

İlaçla Uyarılan Psoriasis

Emel Fetil*, Turna İlknur*, Bahar Birgin*, Şebnem Özkan*
Ali Tahsin Güneş*, Barış Öztürk**, Esra Ünsay**, Doğuş Ağdanlı**

* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem II Aktif Eğitim Öğrencileri

Özet

Psoriyaziste klinik bulguların gelişiminde çeşitli etmenlerin rolleri bulunmaktadır. Bu etmenlerin arasında ilaçların da önemli bir yeri vardır.

Bu çalışmada, kaynaklarda konu ile ilgili çalışmalar incelenerek psoriyazisi uyardığı bildirilen ilaçların taramasının yapılması yanında, kliniğimizde yatarak sağaltım gören 156 psoriyazis olgusunun klinik aktivasyon öncesinde kullandıkları ve sağaltım sırasında aldıkları ilaçların da dökümü yapılmıştır.

Bu olgulardan 74'ünde (%47.43) psoriyazisi uyardığı bildirilen ilaçların, 41'inde (%26.28) psoriyazisi uyardığı bildirilenlerin dışında ilaçların kullanıldığı, 41'inde (%26.28) ise hiçbir ilacın kullanılmadığı belirlenmiştir. Kaynak bilgileri ışığında psoriyazisi uyarıcı ilaçların etkileri tartışılmış ve psoriyazis olgularında dermatozu uyardığı bildirilen ilaç kullanımından kaçınılmasının önemi vurgulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Psoriyazis, ilaç

Fetil E, İlknur T, Birgin B, Özkan Ş, Güneş AT, Öztürk B, Ünsay E, Ağdanlı D. İlaçla uyarılan psoriasis. TÜRKDERM 2002; 36: 105-109.

Summary

Background and design: Various provoking factors have been affecting the clinical course of psoriasis and drugs have an important role among these factors.

Materials and methods: A list of drugs were arranged which have been known to provoke psoriasis. Then, drugs that had been taken by 156 psoriasis patients who were hospitalized in our clinic were determined.

Results: Among those patients, 47.43% (74 patients) used drugs that have been indicated as provoking psoriasis, 26.28% (41 patients) used drugs that have not been indicated as provoking psoriasis and 26.28% (41 patients) did not take any drug.

Conclusion: The importance of not using provoking drugs in psoriasis patients has been emphasized.

Key words: Psoriasis, drug

Fetil E, İlknur T, Birgin B, Özkan Ş, Güneş AT, Öztürk B, Ünsay E, Ağdanlı D. Drug induced psoriasis. TÜRKDERM 2002; 36: 105-109.

Psoriyazise predispozisyonun genetik bir zemin olup bu zemin latent psoriyazis olarak adlandırılmaktadır. Genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde manifest psoriyazis oluşumu ise çeşitli tetikleyici etmenlere bağlıdır^{1,2}. Psoriyazisin çevresel etmenlerle tetiklenen bir sayrılık olduğu gözönüne alındığında, çok çeşitli iç ve dış uyaranların psoriyazisin latent dönemden manifest döneme geçişini tetikleyebildiği görülür¹. Bu uyarıcı etmenler arasında ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır ve çok sayıda ilacın psoriyazisi uyardığı bildirilmiştir²⁻⁴.

Konu ile ilgili çalışmaların incelenmesi ile derlenen psoriyazisi uyardığı bildirilen ilaçların tamamı Tablo 1'de³⁻⁵¹ sunulmaktadır. Bu yayında kullanılan "psoriyazisin ilaçla uyarılması"

kavramı içine, hem remisyondaki psoriyazis olgularında hem de henüz psoriyazis bulguları sergilememiş bireylerde döküleri (lezyonları) başlatan, ayrıca mevcut psoriyazis dökülerini alevlendiren ya da sağaltıma direnci arttıran tüm ilaç uyarıları dahil edilmiştir. Kliniğimizde yatarak sağaltım gören psoriyazis olgularının sayrılık aktivasyonu öncesinde kullandıkları ve sağaltım sırasında aldıkları tüm ilaçların dökümü yapılarak, almış oldukları ilaçlar psoriyazisi uyardığı bildirilen ilaçlarla karşılaştırılıp değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda 1991-2000 yılları arasında klinikte yatarak izlenen 156 olgu

