

# Plak Tipi Psoriasisde Topikal Propiltiourasil Kullanımı: Prospektif, Çift Kör-Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

Semra Çıkman Toker\*, Hayriye Sarıcaoğlu\*, Şaduman Balaban Adım\*\*, Emel Bülbül Başkan\*, Serap Köran Karadoğan\*, Şükran Tunalı\*

\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

## Özet

Propiltiourasil, tiroid hormon sentezini azaltmasının yanısıra immun düzenleyici ve serbest radikal toplayıcı ajan olarak etki etmektedir. Daha önce bazı çalışmalarda oral olarak uygulanan propiltiourasil'in psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada propiltiourasil'i topikal olarak kullanarak psoriasis tedavisindeki etkinliğini incelemeyi amaçladık. Plak tipi psoriasis tanısı konulan toplam 16 hastanın farklı plaklarına 8 hafta boyunca %5'lik topikal propiltiourasil (PTU) ve plasebo uygulandı. Çift kör plasebo kontrollü olarak yapılan çalışmada tedaviye yanıt; klinik skor, histopatolojik skor ve epidermal kalınlık ölçülerek değerlendirildi. PTU ve plasebo uygulanan plaklarda tedavi sonrasında klinik skordaki azalma anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). PTU uygulanan psoriatik plaklarda tedavi öncesi epidermal kalınlık  $0.57\pm 0.1$  mm iken, tedavi sonrasında  $0.46\pm 0.19$  mm saptandı ( $p:0.048$ ). Ayrıca PTU uygulanan plaklarda tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik olarak anlamlı fark gözlemedik ( $p:0.091$ ). Konvansiyonel tedavilerde yer alan topikal kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle, steroid dışı tedavi arayışları içinde topikal propiltiourasil de yer alabilir. Ancak bizim hasta grubumuzda propiltiourasil'in plasebo ile karşılaştırılmasında bu fark çok belirgin olmadığından, bu hipotez daha geniş hasta serileri ile desteklenmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, propiltiourasil

Toker SÇ, Sarıcaoğlu H, Adım ŞB, Başkan EB, Karadoğan SK, Tunalı Ş. Plak tipi psoriasisde topikal propiltiourasil kullanımı: prospektif, çift kör-plasebo kontrollü bir çalışma. TÜRKDERM 2005; 39: 255-259.

## Summary

**Background and Design:** Propylthiouracil (PTU) decreases the synthesis of thyroid hormone as well as having immune modulatory and free radical scavenging effects. Oral PTU has been shown to be effective for the treatment of plaque psoriasis in several studies. This study was performed to determine the efficacy of topical PTU in psoriasis.

**Materials and Methods:** Different plaques of 16 patients with plaque psoriasis were treated with 5% topical PTU and placebo, three times daily for 8 weeks in a setting of a double-blind and placebo controlled study. Response to therapy was evaluated by using clinical score, histopathologic score and epidermal thickness.

**Results:** The clinical scores of both PTU and placebo plaques decreased significantly after the treatment ( $p<0.001$ ). The epidermal thickness of the psoriatic PTU plaques before and after treatment were  $0.57\pm 0.1$  mm and  $0.46\pm 0.19$  mm, respectively. Furthermore, no significant difference was observed between the pre- and post-treatment histopathological findings of plaques treated with PTU.

**Conclusion:** Topical PTU may be viable steroid-sparing agent, since topical corticosteroid as a conventional agent, have many side effects. Since we didn't observe a significant difference between the plaques treated with PTU and placebo in our group, we concluded that further studies with larger series should be performed to confirm this hypothesis.

**Key Words:** Psoriasis, propylthiouracil

Toker SÇ, Sarıcaoğlu H, Adım ŞB, Başkan EB, Karadoğan SK, Tunalı Ş. The effects of topical propylthiouracil in plaque type psoriasis: A prospective, double-blind, placebo-controlled study. TÜRKDERM 2005; 39: 255-259.

