

# Psoriaziste Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliđi

## THE EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE IN TREATMENT OF PSORIASIS

Ali Ertan ERCAN\*, Meral EKŞİOĞLU\*\*, Mukadder KOÇAK\*\*\*

\* Afyon Devlet Hastanesi Dermatoloji Kliniđi Uzmanı, AFYON

\*\* SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniđi Şef Vekili,

\*\*\*SB Ankara Hastanesi Dermatoloji Kliniđi Uzmanı, ANKARA

### Özet

Çalışmamızda kronik sevirli, plakli psoriazisli hastalara, pentoksifilin uygulanarak bu tedavi ajanının etkinliği, yan etkileri ve alternatifleri arasındaki yeri araştırıldı.

Hastalardan randomize olarak seçilen 28'ine pentoksifilin, 20 hastaya ise placebo uygulandı. Tüm olgularda fizik, dermatolojik ve histopatolojik inceleme yapıldı. Deri lezyonlarının şiddetinin hesaplanmasında PASI (Psoriasis alan ve şiddet indeksi) kriteri kullanıldı. 28 hastaya ara! olarak 3x41)1) mg/gün dozda pentoksifilin uygulanırken kontrol grubuna hoş kaşe şeklinde placebo avın şekilde 4 hafta verildi. Her iki gruptaki hastalar tedavi öncesi ve tedavinin 1,2,3,4. haftaları ile tedavi kesildikten 2 hafta sonra PASI skorları ile izlendi. Bulgular Mann-U'itnev U testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testli, korelasyon regresyon analizi ile değerlendirildi.

Tedaviye verilen evel ve yan etkiler yönünden her iki grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, Pentoksifilin

T Clin Dermatol 1998, 8:165-170

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, üzeri beyaz, sedef renkli, kalın skuamlarla kaplı plaklarla karakterize, kronik ve tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır (1,2).

Etiyopatogenezi tam aydınlatılmayan psoriaziste klinik ve patolojik olarak hiperproliferatif, inflamatuvar bir tablo gelişmektedir. Psoriaziste bugüne kadar uygulanan tedavilerle sağlanan remisyonların kısa olması, relapsların sık gözlen-

**Geliş Tarihi:** 10.02.1998

**Yazışma Adresi:** Dr.Mukadder KOÇAK  
Filistin cad. İzci sok.  
26/2 06700 OOP. ANKARA

T Klin J Dermatol 1998, 8:165-170

### Summary

In our study, we have researched the effects, side effects and the place of pentoxifylline among other alternative therapeutic agents in the treatment of plaque type psoriasis.

28 patients selected as randomized were given pentoxifylline and 20 patients were given placebo. The physical, dermatologic and histopathologic examinations were performed on all of the cases. For calculating the severity of the skin lesions, PASI (Psoriasis area and severity index) scoring was used. While 28 patients were being given 400 mg pentoxifylline 3 times a day, the control group received placebo as same doses as the other group for 4 weeks. Both groups were followed by the PASI scores before treatment on the 1st, 2nd, 3rd and 4th weeks of treatment and for 2 weeks after the treatment was stopped. Our findings were evaluated by the Mann-Whitney U test, the test of Wilcoxon, correlation-regression analyzing test. No statistical difference was found when the two groups were compared for the answer to the treatment and the side effects.

**Key Words:** Psoriasis, Pentoxifylline

T Clin J Dermatol 1998, 8:165-170

mesi ve tedavide kullanılan bazı ilaçların ciddi yan etkilere yol açabileceği göz önüne alındığında, uygulanması kolay, etkili ve yan etkileri az olan ilaçların araştırılması kaçınılmaz olmuştur.

Pentoksifilin 1972 yılından bu yana vasküler hastalıklardaki etkilerinden dolayı kullanılan bir ilaçtır. Son yıllarda immün sistem ve mediatörler üzerine gösterilen etkileri nedeniyle, birçok hastalığın tedavisinde başarıyla uygulanmıştır. Psoriazisli hastalarda pentoksifilin tedavisi ilk defa 1996 yılında Omulecki ve arkadaşları tarafından denenmiştir (3-18).

