan Özlem Doğan,  
Nurten Serengeç\*\*\*,  
Emin Silay\*\*\*\*

## Psoriasisste Lipocalin 2 Spesifik Reseptörünün İmmünohistokimyasal Olarak Saptanması

Immunohistochemical Detection of Lipocalin 2 Specific Receptor in Psoriasis

### Özet

**Amaç:** Serum Lipocalin 2 (LCN2) seviyelerinin psoriasisste artmış inflamasyon için bir genel belirteç olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, LCN2'nin psoriatik lezyonlardaki reseptör düzeyini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu, 31 psoriasis hastası ve 31 kontrol grubuna ait deri biyopsi örneklerinde araştırılmış ve sonuçlar gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Hasta grubunda 19 (%61,3) plak psoriasisli hasta vardı ve bunların tamamında orta ve kuvvetli boyanma şiddetinde üst epidermal tabakada LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanmıştır. Geriye kalan 12 hastada (%38,7) patolojik bulgulara göre, erken evre psoriatik lezyonları olan ve kontrol grubu biyopsilerinde epidermal LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu görülmemiştir. Kıl folliküllerinin iç kök kılıfında, LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu her iki grupta da görüldü ve ekspresyonlar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (p=1,00).

**Sonuç:** Çalışmamızda, plak psoriasisli hastalarda üst epidermiste orta ve kuvvetli boyanma şiddetinde LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu tespit edilmiştir. Fakat kontrol grubu deri biyopsilerinde LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu epidermiste görülmemiştir. Bu bulgular, LCN2'nin psoriasis patogenezindeki önemine işaret edebilir. Öte yandan erken evre psoriatik lezyonları olan hastalarda ekspresyon saptanmaması LCN2'nin psoriasis patogenezinin ileri dönemlerinde etkin olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Lipocalin 2, NGAL, keratinosit diferansiyasyon, epidermis, psoriasis, metabolik sendrom

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

### Abstract

**Objective:** Serum Lipocalin 2 (LCN2) levels are a general indicator for increased inflammation in the patients with psoriasis. In this study, we aimed to investigate the receptor levels of LCN2 in psoriatic lesions.

**Methods:** Immunohistochemical expression of LCN2 was investigated in 31 skin biopsy samples of patients with psoriasis and 31 skin biopsies of control group and the results were compared between the groups.

**Results:** Among patient group, 19 patients (61.3%) had plaque psoriasis and in all of these, medium to strong staining intensity of LCN2 immunohistochemical expression was detected in the upper epidermal layer. In remaining 12 patients (38.7%) with pathologically early stage psoriatic lesions and control group epidermal LCN2 immunohistochemical expression was not observed. LCN2 immunohistochemical expression was detected in the inner root sheath of the hair follicles in both groups without any statistically difference (p=1.00).

**Conclusion:** In our study, medium to strong staining of LCN2 receptor was detected in the superficial epidermis of the psoriatic plaques. But LCN2 immunohistochemical staining was not observed in control skin biopsies. These findings may point out the significance of LCN2 in pathogenesis of psoriasis. On the other hand, absence of expression in patients with early psoriatic lesions imply that LCN2 may be active at the later stages of the pathology.

**Key words:** Lipocalin 2, NGAL, keratinocyte differentiation, epidermis, psoriasis, metabolic syndrome

**Conflicts of Interest:** The authors reported no conflict of interest related to this article.

Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye

\*Kayseri Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Dermatoloji Kliniği,  
Kayseri, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Temel Onkoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

\*\*\*Kahramanmaraş Sütçü  
İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Fizyoloji Anabilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye

\*\*\*\*Kayseri Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi, Anesteziyoloji ve  
Reaminasyon Kliniği,  
Kayseri, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Hamide Sayar,  
Kahramanmaraş Sütçü İmam  
Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Patoloji Anabilim Dalı,  
Kahramanmaraş, Türkiye  
Tel.: +90 344 280 29 27  
E-posta: hamide1976@yahoo.com  
Geliş Tarihi/Submitted: 26.11.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 27.11.2014

5-8 Haziran 2014 tarihlerinde  
Kapadokya'da gerçekleşen  
10. Çukurova Dermatoloji Günleri  
Kongresinde sözel sunum olarak  
sunulmuştur.