Psoriasis çeşitli tetikleyici faktörlerin rol oynadığı; keskin sınırlı, eritemli papül veya plaklar üzerinde sedefi beyaz skuamlarla karakterize; kronik, tekrarlayıcı, hiperproliferatif bir hastalıktır<sup>1-3</sup>. Kalıtsal geçiş ve psikosomatik etkenler hastalığın etyolojisinde önemli rol oynamakla birlikte, travmalar ve sistemik faktörler de (enfeksiyonlar, endokrin anomalar,

ilaçlar, alkol ve sigara) hastalığı tetikleyebilmektedir<sup>1,3</sup>. Psoriatik lezyonlarda CD4+ ve CD8+ T lenfositler dominant hücrelerdir. Psoriasis Th1 dominant bir hastalıktır. Psoriatik lezyondaki aktive T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler psoriatik lezyonun bir çok özelliğinden sorumludur<sup>1</sup>. Psoriasisde yeni tedavilerin amacı, selektif immunmodü-

**Alındığı Tarih:** 28.02.2005 **Kabul Tarihi:** 18.07-2005

**Yazışma Adresi:** Dr. Semra Çıkman Toker, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Görükle/Bursa 16059

**Not:** Bu çalışma daha önce XX. Ulusal Dermatoloji kongresinde poster olarak tebliğ edilmiştir.

latuvar tedavileri kullanarak psoriatik plak oluşumuna yol açan immun cevabı etkilemektedir<sup>4</sup>.

Antitiroid tiouralenlerin (propiltiourasil, metimazol) plak psoriasisli hastaların tedavisinde etkili oldukları daha önce bir çok çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan diğer tedavilerin aksine kümülatif toksisiteyi yoktur ve fayda/risk oranı yüksektir. Antitiroid tiouralenler, T supresor/sitotoksik hücrelerin T helper hücrelerine oranını artırmaları yanında periferik kan lenfositlerinde total T hücre popülasyonu oranında artışı tetiklerler. Ayrıca periferik kan lenfositlerinden Ig G ve Ig M üretimini azaltmak ve immunglobulin sekrete eden hücrelerin aktivitesini baskılamak şeklinde etkileri de gösterilmiştir. Bu ajanlardan karbimazol ve bunun aktif metaboliti olan metimazol, tiroid antikor düzeyi ve TSH reseptör antikorlarını azaltır ve NK hücre aktivitesini artırır. Ayrıca tiouralenler serbest radikal toplayıcısı olarak etki ederek psoriasisin karakteristik deri lezyonlarını başlatmakta çok önemli rol oynayan dermal/epidermal lenfositlerin aktivasyonunu önler. Böylece predispoze kişilerin derilerinde oksidatif olayları baskılar<sup>5,6</sup>.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma grubumuzu Ocak 2003-Temmuz 2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak kronik plak tipi psoriasis tanısı konulan 16 hasta oluşturmaktadır. Çalışmaya, PASİ alan skoru 1 ve 2 olan, en az 4 hafta sistemik tedavi ya da fototerapi, son 2 haftadır topikal tedavi almayan, gebe olmayan, tiroid fonksiyonları normal olan ya da herhangi bir tiroid hormon preparatı almayan hastalar alındı.

Her bir hastada iki ayrı rastgele seçilmiş psoriatik plağa günde 3 kez, şifrenlenmiş topikal propiltiourasil (PTU) ve plasebo uygulandı. Tedavi süresi 8 hafta olarak belirlendi.

Propiltiourasilin topikal formunu hazırlamak için, etken madde propilen glikolde çözüldü ve daha sonra vazelin ile karıştırılarak %5'lik losyon elde edildi (ORVA İlaç Laboratuvarı). Plasebo olarak vazelin kullanıldı.