Alındığı Tarih: 27.11.2001 - **Kabul Tarih:** 14.05.2002

Yazışma Adresi: Doç Dr. Emel Fetil, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 35340 İnciraltı/İzmir

Tablo I: Psoriyazisi uyardığı bildirilen ilaçlar

Lityum⁵⁻⁸

Beta adrenerjik reseptör blokerleri

Propranolol⁹⁻¹¹Praktolol^{9,12}Oksprenolol¹³Pindolol^{4,12}Atenolol^{14,15}Metoprolol^{9,12}Alprenolol^{4,12}Setamolol¹⁶Nadolol⁹Sotalol¹⁷Penbutolol¹⁸Asebutolol¹⁸Betaksolol¹⁸Bisoprolol¹⁸Karteolol¹⁸Timolol¹⁸

Alfa ve beta adrenerjik bloker

Labetolol¹⁸

Steroid dışı antiinflamatuvarlar

İndometasin²⁰Fenilbutazon²¹Oksifenbutazon²¹Meklofenamat^{4,22}İbuprofen²²Diklofenak¹⁸Asetilsalisilik asid⁴Ketoprofen¹⁸Mesalamin¹⁸Salisilat ve kodein²³

Antimalaryaller

Klorokin^{4,24}Hidroksiklorokin²⁵Kinidin²⁵Kinakrin²⁵Primakin¹⁸

Penisilin grubu

Penisilin³Ampisilin²³Amoksisilin²³Tetrasiklin²⁶

Sulfonamid

Sulfapiridin²³Sulfasalazin²⁷Kotrimoksazol¹⁸Foskarnet¹⁸Trazodon²⁸Fluoksetin^{29,30}Klomipramin¹⁸Risperidon¹⁸Karbamazepin¹⁸Valproik asit¹⁸Stazepin³Takrin¹⁸

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Kaptopril^{31,32}Enalapril¹⁸Lisinopril³¹Klonidin⁴Klortalidon³²Asetazolamid³³Dipiridamol¹⁸Digoksin⁴Amiodaron⁴Flekainid¹⁸

Kalsiyum antagonistleri

Diltiazem³⁴Nifedipin³⁴Verapamil³⁴Dihidropiridin³

Altın

Auranofin¹⁸Aurotioglukoz¹⁸Sodyum altın tiomalat^{35,36}Civa³Potasyum iodid³Gemfibrozil³⁷Glibenklamid³⁸Glipizid¹⁸Levamisol¹⁸Nistatin¹¹Terbinafin³⁹Omeprazol¹⁸Simetidin¹⁸Ranitidin³Terfenadin⁴⁰Mebhidrolin⁴¹

Nonkortikoid hormonlar

Testesteron⁴²Progesteron⁴²Büyüme hormonu⁴³Kortikosteroidler⁴Klorambusil¹⁸Alfa interferon^{44,45}Beta interferon⁴⁶Gama interferon⁴³İnterleukin^{2,18}İyod⁴Arsenik¹⁸Penisilamin¹⁸Prokain²³Morfin²³Botulinum A toksin⁴⁷Granulosit makrofaj koloni stimulan faktör⁴⁸⁻⁵⁰Siklosporin¹⁸Etreinat⁴İsotretinoin³⁷Fumarik asid ester⁵¹Antralin⁴Katran⁴Vitamin D analogları³UV⁴PUVA⁴Görünür ışık³Fotodinamik terapi³

çalışma kapsamına dahil edilmiştir. Olguların 87'si kadın ve 69'u erkek olup, yaşlarının 17-83 arasında değiştiği ve yaş ortalamasının 41.98 olduğu belirlenmiştir.