@Telif Hakkı 2015 Türk Dermatoloji  
Derneği Makale metnine www.  
turkdermatolojidergisi.com web  
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2015 by Turkish Society  
of Dermatology - Available on-line  
at www.turkdermatolojidergisi.com

## Giriş

Psoriasis sık görülen inflamatuvar deri hastalığıdır (1). Yakın zamana kadar immünoopatogenezinde başlıca T-helper (Th) 1 hücrelerinin etkin olduğu düşünülse de, artık Th17 T hücrelerinin önemli ve baskın rolleri kanıtlanmıştır (2). Dermal dentritik hücrelerden salınan IL-23, Th17 T hücrelerinin yaşamı ve farklılaşması için önemli bir sitokindir. IL-23, Th17 T hücrelerini aktive ederek IL-17A, IL-17F, IL-22 ve IFN- $\gamma$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini sağlamaktadır. Bu pro-inflamatuvar sitokinler keratinositleri aktive ederek pro-inflamatuvar mediatörler, kemokinler, S100 ailesi üyeleri ve lipokalin gibi antimikrobiyal peptitlerin üretimine neden olur (1,3). Böylelikle IL-23/Th17 yolağı aktive olduğunda hastalığın belirgin histopatolojik özelliği olan epidermal proliferasyon ve diğer immünoopatolojik süreçler gelişir (2).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) olan Lipokalin 2 (LCN2) son zamanlarda sık çalışılan bir adipokindir. LCN2, lipokalin familyasının üyesi ve 92-kDa nötrofil jelatinaz ile (matrix metalloproteinase-9 [MMP-9]) kovalent bağlanan 25-kDa bir protein olarak tanımlanmıştır (4,5). LCN2 karaciğer, akciğer, böbrek ve kolon gibi dokularda salgılanmaktadır (5). Bir antimikrobiyal protein olmasının yanı sıra obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitusla tam olarak tanımlanamayan ilişkisi de öne sürülmektedir (6).

Serum LCN2 düzeylerinin psoriasisli hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (7,8). Guttman-Yassky ve ark. psoriasis lezyonlarında, atopik dermatit lezyonları ve sağlıklı bireylerin derilerine göre, LCN2 ekspresyonunun anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (2). Psoriasis ve bazı dermatolojik hastalıklarda LCN2'nin immünohistokimyasal ekspresyonunu saptayan başka çalışmalar da vardır (4,9).

Psoriasis patogenezinde antimikrobiyal peptitlerin önemi bilinmektedir (10). Ayrıca obesite, insülin direnci, hipertansiyon gibi metabolik sendrom bulguları da psoriasis hastalarında artmış oranlarda görülmektedir (6). Psoriasisde LCN2 reseptörlerinin varlığı ve immünohistokimyasal ekspresyonu ile ilgili mevcut veriler sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, antimikrobiyal bir protein ve aynı zamanda metabolik sendrom bulguları ile ilişkisi gösterilmiş LCN2'nin psoriasisde rolünü immünohistokimyasal olarak ortaya çıkarmaktır.

## Yöntemler

Çalışma Dermatoloji ve Patoloji Anabilim Dalları tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışma protokolü yerel etik kurulda onaylanmıştır. Hastalardan ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Çalışmamıza, psoriasis tanısı almış olan 31 hastanın, Lever'in tanımladığı histopatolojik kriterlere uygun olan punch biyopsileri dahil edilmiştir (11). Kontrol grubu olarak amputasyon ya da mastektomi gibi cerrahi eksizyon yapılan hastalardan alınan biyopsi örnekleri kullanılmıştır. Bütün biyopsilere LCN2 immünohistokimyasal çalışma uygulanmıştır.

İmmünohistokimyasal olarak LCN2 reseptörlerini saptayabilmek için formalinle fiske edilmiş ve parafine gömülmüş bütün dokulardan 4  $\mu$ m kalınlığında kesitler yapılmıştır. Kesitler deparafinizasyon, dehidratasyon işlemi takiben dokudaki antikor bağlanma bölgelerinin ortaya çıkmasını sağlamak için 1 M sitrat tamponunda (Lab Vision,