Çalışma öncesi tam kan sayımı ve serum TSH düzeyi bakıldı ve bu laboratuvar parametreleri tedavi ortası ve sonunda tekrarlandı. Çalışma öncesi ve sonrasında psoriatik plaklardan biyopsi örnekleri alın-

arak epidermis kalınlığı, hipogranüloz derecesi, parakeratoz, epidermis ve yüzeysel dermiste inflamatuvar infiltrat yoğunluğu karşılaştırıldı. Bu parametrelerin herbiri skorlanarak 0: normal deri, 1: hafif, 2: orta, 3: ciddi, 4: çok ciddi olarak belirlendi. Stratum korneumdan retelere kadar olan epidermal kalınlık okülomikrometre ile ölçüldü.

İzlemde tedavinin etkinliği klinik olarak değerlendirildi. Bu amaçla tedavinin başlangıcında ve 15 gün aralıklarla klinik şiddet skorlaması yapıldı. Skorlama sistemi için psoriatik plakların eritem, kalınlık ve deskuamasyon miktarı temel alındı. Skorlama oranı 0-4 arasında belirlendi ve 0: hiç yok, 1: hafif, 2: orta, 3: belirgin, 4: çok belirgin olarak düzenlendi.

**İstatistiksel analiz:** İstatistiksel değerlendirme Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik bölümünde yapıldı. SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edildi. Kategorik veriler sıklık (n) ve sürekli değerler alan verileri ortalama  $\pm$  standart sapma ve gerektiğinde ortanca değer olarak sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrasındaki değişimleri için Wilcoxon-Sıra toplamları testi kullanıldı; kategorik değişkenler için ise Mc-Nemar test uygulandı. Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza kronik plak tipi psoriasisli olan 22 hasta ile başlandı. Bu hastalardan dördünde 5. haftada plaklarda değişiklik olmadığı için kendi istekleri ile tedavi sonlandırıldı. Diğer iki hasta 6. haftadan sonra takiplere gelmedi. 8 haftalık tedaviyi tamamlayan 16 hastadan biri hariç tedavi öncesi ve sonrası biyopsileri alındı. Tedaviyi tamamlayan 7'si kadın, 9'u erkek 16 hastanın yaşları 20-68 arasında (ortalama:  $47.1 \pm 11.3$ ), hastalık süreleri 1-40 yıl (ortalama:  $9.5 \pm 11.1$  yıl) idi.

Toplam klinik değişken skorları basit ortalama ile elde edildi. PTU uygulanan plağın tedavi sonrasında toplam klinik skor değerlerinin ( $2.8 \pm 2.0$ , ortanca 2.5), tedavi başlangıcındaki değerlerinden ( $8.4 \pm 2.7$ , ortanca 9.0) istatistiksel olarak ileri derece anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu saptandı (Wilcoxon test p:0.000). Plasebo uygulanan plaklarda tedavi sonrasındaki klinik skorlarda da istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Wilcoxon test p:0.000). Tedavi sonrasında PTU uygulanan plağa ait klinik skorlar plase-

boya göre daha düşük olmasına rağmen bu iki uygulama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Şekil 1, Tablo I).

Onbeş hastanın PTU ile tedavi öncesindeki epidermal kalınlık değerleri ( $0.57\pm 0.1$ , ortanca:0.60) tedavi sonrasındaki değerlerinden ( $0.46\pm 0.19$ , ortanca:0.52) istatistiksel olarak anlamlılığa yakın bir şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi (Wilcoxon test  $p:0.048$ ) (Tablo II). Onbeş hastanın histopatolojik skorlarını toplayarak elde ettiğimiz sonuçlarda tedavi öncesinde hastaların toplam histolojik skorları  $7.3\pm 2.2$  (ortanca :7, min:3, max:10) iken tedavi sonrasındaki ortalama toplam histolojik skorları ise  $5.2\pm 2.7$  (ortanca 6.0, min:6, max:9) idi (Şekil 2). Değerlere bakıldığında tedavi öncesine göre bir azalma saptanmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Wilcoxon test  $p:0.091$ ).