İnceleme kapsamına alınan olguların tümünde psoriasis tanısı histopatolojik inceleme yapılarak doğrulanmıştır. Olguların sayırlığının aktivasyonu öncesinde kullandıkları ve sağaltım sırasında aldıkları tüm ilaçların dökümü yapılarak kaynaklarda bildirilen "psoriasis uyardığı bildirilen ilaçlar" listesi³⁻⁵¹ ile karşılaştırma yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen olgular arasında 119 (%76.28) psoriasis vulgaris, 11 (%7.05) eritrodermik psoriasis, 9 (%5.76) generalize pustular psoriasis, 8 (%5.12) palmoplantar psoriasis, 5 (%3.20) artropatik psoriasis, 3 (%1.92) püstüler palmoplantar psoriasis, 1 (%0.64) intertriginöz psoriasis saptanmıştır. Bu olgulardan 76'sında psoriasis alevlenme, 54'ünde tekrarlayan psoriasis saptanırken, 26 olguda psoriasis ilk olarak geliştiği izlenmiştir.

Tüm olgular arasında "psoriasis uyardığı bilinen ilaçlar"ı kullanan 74 (%47.43), liste dışında kalan ilaçları kullanan 41 (%26.28), ve herhangi bir ilacı kullanmayan 41 (%26.28) olgu belirlenmiştir. "Psoriasis uyardığı bildirilen ilaçlar"ı kullanan 74 olgunun 12'sinde psoriasis ilk olarak geliştiği, 21'inde tekrarlayan psoriasis atağı olduğu, 41'inde ise sayırlık sırasında alevlenme olduğu belirlenmiştir.

"Psoriasis uyardığı bilinen ilaçlar"ı kullanan olgulardan 40'ı (%54.05) steroid dışı antiinflamatuvar, 19'u (%25.67) sistemik kortikosteroid, 14'ü (%18.91) penisilin grubu, 6'sı (%8.10) angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, 6'sı (%8.10) klortalidon, 4'ü (%5.40) terfenadin, 4'ü (%5.40) mebhidrolin, 3'ü (%4.05) kalsiyum antagonist, 3'ü (%4.05) progesteron, 3'ü (%4.05) digoksin, 2'si (%2.70) beta adrenerjik bloker, 2'si (%2.70) klomipramin, 2'si (%2.70) sulfonamid grubu, 1'i (%1.35) omeprazol, 1'i (%1.35) tetrasiklin, 1'i (%1.35) terbinafin kullanmıştır.

Tartışma

İlaçlar psoriasis farklı şekillerde uyarabilmektedir. Remisyonunda olan psoriasisli olgularda manifest dökü oluşumuna yol açabilecekleri gibi, önceden manifest psoriasis saptanmamış kişilerde de psoriasis dökülerini başlatabilirler. Ayrıca mevcut psoriasis dökülerini alevlendirip, sağaltıma dirence neden olabilirler⁴. Psoriasis uyardığı bilinen ilaçlar arasında başlıca lit-

yum, beta adrenerjik reseptör blokerleri, antimalaryal ilaçlar, steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, tetrasiklinler ve interferonlar sayılabilmekle beraber her geçen gün listeye yenileri eklenmekte, psoriasis uyardığı bildirilen ilaçlar listesi zamanla genişlemekte ve ilaçlar uyarıcı etmenler arasında önemli bir yer edinmektedir^{3,4}. Olgularımızda da uyarıcı ilaç kullananlar %47.43 gibi küçümsenemeyecek bir oran oluşturmaktadır.

Psoriasisteki ilaç reaksiyonlarının biyokimyasal mekanizmasının temelinde genellikle siklik adenosin monofosfat (cAMP), lökotrien ve prostoglandin sentez değişiklikleri ile nötrofil kemotaksisi yanında bozulmuş limfokin salınımını da içeren immunolojik mekanizmalar ve hipersensitivite reaksiyonları bulunmaktadır⁴.