USA) mikrodalgada kaynatma ile antijen geri kazanım işlemi uygulanmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesi %3'lük hidrojen peroksit (Novocastra, UK) 10 dakika uygulanarak bloke edilmiştir. Kesitler daha sonra %10 keçi serumu ile bloke edilmiştir. İnsan LCN2 reseptörlerini tanıyan fare monoklonal antikorunu LCN2 (1:150 dilüsyon, clone 5G5, ABCAM, UK) ile 1 saat oda ısısında kesitler inkübe edilmiştir. Sonra bunu izleyerek kesitler 8 dakika oda ısısında sekonder antikorda (rabbit-anti-mouse IgG, polymer Detection Kit, Leica, Novocastra, UK) bekletilmiştir. Reseptörlerin gözle görünürlüğünü sağlamak için AEC kromojen (Novocastra, UK), zemin boyaması sağlamak için Hematoksilin (Novocastra, UK) kullanılmıştır. Boyanan preparatlar temizlenip kapatılarak Olympus BX51 ışık mikroskopunda (BX51, Olympus Co., Ltd., Tokyo, Japan) değerlendirilmiştir. Negatif boyama primer antikor aşamasında primer antikor uygulamayarak yapıldı ve pozitif kontrol olarak pankreas karsinomu kullanılmıştır.

LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu epidermis ve derimde değerlendirildi. Bu değerlendirme sitoplazmik ve membranöz granüler boyanmanın varlığına göredir. İmmünohistokimyasal değerlendirme boyanma yok (0), zayıf boyanma (+1), orta şiddette boyanma (+2), kuvvetli boyanma (+3) olarak yapılmıştır.

## İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirme için çalışmamızda ki kare ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler "SPSS 12.0" programı ile yapılmıştır. P<0.05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma (Mean  $\pm$  SEM) olarak verilmiştir.

## Bulgular

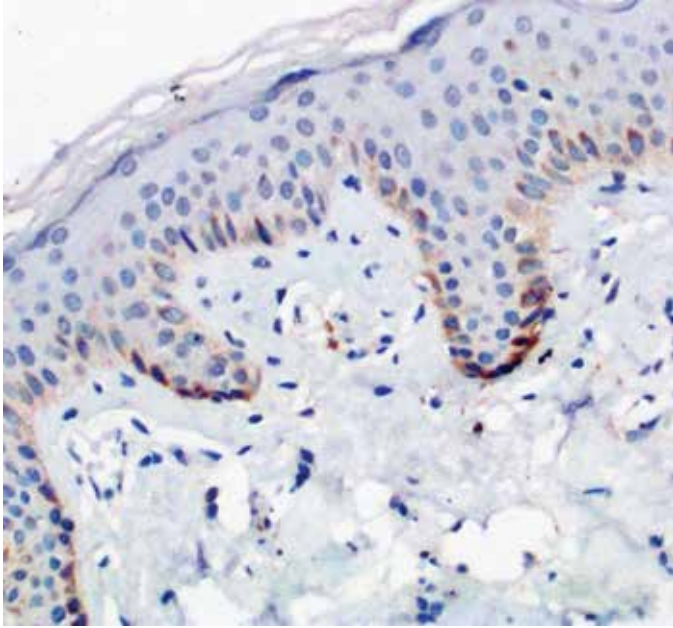
Çalışmamıza psoriasisli hasta grubunda 13 kadın (%41,9), 18 erkek (%58,1); kontrol grubunda ise 16 kadın (%46,8), 15 erkek (%53,2), olmak üzere toplam 62 biyopsi örneği dahil edilmiştir. Psoriasis hastalarının yaş ortalaması 44,84 $\pm$ 2,63 (19-86), kontrol grubunun ise 43,13 $\pm$ 3,48 (19-83) olarak bulunmuştur. Psoriasis ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve LCN2 immünohistokimyasal ekspresyon durumu Tablo 1'de özetlenmiştir. Kontrol grubu olarak kullanılan normal

