

ARAŞTIRMALAR

Kronik Lokalize Psoriasis Vulgariste Topikal Kolşisin Tedavisi*

TOPICAL COLCHICINE THERAPY FOR CHRONIC LOCALIZED PSORIASIS

Uz.Dr.Gülfer (Dural) AKBAY, Uz.Dr.Mukadder (Uzar) KOÇAK
Doç.Dr.Meral EKŞİOĞLU

S.B. Ankara Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, ANKARA

ÖZET

Çalışmamızı kronik, lokalize psoriasis vulgarisi olan 38 hasta ile yaptık. 13 hastaya %0.5, 15 hastaya %1 konsantrasyonda kolşisin pomat, 10 hastaya da kontrol grubu olarak vazelin pomat uyguladık. %0.5 kolşisin pomat uyguladığımız hastaların %53.85'inde, %1 kolşisin pomat uyguladığımız hastaların %60'ında tam iyileşme elde edilirken kontrol grubundaki hiçbir hastada iyileşme olmadı. Tedavi süresince önemli bir yan etki gelişmedi. Alternatif bir tedavi yöntemi olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis vulgaris, kolşisin

T Klin Dermatoloji 1993, 3:57-62

SUMMARY

38 patients with chronic, localized psoriasis vulgaris were chosen for our study. 13 patients applied colchicine ointment with the concentration of 0.5%, the other 15 patients used 0.1% concentration and another 10 patients applied pure petrolatum as the control group. 53.85% of the first group, 60% of the second group were totally cured. The control group defined no success.

None of the patients acquired any intolerance.

Topically applied colchicine ointment could be an alternative treatment for psoriasis vulgaris.

Key Words: Psoriasis vulgaris, Colchicine

Turk J Dermatol 1993, 3:57-62

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli plaklar üzerinde yerleşmiş sedefi beyaz skuamlarla karakterize kronik bir deri hastalığıdır (1-7). Skuamların renginden dolayı halk arasında "Sedef hastalığı" adıyla anılmaktadır (7).

Etyolojisi henüz bilinmeyen, tekrarlayıcı özellik gösteren psoriasteste tedavi yöntemlerinin geçici iyilik sağladığı görülmektedir. Halen kalıcı bir çözümü amaçlayan araştırmalar sürdürülmektedir. Psoriasteste anti-inflamatuar, antimitotik etkileri olan kolşisin de sistemik ve topikal olarak kullanılmaktadır (8).

Çalışmamızda da %0.5 ve %1 konsantrasyonlardaki kolşisin pomatin psoriasis tedavisindeki etkinliğini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızı 1989-1991 tarihleri arasında S.B. Ankara Hastanesi Deri Hastalıkları polikliniğine başvuran

Geliş Tarihi: 12.11.1992

Kabul Tarihi: 13.7.1993

Yazışma Adresi: Dr. Gülfer Dural AKBAY
Balhçelievler 24. Sokak.
18/5 06490 ANKARA

*Bu çalışma Dr.Gülfer AKBAY'ın uzmanlık tezidir.

23'ü kadın, 15'i erkek toplam 38 lokalize tip psoriasis vulgarisli hasta oluşturdu. Tanı, klinik bulgular ve lezyonlu bölgeden alınan biopsi materyalinin histopatolojik inceleme sonucuna dayanılarak konuldu.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, ağırlığı, yakınma süreleri, daha önce tedavi uygulanıp uygulanmadığı, akrabalarında benzer hastalık olup olmadığı, lezyonların total vücut yüzeyine oranı ve infiltrasyon derecesi kaydedildi (Tablo 1,2,3). Tutulan vücut alanı Dubois dubois formülüne göre hesaplandı. İnfiltrasyon dereceleri şu şekilde değerlendirildi:

Eritem+ince skuam.....(+)

Eritem+kalın skuam.....(++)

Eritem+çok kalın skuam.....(+++)

Son 3 haftadır herhangi bir sistemik ya da topikal tedavi uygulanmamış olan hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba vazelin içinde hazırlanmış %0.5 konsantrasyonda, ikinci gruba aynı şekilde hazırlanmış %1 konsantrasyonda kolşisin pomat ve üçüncü gruba kontrol grubu olarak vazelin pomat uygulandı. Kolşisin, toz halinde Dr. F. Frik ilaç firması tarafından temin edildi.