Bu çalışmada, psoriazisli hastalarda oral pentoksifilin tedavisinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntem ve Gereçler

Çalışmaya Nisan 1996- Ocak 1997 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı konmuş, orta ve şiddetli seyir gösteren kronik, plak tipi psoriasislı 48 hasta alındı. Hastaların seçiminde; hastalık süresinin 1 yıl ve daha uzun süredir mevcut olmasına, hastaların 18 yaş ve daha büyük olmasına, orta ve şiddetli seyir gösteren kronik, plak tipi psoriasislı hastaların seçilmesine, herhangi bir sistemik hastalık nedeniyle ilaç tedavisi uygulanmıyor olmasına, gastrointestinal yakınmaların, gebeliğin, pentoksifilin tedavisine kontrendikasyon yaratacak durumların ve hipotansiyonun olmamasına, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğunun olmadığına laboratuvar tetkikleriyle, herhangi bir kardiyak problemin olmadığına EKG ile desteklenmiş olmasına ve pentoksifilin tedavisinin başlangıcından 4 hafta öncesine kadar oral ve 2 hafta öncesine kadar topikal herhangi bir antipsoriatik ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Tüm olgularda fizik, dermatolojik ve histopatolojik inceleme yapıldı. Deri lezyonlarının şiddetinin ve yaygınlığının saptanmasında PASI kriterleri kullanıldı (19,20). Bu kriterler Tablo 1' de gösterilmektedir. PASI değeri şu şekilde hesaplandı:

$$PASI = 0.1(E + I + D)A + 0.2(E + I + D)A + 0.3(E + I + D)A + 0.4(E + I + D)A$$

Formüldeki 0.1, 0.2, 0.3 ve 0.4 sırası ile baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler için kullanılan sabit sayılardır. E, I, D ve A ise sırasıyla o bölgelere ait eriteni, infiltrasyon, deskuamasyon ve tutulan alandır. Bu formüle göre PASI=0 aktif psoriasis olmayan olguları, PASI=72 ise en şiddetli olguları ifade etmektedir.

Hastalar randomize olarak pentoksifilin kullanan grup ve kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı. Çalışma süresince her iki gruptaki hastalara lez-

yonlardaki kuruma ve rahatsızlık hissine karşı, ihtiyaç hissettiklerinde saf vazelin kullanmalarına izin verildi.

Pentoksifilin ve plasebo alan hastaların klinik iyileşmeleri, tedavi başlangıcı ve 1., 2., 3., 4. haftalar ile tedavi kesildikten 2 hafta sonra PASI skorları ile değerlendirildi. Tedavi sonrası relaps ve remisyonların izlenmesi açısından hastalar 2 hafta arayla kontrole çağırıldı. Laboratuvar tetkikleri olarak karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile EKG tedavisi başlangıcı ve 28 günlük tedavi sonrası kontrol edildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi Mann-Whitney U testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, korelasyon-regresyon analizi ile yapıldı.

## Bulgular

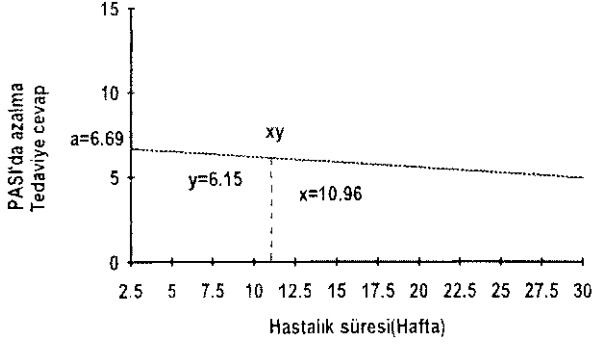
Çalışmaya 24'ü kadın, 24'ü erkek 48 psoriasisli hasta alındı. 28 hastaya pentoksifilin tedavisi verilirken diğer 20 hastaya plasebo tedavisi uygulandı.