Hastaların hiçbirinde tedavi öncesi ve sonrası TSH düzeylerinde değişiklik olmadı. PTU uygulanmasına bağlı alerjik reaksiyon veya sistemik bir yan etki görülmedi.

### Tartışma

Psoriasisde patogenetik mekanizmalara yönelik çeşitli tedavi yöntemleri bulunmakla birlikte, nüksler veya tedaviye direnç sık olarak gözlenmektedir. Şiddetli vakalarda kullanılan metotreksat, siklosporin A ve retinoid gibi sistemik tedavi ajanları, yan etki ve toksisitelelerinden dolayı yakın takip gerektirir. Son hipotezlerde psoriasis etyolojisinde, psoriatik plak oluşumuna yol açan inflamatuvar yanıtı oluşturan hücrel immunité ve sitokin ekspresyonunun rol oynadığı öne sürülmektedir. Selektif immunomodülatör tedaviler, daha az toksik yan etkileriyle bu özgün immün cevabı hedeflerler. Böylece psoriasisin kontrol altına alınmasında yeni

kuşak bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadırlar<sup>4</sup>.

Antitiroid tiouralenler olan propiltiourasil (6-n-propil 2-tiourasil) ve metimazol (2-merkaptó 1-metilimidazol), tiroid hormon sentezini azaltmasının yanı sıra immunomodülatör ve serbest radikal toplayıcısı olarak da etki eder. Graves hastalığı olan hastalarda bu ilaç tiroiddeki aktive olmuş T hücrelerinin sayısında azalma, supresör T hücrelerinin sayısında ve interlekin (IL) 2 üretiminde artma sağlar. Immunomodülatör etkileri ise; supresör T hücre sayısında artış, IL 2 üretimini arttırmak, Th1 hücrelerinden INF  $\gamma$  gibi sitokinleri artırarak keratinosit proliferasyonunu engellemek, serbest radikalleri toplamak ve böylece T hücre aktivasyonu için uyarıları azaltarak psoriatik plak gelişimini önlemek, epidermal büyüme inhibitörleri üreterek (PTHrP, TGF  $\beta$ , IL1 reseptör antagonisti) epidermal büyüme ve proliferasyonu baskılamak tarzındadır<sup>5</sup>.

İlk olarak 1993 yılında Elias ve arkadaşları plak tip psoriasis hastalarında, immunomodülatör etkilerine dayanarak antitiroid tiouralenler olan propiltiourasil ve metimazol tedavisini gündeme getirmişlerdir. Propiltiourasil alan 7 hasta ve metimazol alan 8 hasta üzerinde yapılan bu çalışma sonunda klinik skorlarda tama yakın veya orta derece düzelme, histolojik skorlarda ise anlamlı düzelme saptanmıştır. Üstelik bu hastaların tiroid fonksiyon testlerinde de değişiklik gözlenmemiştir. Böylece psoriasis tedavisinde kullanılan diğer oral tedavilere kıyasla ucuz, güvenilir ve düşük toksisite gösteren bir tedavi alternatifi olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>7,8</sup>.

Bu ilaçların psoriasisdeki etki mekanizması bilinmemekte ise de bazı kanıtlar antiproliferatif ajanlar olarak etki edebileceklerini gösterir. Elias ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada PTU ile tedavi edilmiş psoriatik epidermiste



Şekil 1: A: PTU uygulanmış plak tedavi öncesi, B: PTU uygulanmış plak tedavi sonrası, C: Plasebo uygulanmış plak tedavi öncesi, D: Plasebo uygulanmış plak tedavi sonrası.