Tablo 1. %0.5 Kolşisin pomat kullandığımız hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

| No | Ad | Cinsiyet | Yaş | Tutulmuş Vücut %si | Hastalık Süresi | İnfilt-rasyon | iyileşme Süresi | Nüks | Yan Etki | Aile Hikayesi |
|----|----|----------|-----|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|------|----------|---------------|
| 1 | İV | E | 23 | 10 | 5 yıl | M | 10 hf. | — | Bulantı | — |
| 2 | NO | K | 55 | 13.5 | 15 yıl | ('') | 18 hf. | 2 ay | — | — |
| 3 | GF | K | 25 | 12 | 3 yıl | ('') | 13 hf. | — | — | — |
| 4 | KA | K | 24 | 18.5 | 7 yıl | ('') | — | — | — | — |
| 5 | AB | K | 29 | 2 | 6 yıl | (') | — | — | — | + |
| 8 | MY | E | 59 | 5 | 10 yıl | (+++) | — | — | — | — |
| 7 | LA | K | 22 | 3 | 5 yıl | ('') | 16 hf. | — | — | — |
| 8 | HY | E | 26 | 8.5 | 10 yıl | ('') | — | — | — | — |
| 9 | HA | K | 30 | 10 | 3 yıl | (++) | 16 hf. | 2 ay | — | — |
| 10 | AK | E | 24 | 7 | 3 yıl | ('') | — | — | — | + |
| 11 | HD | K | 18 | 3 | 8 yıl | (') | 10 hf. | — | — | — |
| 12 | SA | K | 19 | 5 | 14 yıl | (++) | 10 hf. | — | — | — |
| 13 | FG | K | 44 | 2 | 3 yıl | ('') | — | — | — | — |

Tablo 2. %1 Kolşisin pomat kullandığımız hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi

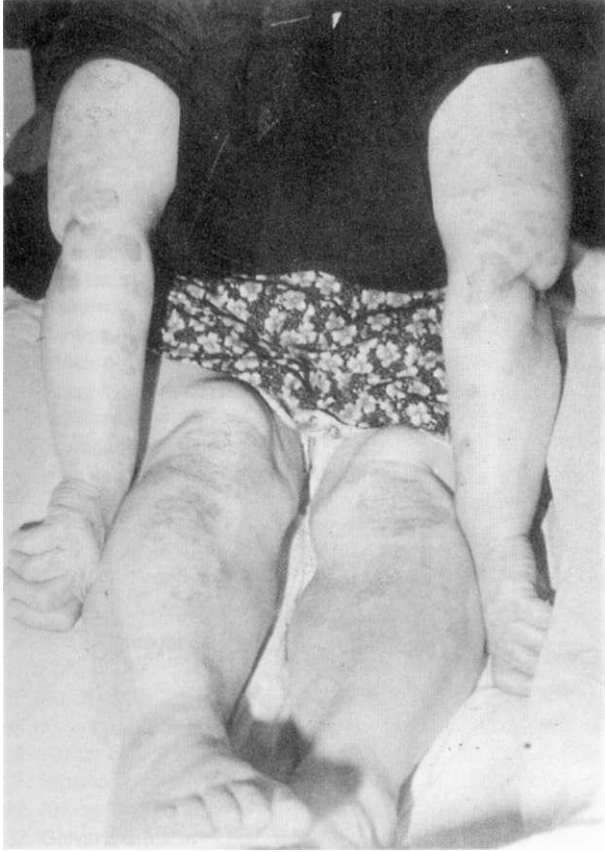
| No | Ad | Cinsiyet | Yaş | Tutulmuş Vücut %si | Hastalık Süresi | infilt-rasyon | iyileşme Süresi | Nüks | Yan Etki | Aile Hikayesi |
|----|----|----------|-----|--------------------|-----------------|----------------|-----------------|------|-----------|---------------|
| 1 | SB | E | 30 | 5 | 3 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 2 | Öi | E | 60 | 2 | 20 yıl | (++) | 12 hf. | — | Bulantı | — |
| 3 | CK | E | 58 | 5 | 3 yıl | (+++) | — | — | — | — |
| 4 | SY | K | 18 | 1 | 8 yıl | (') | 9 hf. | — | — | — |
| 5 | KE | E | 36 | 5.5 | 3 yıl | (++) | 10 hf. | — | — | — |
| 6 | AK | E | 31 | 18 | 3 yıl | (+++) | 16 hf. | — | — | — |
| 7 | ŞE | K | 54 | 5 | 15 yıl | (++) | 12 hf. | 2 ay | — | — |
| 8 | FC | K | 56 | 5 | 12 yıl | (') | 12 hf. | 2 ay | — | — |
| 9 | GS | K | 48 | 5 | 8 yıl | (+) | 10 hf. | — | Folikülit | + |
| 10 | ŞA | K | 20 | 1 | 12 yıl | (') | 14 hf. | — | — | — |
| 11 | SA | K | 35 | 2 | 8 yıl | (+) | — | — | Folikülit | — |
| 12 | AS | K | 60 | 5 | 3 yıl | ('') | 12 hf. | — | — | — |
| 13 | MO | K | 20 | 1 | 3 yıl | (') | — | — | — | — |
| 14 | AA | K | 46 | 2 | 4 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 15 | İS | E | 52 | 0 | 15 yıl | ('') | — | — | — | — |