Pentoksifilin tedavisi alan gruptaki hastaların 13'ü kadın (%46.4), 15'i erkek (%53.4) olup yaşları 18-60 (ortalama: 36.5) idi. Bu gruptaki hastalık süresi 1-40 yıl arasında değişmekte olup ortalama 10.9 yıl olarak bulundu. Pentoksifilin tedavisi alan grupta tedavi öncesi PASI skoru 4.0-37.5 arasında (ortalama: 18.56) iken; tedavinin 4. haftası sonunda PASI skoru 2.9-26.2 (ortalama: 12.86), tedavi kesiminden 2 hafta sonra PASI skoru 3.2-30.8 (ortalama: 12.47) arasında değişmekte idi.

Plasebo grubundaki 20 hastanın 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkek idi. Yaşları 18-61 (ortalama: 38.35), hastalık süreleri 1-35 yıl (ortalama: 9.5 yıl) olarak bulundu. Bu grupta tedavi öncesi PASI skoru 8.1-29.9 (ortalama: 18.63) iken, tedavinin 4. haftası sonunda PASI skoru 5.7-24.3 (ortalama: 14.61), tedavi kesildikten 2 hafta sonraki PASI skoru 6.1-27.2 (ortalama: 14.55) arasında değişmekte idi.

## Tablo 1. PASI kriterleri

SKOR	0	1	2	3	4	5	6
Eriteni (E)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli		
İnfiltrasyon (İ)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli		
Deskuamasyon (ü)	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli		
Tutulan alan(A) %	0	<10	10-30	30-50	50-70	70-90	90-100



Şekil 1. Regresyon doğrusu.

Wilcoxon'in eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak yapılan analizde tedavi başlangıcı ile tedavinin 4. haftası sonunda pentoksifilin alan grupta PASI skorunda anlamlı bir düşüş tespit edildi (Z-4.40, P<0.05).

Pentoksifilin kullanan hastaların hastalık süresi ile tedaviye verilen cevabı korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r)—0.89 bulundu. Korelasyon katsayısının tesadüfen bulunmuş bir değer olmadığı, korelasyon katsayısı önem kontrolü ile tespit edildi (t= 10.59, p<0.05). Bu istatistiksel analizler hastalık süresi arttıkça tedaviye verilen cevabın anlamlı bir şekilde düştüğünü kuvvetle destekledi. Hastalık süresi ile tedaviye verilen cevap arasındaki ilişki regresyon doğrusu şeklinde Şekil 1'de gösterildi.

Plasebo grubunda Wilcoxon'in eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak yapılan analizde tedavi başlangıcı ile tedavinin 4. haftasında PASI skorunda anlamlı bir düşüş tespit edildi (t=15.5, p<0.05).

Pentoksifilin alan 28 hastanın 2'sinde (%7.14) bulantı, 1'inde (%3.57) baş dönmesi, 1'inde (%3.57) bulantı ile birlikte karın ağrısı, 1'inde (%3.57) hipotansiyon olmak üzere toplam 5 hastada (% 17.85) yan etki gelişirken, kontrol grubunda 20 hastanın 1'inde (%5) bulantı, 1'inde (%5) baş ağrısı, 1'inde (%5) ağız kuruluğu olmak üzere toplam 3 hastada (%15) yan etki gelişti. Hastaların hiçbirinde bu yan etkiler tedavi kesilmesini gerektirmedi.

Plasebo alan hastalar ile pentoksifilin tedavisi alan hastalar arasında tedavi başlangıcı ve 4 haftalık tedavinin sonunda sağlanan iyileşme Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında her iki

grubun PASI skorlarında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (P=0.17; P=1.17; P>0.05).

Her iki grup arasında yan etki gelişimi yönünden fark yoktu (P<0.05).