**Tablo 1. Psoriasis ve kontrol grubu yaş, cinsiyet ve LCN2 immünohistokimyasal ekspresyon durumu**

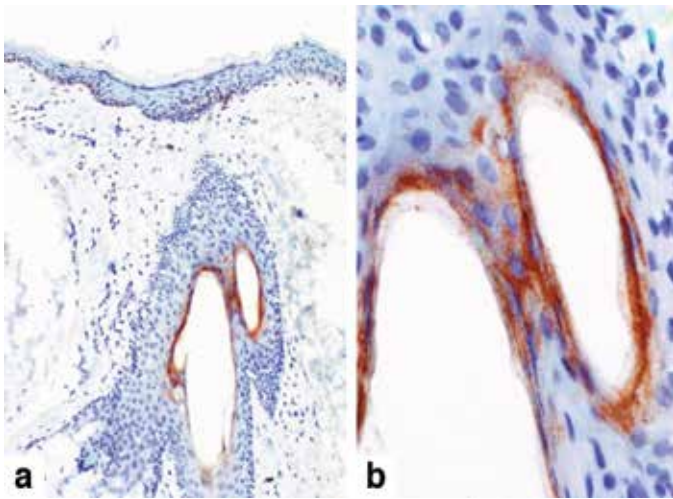
	Psoriasis (n=31)	Kontrol (n=31)	p
Yaş (Ortalama $\pm$ standart sapma)	44,84 $\pm$ 14,65	43,13 $\pm$ 19,38	0,42
Kadın	13 (%41,9)	16 (%46,8)	0,45
Erkek	18 (%58,1)	15 (%42,9)	0,45
Basal epidermal ekspresyon	0 (0%)	29 (%93,5)	0,00*
Kıl folikülü iç kılıf ekspresyonu	14 (%45,2)	14 (%45,2)	1,00
Üst epidermal ekspresyon (0)	12 (%38,7)	31 (100%)	0,00*
Üst epidermal ekspresyon (+1)	0 (0%)	0 (0%)	1,00
Üst epidermal ekspresyon (+2)	4 (%12,9)	0 (0%)	0,00*
Üst epidermal ekspresyon (+3)	15 (%48,4)	0 (0%)	0,00*

\*İstatistiksel anlamlı

deri biyopsilerinin 29'unda (%93,5), epidermis bazal tabakadaki melanin granüllerine bağlı olarak zayıf boyanma şiddetinde, nonspesifik boyanma izlenmiştir (Resim 1). Kontrol grubunun %45,2'sinde kıl folliküllerinin yüzeye yakın alanlarında iç kılıfında LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu görülmüştür (Resim 2). Yağ ve ter bezlerinde, dermal hücrelerde boyanma izlenmemiştir. Psoriasisli hasta grubunun %61,2'sinde (n=19) orta ve kuvvetli boyanma şiddetinde üst epidermal tabakada (üst sipal ve granüler) membranöz ve sitoplazmik granüler LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanmıştır ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,00) (Resim 3). Bu immünohistokimyasal ekspresyon saptanan hastalar histopatolojik olarak psoriatik plak lezyonlu



**Resim 1.** Bazal keratinositlerde zayıf sitoplazmik granüler boyanma melanin granüllerine bağlıdır (LCN2, x200)



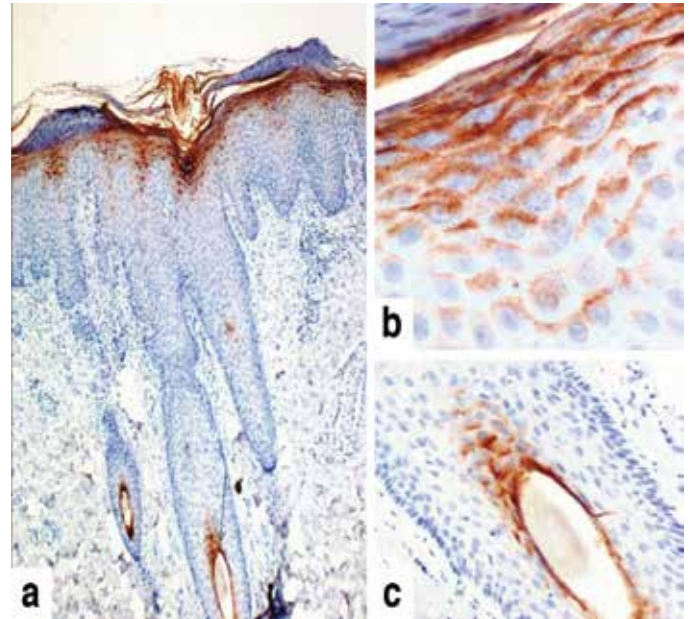
**Resim 2.** Kontrol grubunda kıl folliküllerinin yüzeye yakın alanlarında iç kılıfında LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonunun küçük büyütme (a) ve büyük büyütmede (b) görünümü ((a) LCN2, x100, (b) LCN2, x400)

hastalardır. Kalan %38,7 olgu (n=12), histopatolojik olarak erken dönem psoriatik lezyonlu hastalar olup bunlarda LCN2 ekspresyonu görülmemiştir. Psoriasisli olguların %45,2'sinde kontrol grubuna benzer şekilde kıl follikülü iç kılıfında LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu saptanmıştır. Dermide inflamatuvar infiltrat içindeki nötrofillerde LCN2 immünreaksiyonu görülmüştür. LCN2 ekspresyonu ile cinsiyet ve yaş açısından sağlıklı ve hastalıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0,42; p=0,45).