Tablo 3. Vazelin pomat kullandığımız kontrol grubu hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmesi

| No | Ad | Cinsiyet | Yaş | Tutulmuş Vücut %si | Hastalık Süresi | İnfilt-rasyon | iyileşme Süresi | Nüks | Yan Etki | Aile Hikayesi |
|----|----|----------|-----|--------------------|-----------------|---------------|-----------------|------|----------|---------------|
| 1 | ED | K | 34 | 3 | 14 yıl | (') | — | — | — | — |
| 2 | NB | K | 24 | 2 | 4 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 3 | KK | E | 28 | 3 | 3 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 4 | AÇ | K | 39 | 2 | 15 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 5 | CÖ | E | 41 | 5 | 5 yıl | ('') | — | — | — | — |
| 6 | SB | K | 53 | 12 | 20 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 7 | CZ | E | 17 | 1 | 3 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 8 | ÖK | E | 17 | 8 | 4 yıl | (++) | — | — | — | + |
| 9 | RA | K | 48 | 10 | 6 yıl | (++) | — | — | — | — |
| 10 | MA | E | 26 | 5 | 5 yıl | ('') | — | — | — | — |

Hastanemiz eczanesinde hem vazelin hem de kolşisin pomat aynı tip kutular içinde 100'er gram olarak hazırlandı.

Haftalık kontrollerle takip edilen hastalardan 8. haftanın sonunda tedaviye cevap alınamayanlarda uygulama kesilirken, cevap alınanlarda lezyonlar kaybo-



Şekil 1. Lezyonların tedavi öncesi görünümü

luncaya kadar tedavi sürdürüldü ve bu hastalarda iyileşme tam olarak kabul edildi.

Tedaviye başlamadan önce tedavi esnasında periyodik olarak 15 günde bir bütün hastalarda tam kan sayımı, tam idrar tetkiki yapıldı. BUN seviyeleri ölçüldü. Hastalar, tedavi sırasında gelişebilecek bulantı, kusma, abdominal ağrı gibi yan etkiler açısından da izlendi.

Tedavinin kesilmesinden sonra hastalar 8. haftada çağırılarak nüks açısından izlendi. Her iki grubun sonuçları Fisher'in Exact Testi'ne göre istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

%0.5 ve %1 kolşisin pomat tedavisi uyguladığımız toplam 28 hastanın 16'sında (%57.14) tam iyileşme kaydedildi. Lezyonların iyileşmesi önce skuamaların kaybolması, sonra lezyonun ortasından başlayan ve kenarlara doğru ilerleyen renk solması, daha sonra da infiltrasyonun kaybolması şeklinde oldu (Şekil 1,2,3). %0.5 kolşisin pomat uygulanan 13 hastanın 7'sinde (%53.85) tam iyileşme görülürken, 6 hastada (%40) hiçbir iyileşme gözlenmedi. Tam iyileşme süresi 9-16 hafta arasında saptandı (Tablo 2). %0.5 ve %1 kolşisin pomat uyguladığımız hastaların lezyonlarındaki infiltrasyon

dercesi arttıkça tedavinin başarısının azaldığı görüldü (Tablo 4). Tedavinin kesilmesinden 2 ay sonra yapılan kontrollerde %0.5 kolşisin pomat kullanılan 2 hastada (%13.33) nüks ortaya çıktı (Tablo 1,2,5). Yan etki olarak; %1 kolşisin pomat uygulanan 1 hastada bulantı, 2 hastada follikülit gözlenirken, %0.5 kolşisin pomat uygulanan 1 hastada bulantı gelişti (Tablo 1,2,5).