Tedavi kesildikten sonraki (6.hafta) PASI skor ortalamaları ile 4. haftadaki PASI skor ortalamaları arasında da fark olmadığı görüldü.

Daha sonraki kontrollere hastaların düzenli olarak riayet etmemesi nedeniyle remisyon ve relapslar hakkında yorum yapılamadı.

## Tartışma

Psoriasis, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış, kronik ve tekrarlayıcı seyir gösteren, hiperproliferatif, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Son yıllarda psoriazisin sistemde bir hastalık olabileceğini destekleyen çalışmalar yapılmakta, özellikle de mikrovasküler tutulum üzerinde durulmakla oral, ürogenital ve konjonktival mukozalar dahil tüm sistemleri ilgilendiren bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır (1,2,21).

Psoriazisin etyopatogenezinde genetik predispozisyon zemininde çeşitli tetikleyici faktörler, epidermal hücre proliferasyonu, inkomplet keratinizasyon, inflamasyon, artmış lokal angiogenez gibi karakteristik patofzyolojik değişiklikleri birlikte açıklayabilecek çeşitli mediyatör sistemlere, hücrel immün sistem ve sitokinlere ait bozukluklar suçlanmıştır.

Substans P ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nöropeptidler, lökotrien B4 (LTB4), kompleman 5a (C 5a), 12 hidroksieykozatetraenoik asit (HETE), trombosit aktifleşmiş faktör (PAF).interlökin (IL)-1, nötrofil aktive edici peptid, psoriatik skuamalar, bakteriler, denatür proteinler, kemoatretan ve lokal inflamasyon oluşturuvcu faktörler olarak psoriazisteki inflamasyondan sorumlu tutulmuştur. Siklinnükleotidler.epidermal büyüme faktör (EGF), transforme edici büyüme faktör-a (TGF-a), insülin benzeri büyüme faktör (IGF)-1 trombosit kökenli büyüme faktör (PDGF), bazik fibroblast büyüme faktör (bFGF), kalsiyum-kalmodulin, poliaminler, protoonkogen ürünleri de psoriazisteki hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğunda rol oynayan faktörler olarak düşünülmüştür (1,2,22,23).

Son yıllarda yapılan çalışmalar hastalığın; immünojenik, otreaktif, inflamatuvar kronik yardım-

cı T lenfosit-1 cevabı olduğunu göstermektedir (24,25). Psoria/ıste epidennis ve dermişte HLA-I)R antijen ekspresyonunun gösterilmesi, serumda IL-2 reseptörü ve eriyebilir CD8 antijen düzeylerinin yüksek bulunması. IL-2 uygulanan hastalarda lezyonhırın ale\ lenmesi T lenfosit tiktivasyonunun rolünü desteklemektedir. Bu aklivasyon sonucu salman gama interTeron (yIFN) keratinosiller için mlojenik olup, HLA-DR ve intersellüler adezyon molekülü-1 (İCAM-1)'in ekspresyonunu sağlamaktadır. ICAM-1 ekspresyonu mononükleer lökosit (MNL)'lerin kcratinositlere bağlanmasında medialör rol oynayarak intlamatuvar ve hiperproliferatif sitokinlerin salınmasını başlatan hücre aklivasyonunu sağlamaktadır (24,26,27). Aklilleşmiş T lenfositlerden stılınan IL-2 oiokrin ve parakrin özellikte olup, hem kendi yapımını hem de y İFN, tümör nekrozis faktör (TNF)(/., IL-8 gibi çeşitli sitokinlerin şahmınım indüklemektedir. Aklilleşmiş keratinositlerden de IL-8, TGfA, TNFa ve çeşitli silokinler salınarak inflamasyona yol açmaktadır, (iüçlü bir kemokin olan IL-8 ile TGfA, psoria/ıste saptanan angıogenczısılcn sorumlu tutulmaktadır. Psoriatik dokuda IL-8 ve TNFu'ıun. psoria/ıslilerin sağlam den bölgelerinde IL-8 mRNA ekspresyonunun, psorialik dokuda TCiFc/. ve TGfA mRNA ekspresyonunun arttığı da bildirilmiştir (28). Psoriazıslilerde; papıller dermisdeki dermal makrofajlardan,keratinositlerden (lokal olarak) ve epidermal Ltmgerhans hücrelerinden TNFcy'nın yapımının arttığı gösterilmiştir. TNF; sistemik inflamatuvar akti\ itelerinin yanışını lokal inllamasyon oluşturmada da etkili olan, moleküler yapılarına göre birbirinden ayrı özellikte. 2 farklı pctptıdden oluşmaktadır. Bunlar İNİ i/ (kaşeklin) ve TNFp' (lcnfotoksm) olarak bilinmektedir. Her iki TNF, hücrelerde aynı reseptörlere bağlanmakla ve birçok ortak biyolojik aktivite göstermektedir. Lipopolisakkaritlerle uyarılmış makrofajlar, T hücreleri,doğal öldürücü hücreleri (NK). rnasl hücreleri ve keratinositler TNFa salgılamaktadır. TNF, keratinositlerden IL-8. TGfA ve ICAM-1 yapımını mdüklemcktedir (29). TNFa önce polimorfonükleer lökosit (PMNL). sonra VINL'lerin damar endoleline adezyonuna neden olmakta ve PMNL'lerin iltihap sahasına agregasyontıııı ve IL-1 JL-6.1L-8 salgısını arttırmakta; arttırdığı bu sitokinlerin etkisiyle T hücre ve B hücre