Lityum tedavisi ile psoriasis uyarılması ilk olarak Carter tarafından bildirilmiştir. Carter hastalarında lityum başlanması veya kesilmesi ile psoriasis alevlenmesi ve gerilemesi arasında paralellik olduğunu göstermiştir⁴. Kondo ve Hozumi tutulmamış deriye lityum klorid eklenmesi ile parakeratoz geliştiğini, Hanada ve arkadaşları tutulmamış deri grefti uygulanan farelere lityum eklenmesi ile parakeratoz ve hiperkeratoz geliştiğini saptamışlardır⁵. Lityumun psoriasis uyarıcı etki mekanizmasının başında cAMP'nin aracılık ettiği yollar üzerindeki etkisinin geldiği ve lityumun epidermal cAMP birikimini engellediği bildirilmektedir^{4,5,7}. Ayrıca lityum nötrofillerin deriye göçünü arttırmaktadır. Nötrofillerin mobilitesi ve fagositik aktivitelerindeki artışın cAMP azalması ile de bağlantılı olabileceği belirtilmektedir. Immunolojik etkileri arasında mitogenlere artmış limfosit cevabı ile limfokin üretiminde değişiklikler sayılmaktadır^{4,5}. Psoriasis uyarılmasına neden oldukları bildirilen diğer bir grup ilaç antimalaryallerdir^{4,24}. Bir çalışmada kinakrin, klorokin ve hidroksiklorokin uygulanan 6 olguda psoriasis alevlenme gözlenmiştir⁴. Bir antimalaryal ilaç olan klorokin psoriasis uyarılmasını hücrel immun sistem üzerine etkiyle oluşturduğu belirtilmiştir²⁴. Fakat antimalaryal sağaltım ile psoriasis uyarılma insidansının düşük olduğu, pek çok olguda psoriasis uyarımına neden olmadığı, hatta bu ilacı almasına rağmen psoriasisleri düzelen olgular bulunduğu da bildirilmektedir. Özellikle endemik bölgelere giden psoriasis olgularının profilaktik antimalaryal sağaltım almaları açısından bu konu önem taşımaktadır ve bu hastalarda antimalaryal sağaltım almanın kesin olarak kontrendike olmadığı bildirilmektedir⁴. Olgularımızın hiçbirinde lityum veya antimalaryal kullanımı belirlenmemiş, bu durumun lityum ve antimalaryal ajanların toplumda kullanım sıklığındaki azlığına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çeşitli beta1 ve beta2 adrenerjik reseptör blokerlerin psoriyazisin uyarılmasında rol oynadığı bildirilmiştir^{3,4,9,11,15,19}. Ridley praktolol ile sağaltım sonrası psoriyaziste alevlenme, kesilmesi ile gerileme izlenen bir çok olgu tanımlamıştır⁹. Jensen ve arkadaşları propranolol kullanımı ile uyarılan psoriyazis dökülerinin ilacın kesilmesi ile gerilediğini, tekrar verilmesi ile yeniden başladığını bildirmişlerdir¹⁰. Deneysel bir çalışmada, kobaylarda topikal propranolol uygulanımı ile histolojik olarak parakeratoz ve hiperkeratozun eşlik ettiği psoriyazis benzeri erupsiyon izlenmiştir⁴. Beta blokerlerin cAMP seviyesini azaltmaları, epidermal proliferasyonda ve nötrofillerin mobilitesinde artışa neden olmaktadır^{9,12}. Ayrıca nötrofillerde güçlü bir lökotaktik ajan olan lökotrien B4 seviyesini arttırabilmektedirler¹⁰. Beta adrenerjik blokerler T limfosit membran üzerindeki direkt etkiyle immunolojik mediatör aktivasyonuna neden olabilmektedirler⁴.

Psoriyaziform ilaç erupsiyonları ile gerçek psoriyazis uyarımı olan olguların ayırımı da önem taşımaktadır. Sıklıkla da beta adrenerjik reseptör blokerleriyle psoriyaziform ilaç erupsiyonlarından bahsedilmektedir^{11,14,16,17}. Bu tip erupsiyonların sıklıkla daha az eritemli ve skuamli olduğu, ilacın kesilmesi ile gerilediği, yeniden ilacın verilmesi ile de tekrarladığı, psoriyazise ait tırnak bulguları ve aile anamnezi gibi bulguların olmadığı bildirilmiştir^{11,14,17}. Ayrıca olguların çoğunda da perivaskular alan dışına taşan dermal miks hücre infiltrasyonu gözlenmekte, epidermis korunabilmektedir¹⁷. Yapılan bir çalışmada lityum alan olguların % 90'ında histopatolojik olarak psoriyazis tanısı doğrulanırken, beta adrenerjik reseptör blokeri alan olguların ancak % 2'sinde histopatolojik olarak psoriyazis tanısının doğrulandığı bildirilmiştir⁴. Dolayısıyla ilaçla uyarılan gerçek psoriyazis olgularının histopatolojik olarak da tanısının doğrulanması önem taşımaktadır ve bizim olgularımızın tümünde histopatolojik verifikasyon yapılmıştır.

