

Enfeksiyöz Olmayan Deri Hastalıklarında Tetrasiklinlerin Kullanımı

TETRACYCLINES IN NON-INFECTIOUS CUTANEOUS DISEASES

Luna AKSOY*, Nilgün ŞENTÜRK**, Tayyar CANTÜRK***, Ahmet Yaşar TURANLI****

* Araş.Gör.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

** Yrd.Doç. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

*** Doç.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**** Prof.Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, SAMSUN

Özet

Tetrasiklinler, bir çok patojene karşı etkili olan geniş spektrumlu anti-mikrobiyal ajanlardır. Akne vulgaris, rozasea ve perioral dermatit gibi dermatolojide yerleşmiş endikasyonları dışında, enfeksiyöz olmayan, daha çok inflamatuvar ve otoimmün karakterli deri hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Tetrasiklinler, bu hastalara tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak verilmekte ve yardımcı tedavi olarak kullanıldığında, steroid ve immünesüpresif ajanların dozunun azaltılmasını sağlamaktadır. Dermatolojide üzerinde en sık çalışılan ve yan etkileri iyi bilinen ilaçlar arasında yer almaları, ucuz bir tedavi rejimi olduğu için her hastada kullanımlarının pratik olması, yan etki gözlemlendiğinde steroidlerin aksine hemen kesilebilme kolaylığının bulunması ve başka bir sistemik hastalığı olmayan kişilerde uzun süreli kullanıldıklarında rutin laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulmaması, tetrasiklinleri uygun bir tedavi alternatifini olarak göstermektedir. Bununla birlikte, tetrasiklinlerin antimikrobiyal özelliği dışında anti-inflamatuvar ve immünesüpresif etkileri nedeniyle dermatolojik hastalıklarda kullanımının desteklenmesi için geniş, randomize, plasebo kontrollü çift kör çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tetrasiklinler, Deri hastalıkları

T Klin Dermatoloji 2002, 12:223-228

Summary

Tetracyclines are broad-spectrum anti-microbial agents active against many pathogens. In addition to their well-established role in the treatment of acne vulgaris, rosacea and perioral dermatitis, they have been used in treating non-infectious diseases, mainly of the inflammatory and autoimmune nature. Tetracyclines are used as a monotherapy or part of a combination therapy. When utilized as adjuvant treatment, these agents enable to reduce the dosage of steroids and immunosuppressive drugs. Tetracyclines are among the most investigated drugs and the side effects are well known. They are inexpensive, making their use practical in virtually every patient in whom they are indicated. When the side effects occur, they can be discontinued immediately, instead of tapering. Serial laboratory studies are not routinely required in otherwise healthy individuals who are treated continuously for a long time with tetracyclines. Although these features may place tetracyclines among the suitable alternative therapeutic agents, the anti-inflammatory and immunosuppressive efficacy of these drugs should be confirmed by large, randomized, placebo-controlled double blinded clinical trials.

Key Words: Tetracyclines, Skin diseases

T Klin J Dermatol 2002, 12:223-228

Tetrasiklinler, ribozomal 30s alt ünitesine bağlanıp protein sentezini engelleyerek etki gösteren geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlardır. Gram pozitif ve negatif bakterilerin neden olduğu hastalıkların dışında, mikoplazma, klamidya, riketsia, spiroketler ve bazı parazitlerin neden olduğu enfeksiyonlarda da endikedir. Günümüzde; tetrasiklinlere karşı direnç gelişiminin saptanması, daha yeni ve etkili antibiyotiklerin ortaya çıkması, ucuz ve yan etkisi kısmen daha az olan tetrasiklinlerin birçok alanda kullanımının azalmasına neden olmuştur (1,2). Bununla birlikte,

tetrasiklinler dermatolojideki önemini hala korumakta, akne vulgaris, rozasea ve perioral dermatit gibi yerleşmiş kullanım endikasyonları dışında, enfeksiyöz olmayan, daha çok inflamatuvar ve otoimmün karakterli deri hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır (3,4).