aklivasyonu sağlamakla; lökositlerin kemotaksis ve motilitesini arttırmaktadır (30,31).

Psoriazis etyopatogenezinin henüz aydınlatılmamış olması günümüzde hastalığı tam olarak kontrol altında tutabilecek bir tedavi yönteminin geliştirilmesini engellemiştir. Son yıllarda hastalık patogenezinde hücre sel immün sistemin rolünün önem kazanması ile klasik tedavi ajanları yanında siklosporin-A, takrolimus ve pentoksifilin gibi immünmodölatör ilaçların kullanımı gündeme gelmiştir.

Bir metilksantin türevi olan pentoksifilin, kan vizkozitesi, koagülasyon, fibrinolizis. yara iyileşmesi ve konnektif dokuya ait etkilen üzerinde durulmuş, son yıllarda ise özellikle immünmodölatör etkileri dikkat çekmiştir. Bu etkiler: Lökosit deformabilitesi ve kemotaksisini artırmak; lökosit adezyon ve agregasyonunu azaltmak; lökositlerden süperoksit serbestleşmesini ve lökosit degranülasyonunu engellemek; monositlerden TNFa yapımını baskılamak ve lökositlerin TNFa ve IL-1'e olan cevabını engellemleNK hücre aktivitesini azaltmak; PMNL'lerde cAMP düzeyini doz bağımlı olarak artırmak; PAF'm nötrofillere olan etkisini engellemek; T ve B lenfositlerin antijen ve süperantijen spesifik cevabını engellemek; Langerhans hücrelerinde TNFa'nın indüklediği ICA.VI-1 ekspresyonunu azaltmak; granülosit-monosit koloni stimöl edici faktör (GM-CSF) üretimini engellemekdir (5-17,32).

1996 yılında ümulceki ve arkadaşları, 31 kronik plak tipi psoriazisli hastanın 22'sinc 1200 mg/gün dozda oral olarak pentoksifilin ve 9'tına aynı şekilde plasebo uygulayarak her iki grubun tedaviye verdiği cevabı karşılaştırmışlardır. Pentoksifilin alan grupta tedavi öncesi PASI skorları 8.4-60.9 (ortalama:24.2) iken plasebo akın grupta tedavi öncesi PASI skorları 6.3-27.1 (ortalama:20.1) olarak saptanmıştır. 28 günlük tedavi sonrası pentoksifilin alan grupta PASI skorları 4-32 (ortalama: 15.3) plasebo alan grupta ise PASI skorları 5.3-23.8 (ortalama: 17.3) olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ile pentoksifilin psoriazis tedavisinde etkili bir ajan olduğu öne sürülmüştür (18).