Kontrol grubundaki hiçbir hastada tedaviye cevap alınmadı.

%0.5 konsantrasyonda topikal kolşisin pomat kullandığımız hastalarla %1 konsantrasyonda kolşisin pomat kullandığımız hastalar arasındaki iyileşme oranları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunurken, bu iki grubun iyileşme oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

TARTIŞMA

Psoriasis vulgaris, genellikle 10-35 yaşlar arasında görülen kronik bir deri hastalığıdır (1-7). Hastalıkta cinsiyet farkı yoktur. İnsidansı %1-2 olarak belirtilmektedir (2,3,5,6,7).

Psoriasis etyopatogenezinde multifaktöryel genetik bir durumla birlikte çeşitli tetikleyici faktörler, psoriatik dokuda gözlenen hiperproliferatif ve inflamatuvar durumu birlikte çeşitli mediyatör sistemleri ve sitokinlere ait bozukluklar (siklik nukleotidler, poliaminler, proteaz-anti-proteaz sistemi, araşidonik asit metabolitleri, stratum korneum antijen-antikör etkileşimi, interlökin-1, Granulosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, Epidermal büyüme faktörü), hücrel immun sistem defekti, P maddesi, Büyüme hormonu, viruslar suçlanmıştır (2-7,9-19).

Psoriasis tedavisinde amaç; hastalığı lokalize deri lezyonları düzeyinde kontrol altında tutmak, klinik şekle en uygun ilaç ve yöntemlerle uzun süreli remisyon sağlamak, hem en az potansiyel yan etkiye sahip, hem de en etkili ilacı kullanabilmektir (20,21). Şimdiye kadar pek çok ilaç ve yöntem kullanılmıştır. Bunlar Tablo 6'da gösterilmektedir.

Çiğdem bitkisinin soğan ve tohumundan elde edilen bir alkaloid olan kolşisin, pulimorf nüveli lökosit kemotaksisini inhibe ederek antiinflamatuvar etki yapması, metafaz safhasında mitozu durdurması nedeniyle psoriasis tedavisinde kullanıma girmiştir (14,22,23,24,25). Kolşisinin prostoglandin E oluşumunu inhibe ederek lökosit fonksiyonlarını etkilediği de ileri sürülmüştür (24). Kolşisine ait toksik belirtiler oral yolla alınan 1.5 mg/gün dozundan itibaren görülebilir. Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı ilaca bağlı ilk toksik belirtilerdir. Ayrıca geçici lökopeni, agranülozit, aplastik anemi, miyopati ve alopesiye yol açabilir (7,8,24,25). Topikal kullanımında deriden absorbe olduğu miktar tam olarak bilinemez. Geniş vücut alanlarına uygulanması yukarıda bahsedilen yan etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir (8).



Şekil 2. Tedavinin 6. haftası



Şekil 3. Tedavi sonraki klinik görünüm

Kaidbey ve arkadaşları, kronik, lokalize psoriasis vulgarisli 12 hastanın değişik lezyonlarına %0.1, %0.25, %0.5 ve %1 konsantrasyonlardaki kolşisin pomadı, hem günde bir kere sürerek hem de farklı lezyonlara oklüzyon şeklinde uygulama yapılan hastalardan %0.1 ve %0.25 konsantrasyonlarda pomat kullanılan hastalarda minimal bir iyileşme elde edilirken, %0.5 konsant-

rasyonda 9 hastanın 4'ünde (%44.4) ve %1 konsant-rasyonda ise 7 hastanın 4'ünde (%57) tam iyileşme elde etmişlerdir. Yan etki olarak yalnızca %1 konsant-rasyonda kolşisin pomat uygulanan 2 hastada tedavinin kesilmesini gerektirmeyecek şiddette irritasyon gelişmiştir. Tam iyileşme elde edilen hastalarda remisyonun 6 aydan uzun sürdüğü bildirilmiştir (8).