### Tartışma

Son zamanlarda farklı inflamatuvar deri hastalıkları ve kanserlerde, LCN2 ve onun patogenezeindeki rolünü araştıran çok sayıda araştırma yapılmıştır (4,5,9,12-15). Çalışmamızda, LCN2, psoriasis patogenezinde yer alabilecek bir antimikrobiyal protein olması ve aynı zamanda hastalık komorbiditelerinden metabolik sendrom bulgularıyla ilişkilendirilmesi nedeniyle, immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

LCN2'nin bazal ekspresyonu epitel ve bazı dokularda bildirilmiştir (13). LCN2 ekspresyonunun fonksiyonları 5 maddede belirtilmektedir: 1- LCN2'nin en önemli fonksiyonu immünmodulatör olarak rol oynamasıdır (9). 2- Lipid metabolizması ve yağ asidi transportunda yer almaktadır (13). 3- Apoptozis indüksiyonunda etkindir (13). 4- Bakteriostatik etkisi bulunmaktadır. LCN2 bu etkiyi bakterilerin sentezledikleri sideroforlara bağlanarak onların ekstrasellüler alandan demiri almalarını engelleyerek gerçekleştirmektedir. Eğer ortamdaki demir miktarı az ise daha güçlü bakteriostatik etki ortaya çıkmaktadır (4). 5- Keratinosit diferansiasyonunu artırıcı rolü bulunmaktadır (4,9).



**Resim 3.** a) Psoriasisli hasta grubunda üst epidermal tabakada ve kıl follikülü iç kılıfında LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu, b) epidermal LCN2 ekspresyonunun ve c) kıl follikülü iç kılıfı LCN2 ekspresyonunun büyük büyütmede görünümü, ((a) LCN2, x40, (b ve c) LCN2, x400)

Mallbris ve ark. çalışmasında fetal deride 20. haftaya kadar LCN2 ekspresyonu saptanmazken, 20. ve 40. haftalar arasında epidermiste ve kıl follikülünde güçlü LCN2 ekspresyonunu saptanmıştır (9). Bu araştırmacılar 40. haftadan sonra fetal deri matürleştiğçe LCN2 ekspresyon kaybını ve matür epidermiste ekspresyonunun bulunmadığını, kıl follikülü iç kılıfında follikül keratinizasyonundaki fizyolojik rolüne bağlı olarak ekspresyonun devam ettiğini bildirmişlerdir (9). Ancak, bu araştırmacılar reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile normal epitelde zayıf band şeklinde sinyal görmüşlerdir. Bunun büyük olasılıkla deride mevcut saç köklerinden yayıldığını düşünmüşlerdir (9). Çalışmamızda bazal tabakadaki zayıf boyanma şiddetinde kahverengi granüler görünüm melanin pigmentine bağlı olarak geliştiğinden, LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonu olarak kabul edilmemiştir.

Keratinosit diferansiyasyonunda disregülasyon ve parakeratozis ile giden psoriasis, pityriasis rubra pilaris and porokeratozis gibi hastalıklarda kuvvetli LCN2 ekspresyonu ile reseptörlerin bulunduğu bildirilmiştir (4,9). Lee ve ark. çalışmasında, LCN2'nin kalsiyumun indüklediği keratinosit diferansiyasyonunda artma sağladığı ve bazı hiperproliferatif deri hastalıklarında belirgin ekspresyonu saptanmıştır (4). Deride LCN2 immünohistokimyasal ekspresyonunun altta yatan nedene bağlı olmaksızın epitelyal hiperplazi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (4). Psoriasisde deride epidermal LCN2 ekspresyonu RT-PCR ve Western blot ile teyit edilmiştir (9). Çalışmalara baktığımızda LCN2'nin psoriatik lezyonlarda eksprese edildiği belirtilmektedir. Ancak, ekspresyonun hastalığın histopatolojik evreleri ile ilişkisi bu çalışmalarda belirtilmemiştir. Erken psoriatik lezyonlarla, ileri dönem lezyonlardaki LCN2 ekspresyonları farklılıklar gösterebilir. Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda epidermal hiperplazinin belirgin olduğu plak lezyonlu biyopsi örneklerinin epidermis yüzey tabakasında LCN2 ekspresyonunu saptadık. Psoriasisde epitel diferansiyasyonundaki bozulmaya bağlı olarak bu proteinin eksprese edildiği düşünülmektedir (5).