Çalışmamızda kronik seyirli orta ve şiddetli plak tip psoriazisli 28 hastaya pentoksifilin. 20 hastaya plasebo tedavisi verildi. Hiçbir hastada tedaviyi kesmeyi gerektirecek yan etki gelişmedi.

Hur iki grupla tedavi öncesi ve 28 günlük tedavi sonrası PASI skor iyileşmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilse de, pentoksifilini alan grup ile plasebo alan grup karşılaştırıldığında 4. hafta sonunda PASI skorlarında azalma açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Penloksilinin alan grupta hastalık süresi ile tedaviye verilen cevap arasında ters bir korelasyon saptanması, hastalık süresi uzadıkça tedaviye verilen cevabın azaldığını gösterdi. Her iki grupta yan etki görülme sıklığı açısından fark gözlenmedi.

Omulecki ve arkadaşlarının aksine, çalışmamızda pentoksifilinin plasebodan etkili olduğu gösterilememişse de, oral olarak 1200 mg/gün dozda güvenilir bir terapötik indeksinin bulunması, ciddi yan etkilerinin nadir olması ve sahip olduğu immünomodülatör etkiler nedeniyle, psoriasis tedavisinde pentoksifilinin alternatif ya da adjuvan bir ilaç olarak denenebileceği düşüncesindeyiz. İlaç uygulama ve hasta takip süresinin daha uzun tutulduğu, daha geniş hasta grupları ile yapılan kontrollü çalışmalarla pentoksifilinin psoriasis tedavisinde yerinin belirleneceği inancındayız.