hücre proliferasyon markırı olan PCNA'da (proliferating cell nuclear antigen) anlamlı azalma tespit edilmiştir. Böylece psoriasisde hücre siklusunu bozarak etki edebileceği sonucuna varılmıştır<sup>9,10</sup>. Öte yandan propiltiourasil'in Graves'li hastalarda yüksek olan IL 12 düzeyini azaltmasından yola çıkılarak, bu ilacın psoriatik plak oluşumunda anahtar sitokin olan IL 12 düzeyi üzerine etkileri araştırılmıştır. Oral uygulanan PTU'nun plak psoriasis'li hastalarda IL12 ve IL10 üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada tedavi sonu PASİ ve histolojik skorda belirgin azalma olmakla birlikte serum IL12 ve IL 10 düzeyleri tedavi sonrasında anlamlı değişiklik göstermemiştir. Sonuç olarak bu ilaç lezyonlu bölgede bu sitokinleri etkilemesine rağmen dolaşan sitokinlerde aynı etki gösterilememiştir<sup>11</sup>. Yapılan başka bir çalışmada da Langerhans hücreleri ve monositlerin derideki varlığını gösteren bir markır olan CD1a'nın PTU uygulanmış psoriatik plaklarda azalmadığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. Köse ve ark. ise psoriasis hastalarında oral

PTU'nun T hücre aktivasyon markırı olan Adenozin deaminaz (ADA) aktivitesine etkilerini araştırmışlar; deri ve plazmada yüksek olan ADA aktivitesinin tedavi sonunda azaldığını, düşük olan eritrosit ADA aktivitesinin ise yükseldiğini göstermişlerdir. Epidermal ADA aktivitesinin azalması PTU tedavisinin keratinositlerde antiproliferatif etkisini de açıklayabilir. Buna ilaveten PTU tedavisinden sonra artmış eritrosit ADA aktivitesi ile de PTU'nun antioksidan özelliği desteklenmiştir. Böylece PTU tedavisine cevabı değerlendirilmede plazma ve eritrosit ADA düzeylerinin takibinin anlamlı olabileceği sonucuna varılmıştır<sup>13</sup>.

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM) psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Oral PTU tedavisinin oksidan/antioksidan sistem üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, tedaviden sonra plazma, eritrosit ve doku MDA düzeylerinde anlamlı azalma yanında, eritrosit ve doku SOD ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde de artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların ışığında PTU tedavisinde antioksidan etkinin, ROS üretimini engellemek ve bu radikalleri toplamak suretiyle gösterdiği söylenebilir<sup>14</sup>. Böylece; psoriatik plak gelişimi, T hücrelerini aktive eden uya-

**Tablo I: PTU ve plasebo ile tedavinin klinik skorlar üzerindeki etkileri†.**

	PTU	Plasebo	p değeri
Tedavi öncesi*	8.4±2.7 9.0 (3-11)	8.4±2.7 9.0 (3-11)	
Tedavi sonrası	2.8±2.0 2.5 (0-6)	3.6±1.8 4.0 (0-6)	<b>0.053</b>
<b>p değeri</b>	<b>p:0.000</b>	<b>p:0.000</b>	