Tablo 4. İyileşmede infiltrasyon derecesi ilaç konsantrasyonu arasındaki ilişki

| İnfiltrasyon | %0.5 Kolşisin | | %1 Kolşisin | |
|--------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|
| | Tedavi Uygulanan Hasta Sayısı | iyileşen Hasta Sayısı | Tedavi Uygulanan Hasta Sayısı | iyileşen Hasta Sayısı |
| M | 3 | 2 (%66.6) | 6 | 4 (%66.6) |
| (+*) | 9 | 5 (%55.5) | 7 | 4 (%57.1) |
| (+++) | 1 | — | 2 | 1 (%50.0) |

Tablo 5. %0.5 ve %1 Kolşisin pomat uygulanan hastalarda nüks ve yan etki oranları

| Uygulanan Tedavi | Tedaviye Alınan Hasta Sayısı | iyileşen Hasta Sayısı | Nüks | Yan Etki |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------|------------|-----------|
| %0.5 Kolşisin Pom. | 13 | 7 (%53.85) | 2 (%15.38) | 1(%7.69) |
| %1 Kolşisin Pom. | 15 | 9 (%60.00) | 2 (%13.33) | 3(%20.00) |

Tablo 6. Psoriasis vulgariste kullanılan diğer tedavi yöntemleri

| | |
|-----------------------------------|--|
| 1. Kortikosteroidler | |
| 2. Katran tedavisi | |
| 3. Antralin | |
| 4. Ultraviyole | |
| 5. PUVA | |
| 6. Retinoidler ve REPUVA | |
| 7. Kalmudulin inhibitörleri | |
| 8. Somatostatin | |
| 9. D vitamini | |
| 10. Gamma interferon | |
| 11. Tümör nekrozis faktör | |
| 12. Fumarik asit ve esterleri | |
| 13. Ketakonazol | |
| 14. Doymamış yağ asitleri | |
| 15. immunsupresif ajanlar: | -Metotreksat -Pritreksim ve trimetaksat -Hidroksiüre -Razoksan -5-Flourourasil -Siklosporin A |
| 16. Anti inflamatuvar ilaçlar | |
| 17. Kapsaisin | |
| 18. Sülfosalazin | |
| 19. X ışını ve grenz ışını | |
| 20. Karbondioksit ve argon lazeri | |
| 21. Hipertermi | |
| 22. Kriyoterapi | |
| 23. Galvanoterapi | |
| 24. Hidrokolloid okluziv tedavi | |
| 25. Cerrahi tedavi | |
| 26. Diğer fiziksel tedaviler: | -Balıklı göl -Talasoterapi |
| 27. Psikoterapi ve hipnoz | |
| 28. Diyaliz ve plazma değişimi | |

Çalışmamızda lokalize tip psoriasis vulgaris hastalarında %0.5-%1 konsantrasyonlarda uygulanan kolşisin pomadın etkinliğini kontrol grubuyla karşılaştırdık. %0.5 ve %1 Kolşisin pomat uyguladığımız toplam 28 hastanın %57.14'ünde Kaidbey ve arkadaşlarının da belirttiği gibi önce skuamaların kaybolduğu, eritemin solduğu ve ardından da infiltrasyonun düzeldiği gözlemdi. Hastalarımızın lezyonlarındaki infiltrasyon derecesi arttıkça tedavi başarısının azaldığı saptandı (Tablo 4). Aynı zamanda, %1 konsantrasyonda kolşisin pomat uyguladığımız hastalarda %0.5 konsantrasyonda kolşisin pomat kullanan hastalara göre daha başarılı sonuçlar elde edildi (Tablo 5). Bu sonuçlar, Kaidbey ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu bulundu. Kontrol grubu olarak vazelin pomat uyguladığımız 10 hastanın hiçbirinde iyileşme görülmemesi, ilacın plasebodan farklı bir etki yaptığını kanıtlamaktadır.

Çalışmamız esnasında 2 hastada kolşisinin akut sistemik toksisite belirtilerinden olan bulantı gelişti; ancak tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildi. Ayrıca farklı 2 hastada da follikül gelişimi göz-

lendi (Tablo 5). Kolşisinin topikal kullanımı esnasında yan etki olarak follikül gelişimi şimdiye kadar bildirilmemiştir (8). Bu durumun, hazırlanan kolşisin pomatin sıvağı olarak kullanılan vazeline bağlı olarak geliştiği düşünülebilir.

Kaidbey ve arkadaşlarının çalışmasında tam iyileşme elde edilen hastalardaki remisyon süresinin 6 aydan daha uzun olduğu bildirilirken, çalışmamızda bu süre daha kısa bulunmuştur. 2. ayın sonunda toplam 4 hastada (%14.28) nöks geliştiği gözlenmiştir.