#### KAYNAKLAR

- Camp RAR. Psoriasis, hi: Champion RH. Billion JL. Ebling I'JG. eds. Textbook of dermatology. 5th cd. Oxford: Balckwell Scientific Piihl. 1992: 1391-458.
- Christophers I2 Sleny V. Psoriasis. In: kitzpatrick TB. I2isoi A/.. Wolff k. ITeedberg IVI. Austen KF, eds. Denuatolouy in general nietlieine. 4th cd. New York: McGraw-Hill Book Company. 1993: 4S9-514.
- İly (I. Pentoxifylline therapy in dermatologyai review of localized hyperviscosily and its effects on the skin. *Dermatol Clin* 1988; 6:585-008.
- Seuller NW. Swislocki NI. The effects of pentoxifylline on the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase in age-separated rat and human erythrocytes. *J Clin Pharmacol* 1992: 32:332-7.
- Ward A. Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs* 19X7: 34:5(1-9?.
- Sonkin PI.. Chen I.L. Seaher AV. et al. Vasodilator action of pentoxifylline on microcirculation of rat eremaster muscle. *Angiology* 1992: 43:492-9.
- I lamnirschmidt Dk. Rolasek I). McCarthy I. el al. Pentoxifylline inliibils granulocyte and platelet function.including granulocyte priming by platelet activating factor. *J fab Clin Med* 19X8: I I 2:254-63.
- X. Bertoccln I., Proserpio P. Lampugiiani MG. et al. The effect of pentoxifylline on polymorphonuclear cell adhesion lo cultured endothelial cells. InAJandell til.. Noviek W.I Jr.. eds. Pentoxifylline and leukocyte function. Soinerville. N.I: Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, 1988: 68-74.
- Salver JL. Bohnsack JF. Knapc WA. et al. Mechanism id'tumor necrosis factor- (/. alteration of PMN adhesion and migration. *Am J Pathol* 1990; 136:831-41.
- Bessler II. Gilgal R. Djaldetii \J, et al. Effect of pentoxifylline on the phagocytie activity. eAMP levels, and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. *J Leukoc Biol* 1986: 40:747-54.
- I I.Sourbicr P. Pcrianin A, Hakim J. In vitro effect of pentoxifylline on human neutroplul function. IicMaidell (II.. Novic WJ Jr.. eds. Pentoxifylline and leukocyte function. Somerville, NJ: Hoechst-Roussel Pharmaceuticals. 19X8: 56-67.
- Sullivan GW. Patselas TN. Redick JA, et al. Fnlianccmcit ofehemotaexis and protection of mice from infection. *Trans Assoc Am Physicians* 1984; 97:337-45.
- 3.Rosenthal LA, Taub DD, Moors VIA, et al. Methylxanthine induced inhibition of antigen and superanttgei specific activation of T and F3 lymphocytes.*Immunopharmacology* 1992; 24:203-17.
- 4.Reed WR, DeOowin RL. Suppressive effeel of pentoxifylline on natural killer cell activity. *J Lab Clin Med* 1992; 119:767-71.
- 5.Schmer RH. Antithrombotic potential of pentoxifylline a hemorheologically active drug. *Angiology* 1985: 36:387-98.
- 6.Matzky R. Darius II. Schrör K. The release of prostacyclin (PGÍO by pentoxifylline from human vascular tissue. *Arzneimittel Forschung* 1982;32:1315-8.
- 7.Phanka E, Siuzinger Fl. Effect of a single pentoxifylline administration on platelet sensitivity, plasma factor activity. plasina-6-oxo-PGF<sub>1α</sub> and thromboxane B-, in healthy volunteers. *Prostaglandins Leukot Med* 1986: 22:1 »1-200.
8. Omulecki A. Bromiarezyk (i. Zale M. et al. Is pentoxifylline effective in the treatment of psoriasis? (I.eller) *J Am Acad Dermatol* 1996;34:714-5.
- 9.Fredrikssou T. Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatológica* 1978; 157:238-42.
10. Taştan HB. Aras N, Ozean S. Gür AR. Psoria/1ste sıklolsporin ve etreinnai tedavilerinin karşıla.şınılnnası. Ural A. Kot S, Özdemir Ş. Aktaş A Parlak M. edinirler. I-».Ulusal Dermatoloji Kongresi; 1992 Erzurum. Doğu Ot'sel Matbaacılık Erzurum, 1992: 878-97.
11. Bull RH. Bates DO. Mortimer PS. Intravital video-eapillaroseopy for the study of microcirculation in psoriasis, lir *J Dermatol* 1992; 126:436-45.
12. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988: 1 19:445-61.
13. Mordovstsev V N. Starkov IV. Zabarovskv FR. Expression of protooncogenes m psoriatic lesion. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:8-1 1.
14. Baker B, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126:1-9.

- 25.Uyemuro K, Yamamura M, Fivenson DF, Modlin RL, et al. The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T helper type 1 cell. *Mediated Response* 1994; 130:457-63.
- 26.Schlaak JF, Buslan M, Jochum W. T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th 1 subject. *J Invest Dermatol* 1994; 102(2): 145-9.
- 27.Barker JNWN. The pathophysiology of psoriasis. *Lancet* 1991; 338(27):227-30.
- 28.Schriciber AB, Winkler ME, Derynek R. Transforming growth factor-alpha: a more potent angiogenic mediator than epidermal growth factor. *Lancet* 1986; 232:1250-53.
- 29.NikoloffBJ, Karabin GD, Barker JNWN, et al. Cellular localization of interleukin-8 and its inducer tumour necrosis factor in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138:129-40.
- 30.Gülmezoğlu E, Ergüven S, editörler. *İmmünoloji*. Ankara, Feryal Matbaası, 1994: 142-50.
- 31.Erganir O, İstanbulluoğlu E, editörler. *İmmünoloji*. Konya, Mimoza Basım, Yayım, 1993: 81-92.
- 32.Berman B, Wietzebin J, Sanceau J, et al. Pentoxifylline inhibits certain constitutive and tumor necrosis factor-a-induced activities of human normal dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1992; 98:706-12.