† sırasıyla; ort ± standart sapma, ortanca, min-max

\*Tedavi öncesi tek bir ölçüm skoru vardı

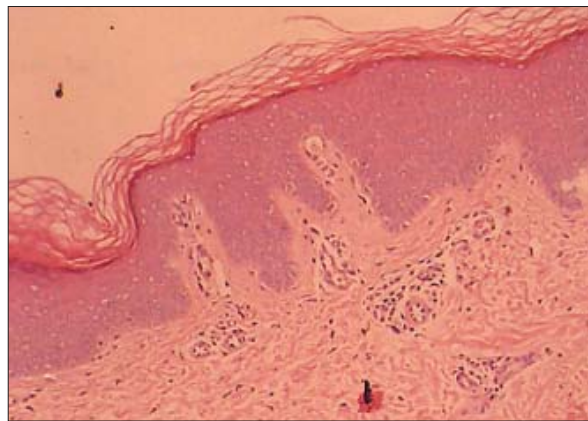
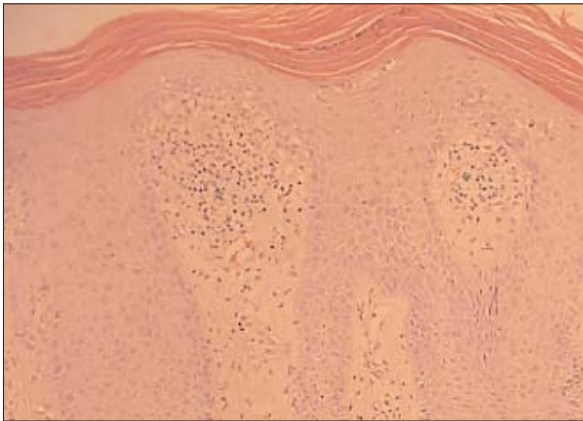
†p-Wilcoxon test

**Tablo II: PTU uygulanmış plakta tedavi öncesi ve sonrası epidermal kalınlık†.**

Tedavi öncesi kalınlık (mm)	Tedavi sonrası kalınlık (mm)	p* değeri
0.57±0.10 0.60 (0.41-0.78)	0.46±0.19 0.52 (0.20-0.80)	p:0.048

† sırasıyla; ort ± standart sapma, ortanca, min-max

\*p-Wilcoxon test



**Resim 2: PTU uygulanmış plakta tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) histolojik karşılaştırma (HEx200).**



ranların antitiroid tiyuralenler tarafından ortadan kaldırılmasıyla engellenmiş olur<sup>6</sup>.

Literatürde kronik plak tipi psoriasisde oral PTU kullanımına ilişkin çalışmalar yer aldığı halde topikal uygulamaya ait yalnız bir çalışma bulunmaktadır. Elias ve ark, kronik plak tipi psoriasisli 9 hastaya, çift kör plasebo kontrollü olarak, sekiz haftalık %5'lik topikal PTU uygulamaları sonucunda, PTU uygulanan plakta belirgin bir düzelme gözlemişlerdir. Ancak bu çalışmada PTU uygulanan psoriatik plakların yaygınlığı ve uygulanan miktar belirtilmemiştir. Plasebo ile tedavi edilmiş plaklarda da 4. haftada tedavi öncesine göre anlamlı bir düzelme olurken tedavi sonunda bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir<sup>6</sup>. Bizim çalışmamızda da PTU uygulanan plaklarda tedavi öncesi ve sonrası eritem, infiltrasyon ve deskuamasyondaki azalma anlamlı olmakla birlikte ( $p<0.001$ ), plasebo uygulanan plakta da düzelme gözlemlendi. Tedavi sonunda plasebo ve PTU uygulanan plaklar arasında ise klinik skorlar açısından istatistiksel bir fark görülmedi ( $p>0.05$ ). Her iki çalışmada da plaseboya ait plaklarda düzelme olması plasebonun nemlendirici etkisine bağlı olabilir. Yine Elias ve ark.nın çalışmasında PTU ile tedavi öncesi epidermal kalınlık  $0.53 \pm 0.06$  mm iken; tedavi sonrasında  $0.44 \pm 0.04$  mm bulunmuştur ( $p<0.02$ ). Bizim çalışmamızda da buna benzer şekilde tedavi öncesi epidermal kalınlık  $0.57 \pm 0.1$  mm iken, tedavi sonrasında  $0.46 \pm 0.19$  mm saptandı ( $p:0.048$ ). Ayrıca PTU uygulanan psoriatik plaklarda tedavi öncesi ve sonrası histopatolojik olarak da anlamlı fark gözlemedik ( $p:0.091$ ).