Steroid dışı antienflamatuarlar toplumda geniş kullanım alanı bulan ve psoriyatik artropati olgularında da kullanılabilen ve bu nedenle özel önem kazanan ilaçlardır. Steroid dışı antienflamatuar ilaçlarla uyarılan psoriyazis olguları arasında sıklıkla generalize püstüler psoriyazise rastlanmaktadır^{4,21}. Fakat steroid dışı antienflamatuar kullanımı ile psoriyaziste alevlenme görülmeyen, hatta düzelen olguların bulunduğu da bildirilmiştir^{4,20}. Bir çalışmada indometazin krem sağaltımı alan 20 psoriyazis olgusunun 14'ünde kötüleşme, 5'inde düzelle izlenirken 1'inde değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca meklofenamat kullanımı ile üç kez psoriyazis alevlenmesi izlenen bir olgu bildirilmiştir. Steroid dışı antienflamatuar ilaçlar gibi siklooksigenaz yolu inhibitörleri, arasıdonik asit metabolizmasının 5-lipo-oksigenaz yoluna sevk edilmesi ile lökotrienlerde yüksel-

meye neden olarak psoriyazis uyarılmasına neden olmaktadır⁴. Psoriyaziste azalmış olan adenil siklaz aktivitesinin ve cAMP seviyesinin, prostaglandin E2 tarafından stimüle edilebileceği gösterilmiştir^{21,22}. cAMP düzeyinin azalmasının psoriyazisteki anormal epidermal aktivitede önemli olduğu, cAMP'nin hücresel proliferasyon ve matürasyon üzerinde önemli rolleri olduğu bildirilmektedir²¹. Prostaglandinlerin immunregulatuvar etkileri vardır ve azalması immun aktiviteyi stimüle etmektedir²⁰. Steroid dışı antienflamatuar ilaçlarla prostaglandin seviyesinde azalma olurken, kemotaktik aktivitesi olan ve keratinosit proliferasyonunu stimüle eden 12-hidroksieikosotetraenoik asid ve lökotrien B4 artmaktadır^{20,22}. Olgularımızda %54.05 gibi yüksek oranda steroid dışı antienflamatuar ilaç kullanımı belirlenmiş, bu derece yüksek bir oranın bu ilaçların toplumda değişik nedenlerle yüksek oranda kullanılıyor olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kaynaklarda penisilin ve sulfonamid grubu antibiyotiklerin ve tetrasiklinlerin psoriyazis uyarımına neden oldukları da bildirilmiştir³. Antibiyotik sağaltımı ile uyarılan psoriyazis olgularında alevlenmenin ilaca mı bağlı olduğu, yoksa birlikte saptanan fokal infeksiyondan mı kaynaklandığı açık bir şekilde belirlenemeyebilmektedir²⁶. Bu görüş ayrıca ilaçla uyarılmanın zor belirlenebileceğini de ortaya koymaktadır. Tabii ki ilacın kesilmesi ile dökülerin düzelmesi, yeniden verilmesi ile dökülerde tekrar alevlenme gözlenmesi ilacın uyarıcı etkisinin belirlemede en önemli kriterlerden biri sayılmalıdır^{38,47}.

Psoriyazis sağaltımında kullanılan bazı ilaçlar da Köbner fenomeni ile sonuçlanan irritasyon, fototoksite veya hipersensitivite reaksiyonu ile alevlenmelere neden olabilmektedirler. Bu antipsoriyatik sağaltımlar arasında antralin, katran, etretinat, sulfasalazin, vitamin D analogları ve ultraviyole sayılabilir^{3,4}. Ayrıca sistemik veya geniş alana topikal olarak uygulanan potent kortikosteroidlerin kesilmesinin özellikle püstüler psoriyazis olmak üzere psoriyazis alevlenmesine neden olduğu gösterilmiştir^{4,21}.