Çalışmalarda psoriatik deri biyopsilerinin sağlam kısımlarında kıl follikülü infundubulumunda LCN2 ekspresyonunda artma saptanmıştır (4). Bu ekspresyonun kıl follikülüne mikroorganizmaların girişini engellediği ya da follikül keratinizasyonundaki fizyolojik rolüne bağlı olduğu düşünülmektedir (5,9). Çalışmamızda, iyi gelişmiş psoriatik lezyonlu olan ve kıl follikülü izlenen hastalarda ve kontrol grubunun yarısında yüzeye yakın kıl follikülü iç kılıfında LCN2 ekspresyonu görülmüştür. Psoriasisli olguların bakteriyel viral ve fungal enfeksiyonlara dirençli olduğu bilindiğine göre (13), psoriatik plak lezyonlarında üst epidermal ve kıl follikülündeki LCN2 ekspresyonu enfeksiyonlara karşı koruyucu etkide de yapabilir. LCN2 geniş spektrumlu bir antimikrobiyal özelliğine sahiptir ve enfeksiyona karşı derinin korunmasına katılabilir (9).

## Sonuç

Kontrol grubundaki deri biyopsilerinin epidermisinde LCN2 reseptörlerinin immünohistokimyasal ekspresyonu görülmezken, plak lezyonları olan hastalarda yüzeyel epidermal tabakada LCN2 immünekspreyonu saptanmıştır. Bu LCN2'nin psoriasis patogenezindeki önemine işaret edebilir. Daha erken psoriatik lezyonlara ait biyopsi örneklerinde bu protein ekspresyonu görülmemiştir. Bu durumda LCN2 bütün psoriatik lezyonlarda değil hastalığın oturmuş lezyonlarında eksprese edilen bir proteindir. Epidermis matürasyonunun bozulduğu alandan itibaren bu protein ekspresyonunu arttığını söyleyebiliriz. Dolayısıyla, LCN2 hastalık etyopatogenezinin ileri dönemlerinde etkin olabilir.

## Kaynaklar

1. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159:342-50.
2. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Zaba LC, et al. Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis. *J Immunol* 2008;181:7420-7.
3. Johnston A, Fritz Y, Dawes SM, Diaconu D, et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasisform skin inflammation. *J Immunol* 2013;190:2252-62.
4. Lee JH, Kye KC, Seo EY, Lee K, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Korean Med Sci* 2008;23:302-6.
5. Seo SJ, Ahn JY, Hong CK, Seo EY, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in skin epidermis. *J Invest Dermatol* 2006;126:510-2.
6. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:31-44.
7. Kamata M, Tada Y, Tatsuta A, Kawashima T, et al. Serum lipocalin-2 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:296-9.
8. Romani J, Caixas A, Ceperuelo-Mallafre V, Carrascosa JM, et al. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 2013;305:105-12.
9. Mallbris L, O'Brien KP, Hulthen A, Sandstedt B, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin. *Exp Dermatol* 2002;11:584-91.
10. Hsien-Yi Chiu, Yu-Pin Cheng, Tsen-Fang Tsai. T helper type 17 in psoriasis: From basic immunology to clinical practice. *Dermatologica Sinica* 2012;30:136-41.
11. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, et al. *Lever's histopathology of the skin LEVER'S Histopathology of the Skin*. 10. edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p.174-81.
12. Mannelqvist M, Stefansson IM, Wik E, Kusonmano K, et al. Lipocalin 2 expression is associated with aggressive features of endometrial cancer. *BMC Cancer* 2012;6;12:169.
13. Li C, Chan YR. Lipocalin 2 regulation and its complex role in inflammation and cancer. *Cytokine* 2011;56:435-41.
14. de Jongh GJ, Zeeuwen PL, Kucharekova M, Pfundt R, et al. High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005;125:1163-73.
15. Syrjänen S, Naud P, Sarian L, Derchain S, et al. Up-regulation of lipocalin 2 is associated with high-risk human papillomavirus and grade of cervical lesion at baseline but does not predict outcomes of infections or incident cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;134:50-9.