Günümüzde birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde yeri olan kolşisin, hastanın günlük aktivitesini kısıtlamaması, kolay kullanılabilmesi, topikal uygulamada yan etkilerinin nadir görülmesi nedeniyle lokalize psoriasis vulgaris tedavisinde kullanılan diğer sistemik ve topikal tedavi yöntemlerine alternatif olabilir. Ancak, daha büyük hasta grupları ve diğer antipsoriatik ajanlarla karşılaştırmalı yapılacak çalışmaların gerektiğine inanıyoruz.

KAYNAKLAR

1. Akyürek N. Psoriasisli hastalarda HLA antijenleri. *Lepra Mec* 1988; 19:117-31.
2. Arnold HL, Odom RB, James WD. Psoriasis. In: *Andrews' diseases of the skin clinical dermatology*. 8th ed. Philadelphia:WB Saunders Company, 1990: 198-212.
3. Christopher E, Krueger G. Psoriasis. In: *Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, ed. Dermatology in general medicine*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Book Company, 1987:461-91.
4. Karaduman A, Atakan N, Kölemen F, Akan T, Akkaya S. Aktif psoriasis ve psoriasis vulgariste polimorfonükleer lokosit kemotaksisi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1988; 131-7.
5. Hurley HJ, Ramsey BL. Psoriasis. In: *Moschella SL, Hurley HJ, ed. Psoriasis. Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1985: 499-521.
6. Baker H. Psoriasis. In: *Rook AW, Ebling DS, Champion RH, Burton JL, ed. Textbook of dermatology*. 4th ed. Oxford, London: Blackwell Scientific Publication, 1986: 1469-512.
7. Tüzün Y, Katoğyan A, Saylan T. Psoriasis. *Dermatoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1985: 347-62.
8. Kaidbey KH, Petrozzi JW, Kligman AM. Topical colchicina therapy for recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1975; 111(1):33-6.
9. Dervent B, Yeler B, Altınel A. Psoriasis EEG ve psikometrik testlerin değerlendirilmesi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi. 1988; 109-115.
10. Emik C, Eker E, Aydemir EH, Çam B. Psoriasisli hastalarda ruhsal yapılanma özellikleri ve tedavideki önemi. XII. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1988; 117-21.
11. Farber EM, Lanigan SW. The role of psvchoneuroimmunology in the pathogenesis of psoriasis. *Curtis* 1990; 46:314-6.

12. Farber EM, Nickloff BJ. Stress, symmetry and psoriasis: Possible role of neuropeptides. *J Am Acad Dermatol* 1986; 14:305-9.
13. Güner MA, Bozkurt M, Şahin FU. Psoriasisde arachidonic asit metabolitleri. XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1986; 189-95.
14. Kürkçüoğlu N, Sert Z. Psoriasis vulgariste eicosapentaenoic asidin yeri. *Lepra Mec* 1990; 21:87-91.
15. Seville RH. Stress and psoriasis: The importance of insight and empathy in prognosis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(1):97-100.
16. Shamoto Y, Shamoto H. Annular pustular psoriasis associated with affective psychosis. *Cutis* 1990; 45(6):439-42.
17. Soyuer U, Soyuer A, Aşçıoğlu Ö. Psoriasisde EEG. X. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1984; 156-9.
18. Takematsu H, Tagami H. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor in psoriasis. *Dermatologica* 1990; 181(2):16-20.
19. Higashiyama M, Matsumoto K, Hashimoto K, Yoshikawa K. Increased production of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *J Dermatol* 1991; 18(2):117-9.
20. Memişoğlu HN. Psoriasis tedavisinde yenilikler. VII. Prof Dr A Lütfü Tat simpozyumu 1987; 343-353.
21. Memişoğlu HN. Psoriasis tedavisinde yenilikler. VIII. Prof Dr A Lütfü Tat simpozyumu 1989; 1-15.
22. Horiguchi M. Treatment of generalized pustular psoriasis with methotrexate and colchicine. *Arc Dermatol* 1981; 117(12):760.
23. Kayaalp SO. Kolşisin. Tıbbi Farmakoloji. İstanbul: Nüve Matbaası 1988; 4:1973-74.
24. Tunalı Ş. Deri hastalıkları tedavisinde "colchicine" in yeri. VII Prof Dr A Lütfü Tat Simpozyumu 1985; 155-60.
25. Tüzün Y, Katoğan A, Mat C, Serdaroğlu S. Psoriasis tedavisinde "colchicine" in yeri. X. Ulusal Dermatoloji Kongresi 1984; 142-6.