Uyarıcı etkilerinden bahsedilen ve bu konuda pek çok olgu bildirisi olan ilaçların bazı olgularda uyarıcı etkisinin saptanmadığını bildiren yayınların da mevcut olduğu görülmektedir²⁶. Aynı ilacın bir olguda uyarıcı etki gösterirken diğer bir olguda bu etkiyi göstermemesi ise psoriyazisin uyarılmasında çeşitli etmenlerin birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Psoriyazisin ilaçla uyarılması, olguların değerlendirilmesinde önem taşınmalı ve bu doğrultuda olgular sorgulanmalı, gerek remisyon gerekse alevlenme dönemlerinde psoriyazisi uyandırdığı bildirilen ilaçlardan uzak durmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK: *Dermatology*. 3. baskı. Berlin, Springer Verlag, 1991;417-437.
2. Christophers E, Sterry W: Psoriasis. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. 4. Baskı. New-York, McGraw-Hill, 1993;489-514.
3. Tsankov N, Kazandjeva J, Drenovska K: Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998;16:333-351.
4. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM: Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1007-1022.
5. Sasaki T, Saito S, Aihara M, Ohsawa J, Ikezawa Z: Exacerbation of psoriasis during lithium treatment. *J Dermatol* 1989;16:59-63.
6. Pande AC, Max P, Donnelly RF: Lithium associated with psoriasis. *J Clin Psychiatry* 1986;47:330.
7. Lin XR, Huang T, Yang CM: Histological changes induced by application of lithium carbonate to mouse ear skin. *Arc Dermatol Res* 1990;282:280-281.
8. Gupta AK, Knowles SR, Gupta MA, Jaunkalns R, Shear NH: Lithium therapy associated with hidradenitis suppurativa: case report and a review of dermatologic side effects of lithium. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:382-386.
9. Gold MH, Holy AK, Roenigk HH: Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:837-841.
10. Hu C, Miller C, Peppercorn R, Farber EM: Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. *Arch Dermatol* 1985;121:1326-1327.
11. Halevy S, Livni E. Psoriasis and psoriasiform eruptions associated with propranolol-the role of an immunological mechanism. *Arch Dermatol Res* 1991;283:472-473.
12. Arntzen N, Kavli G, Volden G: Psoriasis provoked by b-blocking agents. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1984;65:346-348.
13. Macfarlane DG, Settas L: Acute psoriatic arthropathy precipitated by oxprenolol. *Ann Rheum Dis* 1984;43:102-104.
14. Gawkrödger DJ, Beveridge GW: Psoriasiform reaction to atenolol. *Clin Exp Dermatol* 1984;9:92-94.
15. Wakefield PE: Atenolol induced pustular psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:968-969.
16. White WB, Schulman P, McCabe EJ: Psoriasiform cutaneous eruptions induced by cetamolol hydrochloride. *Arch Dermatol* 1986;122:857-858.
17. Heng MCY, Heng MK: Beta-adrenoceptor antagonist-induced psoriasiform eruption. *Int J Dermatol* 1988;27:619-627.
18. Litt JZ, Pawlak WA: *Drug eruption reference manual*. New York, Parthenon, 1997.
19. Puig L, Goni FJ, Roque AM, Bordas FD, Moragas JM: Psoriasis induced by ophthalmic timolol preparations. *Am J Ophthalmol* 1989;108:455-456.
20. Powles AV, Griffiths CEM, Seifert MH, Fry L: Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Dermatol* 1987;117:799-800.
21. Reshad H, Hargreaves GK, Vickers CFH: Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol* 1983;108:111-113.
22. Ben-Chetrit E: Exacerbation of psoriasis by ibuprofen. *Cutis* 1986;38:45.
23. Katz M, Seidenbaum M, Weinrauch L: Penicilin-induced generalized pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:918-20.
24. Schopf RE, Ockenfels HM, Schultewolter T, Morsches B: Chloroquine stimulates the mitogen-driven lymphocyte proliferation in patients with psoriasis. *Dermatology* 1993;187:100-103.
25. Slagel GA, James WD: Plaque-induced erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:857-862.