Topikal propiltiourasilin etkisinin lokal mi yoksa sistemik emilim aracılığıyla mı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda, sadece tek bir plağa uygulanan günlük PTU miktarı yaklaşık olarak günlük oral alınan bir tablete (50 mg) denk gelmektedir. Sistemik PTU ile yapılan çalışmalarda ise oral 300 mg/gün verilmiştir. Bu nedenle ve ayrıca bazı hastalarda kontrol amacıyla ilaç uygulanmayan plaklarda da herhangi bir değişiklik gözlenmediğinden dolayı bizi sistemik emilime bağlı bir etki olasılığından uzaklaştırmıştır.

Çalışmamız ve literatür verileri ışığında plak psoriasisli hastalarda propiltiourasil tedavisinin olumlu klinik düzelmeye neden olması, tedavi maliyetinin düşük olması, güvenilirliği ve düşük toksisite göstermesi nedeniyle denemeye değer bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna vardık. Her ne kadar plasebo ile arasında anlamlı fark olmasa da yan etki olmaksızın kullanılabilme-

si en azından topikal steroidler ile uzun süre tedavi edilen vakalarda dönüşümlü tedavi olarak kullanabileceğimizi düşündürmüştür. Bununla birlikte propiltiourasil'in psoriasisdeki etki mekanizmasını anlamaya yönelik çalışmalar ile bu ilacın psoriasis tedavisindeki yeri daha iyi anlaşılabilir.

### Teşekkür

*Propiltiourasil hammaddesini temin eden Feridun Frik İlaç Sanayiine ve propiltiourasilin topikal olarak hazırlayan ORVA İlaç firmasına teşekkür ederiz.*

### Kaynaklar

1. Van de Kerkhof P CM: Psoriasis. Dermatology. Ed. Bologna Jorizzo Rapini. Spain, Mosby, 125-51.
2. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Dermatology in General Medicine. Ed. Fredberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. 6th edition. New York, Mc Graw Hill, 407-36.
3. Aydemir EH: Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 315-32.
4. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS: Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies: U.S. experiences. Br J Dermatol 2004;151:3-15.
5. Elias AN: Anti-thyroid thioureylenes in the treatment of psoriasis. Medical hypotheses 2004; 62: 431-37
6. Elias AN, Dangaran K, Barr RJ, Rohan MK, Goodman MM: A controlled trial of propylthiouracil in the treatment of patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 455-8.
7. Elias AN, Goodman MM, Liem WH, Barr RJ: Propylthiouracil in psoriasis: results of an open trial. J Am Acad Dermatol 1993; 29(1): 78-81.
8. Elias AN, Goodman MM, Rohan MK, Alpern K, Barr RJ: Methimazole in psoriasis: results of an open trial. Dermatology 1993;187(1):26-9.
9. Elias AN, Nanda VS, Pandian R: Serum TNF- $\alpha$  in psoriasis after treatment with propylthiouracil, an anti-thyroid thioureylene. BMC Dermatology 2004; 4:4.
10. Elias AN, Barr RJ, Rohan MK, Dangaran K: Effect of orally administered antithyroid thioureylenes on PCNA and P53 expression in psoriatic lesions. Int J Dermatol 1995; 34(4):280-3.
11. Elias AN, Nanda VS, Barr RJ: Effect of PTU on IL-12 and IL-10 in psoriasis. J Drugs Dermatol 2003;2(6):645-8.
12. Elias AN, Nanda VS, Barr RJ: CD1a expression in psoriatic skin following treatment with propylthiouracil antithyroid thioureylene. BMC Dermatology 2003;3:3.
13. Köse K, Utaş S, Yazıcı C, Akdaş A, Keleştimur F: Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and thyroid function in patients with psoriasis. Br J Dermatol 2001;144:1121-26.
14. Utaş S, Köse K, Yazıcı C, Akdaş A, Keleştimur F: Antioxidant activity of propylthiouracil in patients with psoriasis. Clinical Biochemistry 2002;35:241-46.