26. Tsankov N, Botev-Zlatkov N, Lazarova AZ, Kostova M, Popova L, Toney S: Psoriasis and drugs: influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:629-632.
27. Bliddal H, Stangerup M: Psoriasis like skin reaction in a patient with rheumatoid arthritis after sulphasalazine therapy. *Clin Rheumatol* 1991;10:178-180.
28. Barth JH, Baker H: Generalized pustular psoriasis precipitated by trazodone in the treatment of depression. 1986;115:629-630.
29. Messiha FS: Fluoxetine: adverse effects and drug-drug interactions. *Clin Toxicol* 1993;31:603-630.
30. Hemlock C, Rosenthal JS, Winston A: Fluoxetine induced psoriasis. *Ann Pharmacother* 1992;26:211-212.
31. Gilleaudeau P, Vallat VP, Carter DM, Gottlieb AB: Angiotensin-converting enzyme inhibitors as possible exacerbating drugs in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:490-492.
32. Wolf R, Dorfman B, Krakowski A: Psoriasiform eruption induced by captopril and chlorthalidone. *Cutis* 1987;40:162-164.
33. Kuroda K, Kojima T, Tanabe E, Fujita M, Shinkai H: Pustular psoriasis precipitated by acetazolamide. *J Dermatol* 1995;22:784-787.
34. Kitamura K, Kanashashi M, Suga C, Saito S, Yoshida S, Ikezawa T: Cutaneous reactions induced by calcium channel blocker: high frequency of psoriasiform eruptions. *J Dermatol* 1993;20:279-286.
35. Smith DL: Exacerbation of psoriasis by chrysotherapy. *Arch Dermatol* 1991;127:268-270.
36. Kitamura K, Aihara M, Osawa J, Naito S, Ikezawa Z: Sulfhydryl drug induced eruption: a clinical and histological study. *J Dermatol* 1990;17:44-51.
37. Fisher DA, Elias PM, LeBoit PL: Exacerbation of psoriasis by the hypolipidemic agent gemfibrozil. *Arch Dermatol* 1988;124:854-855.
38. Goh CL: Psoriasiform drug eruption due to glibenclamide. *Aust J Derm* 1987;28:30-32.
39. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, Lynde CW, Shenar NH: Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:858-862.
40. Harrison PV, Stones RN: Severe exacerbation of psoriasis due to terfenadine. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:275.
41. McKenna KE, McMillian JC: Exacerbation of psoriasis, liver dysfunction and thrombocytopenia associated with mebhydrolin. *Clin Exp Dermatol* 1993;18:131-132.
42. O'Driscoll JB, August PJ: Exacerbation of psoriasis precipitated by an oestradiol-testosterone implant. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:68-69.
43. Maghnie M, Borroni G, Larizza D, Lorini R, Girani MA, Rabbiosi G, Severi F: Relapsing eruptive psoriasis and immunological changes triggered by growth hormone therapy in a growth hormone deficient girl. *Dermatologica* 1990;181:139-141.
44. Georgetson MJ, Yarze JC, Lalos AT, Webster GF, Martin P: Exacerbation of psoriasis due to interferon- α treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1756-1758.
45. Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE: Psoriasis induced by interferon- α . *Br J Dermatol* 1991;125:463-465.
46. Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, Kramer EM, Hochman LR: Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:365-367.
47. Bowden JB, Rapini RP: Psoriasiform eruption from intramuscular botulinum A toxin. *Cutis* 1992;50:415-416.
48. Kelly R, Marsden RA, Bevan D: Exacerbation of psoriasis with GM-CSF therapy. *Br J Dermatol* 1993;128:468-469.
49. Feliu J, Diaz R, Contreras F, Casado M, Espinosa E, Baron MG: Worsening psoriasis after treatment with G-CSF in a patient with small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1315-1316.
50. Kavanaugh A: Flare of psoriasis and psoriatic arthritis following treatment with granulocyte colony stimulating factor. *Am J Med* 1996;101:567-568.
51. Ducker P, Pfeiff B: [Two cases of side effects of a fumaric acid ester local therapy]. *Z Hautkr* 1990;65:734-736.