Tetrasiklinler, akne vulgaris tedavisinde 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır. Tetrasiklin 1gr/gün gibi yüksek dozlarda *Propionibacterium acnes* sayısını azaltarak etki gösterirken, ilacın 500mg/gün gibi daha düşük dozlarda kullanımı bakteri sayısında azalmaya neden olmaz. Bununla

Tablo 1. Tetrasiklinlerin enfeksiyöz olmayan deri hastalıklarında kullanım endikasyonları

Büllöz hastalıklar	Palmoplantar püstülozis
Pemfigus	Pityriasis lichenoides et varioliformis acuta
Büllöz pemfigoid	Mikozis fungoides
Linear IgA dermatozu	Prurigo pigmentosa
Benign familial pemfigus	Dermatitis herpetiformis
Skatrisyel pemfigoid	Granulamatöz hastalıklar
Distrofik epidermolizis büloza	Sarkoidozis
Epidermolizis büloza simpleks	Orofasiyal granulomatozis
Aftöz stomatit	Kutanöz silikon granuloma
Liken planus	Nikele bağlı allerjik kontakt dermatit
Nötrofilik dermatozlar	Telanjiektazi
Pyoderma gangrenozum	
Sweet sendromu	

birlikte, sistemik antibakteriyel etkisini gösterebilmesi için gereken dozun altında da klinik iyileşmeye neden olması, aknedeki etkisinin sadece bu özelliğine bağlı olmadığını göstermektedir. Tetrasiklinler, akneli hastalarda, kantitatif sebun yapımını etkilemeksizin, sebumdaki serbest yağ asitlerinin azalmasına neden olurken, ekstrasellüler lipazı ve nötrofil kemotaksisini de inhibe etmektedir. Doksisisiklin ve minosiklin de günde 50-100 mg şeklinde akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır (2-4).

Tetrasiklinler, insan lenfositlerinin lenfoproliferatif cevabını doza bağlı olarak in vitro inhibe etmekte, doksisisiklin ise lenfositlerin antikor yapımını in vitro azaltmaktadır. Hem sistemik, hem topikal kullanımları nötrofil migrasyonunun ve kemotaksisinin belirgin bir şekilde azalmasına neden olmaktadır. Komplemanın alternatif yolu aktive olduğunda, C₃'ün aktif ürünlere dönüşümü engellenmektedir (3,4). Tetrasiklinler, inflamatuvar ve otoimmün kaynaklı doku harabiyetinde rol oynayan nitrik oksit ekspresyonunu da inhibe etmektedir (5). Lökosit, makrofaj, fibroblast ve kondrosit kollajenaz aktivitesini azaltması nedeniyle periodontal hastalıklar, enfekte olmayan korneal ülserler ve romatoid artrit gibi enfeksiyon kaynaklı olmayan hastalıklarda da kullanılmaktadır (3,4). Antikollajenolitik etkisini, kollajenazın aktivitesi için gereken Ca⁺² ve Zn⁺² gibi iyonları bağlayarak gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca, kollajeni stimule eden prostasiklin yapımını da inhibe et-

mektedir (3,4). Membran sinyal iletiminde yer alan ve inflamatuvar deri hastalıklarının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı gösterilen protein kinase-C aktivitesini, in vitro olarak azaltmakta ve in vitro granulom oluşumunu engellemektedir (6). Tetrasiklinler, ayrıca dermo-epidermal bileşke kohezyonunu da artırmaktadır (7).

Daha çok inflamatuvar ve otoimmün karakterli birçok hastalıkta, tetrasiklinler tek başına veya adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Adjuvan olarak kullanıldığında kortikosteroidlerin ve immünsüpresif ilaçların dozunun azaltılmasını sağlayarak bu ilaçların yan etkilerinin azalmasına neden olmaktadır.

Büllöz Hastalıklar

Pemfigus

Intraepidermal büllerle seyreden otoimmün karakterli bir hastalıktır. Tedavide genellikle uzun dönemli steroid kullanımı önerilmektedir. Bu tedaviye, steroid dozunu azaltmak amacıyla immünsüpresif ajanlar da eklenmektedir. Ancak bu ilaçlar da steroidler gibi uzun süreli kullanıldığında yan etkilere neden olmaktadır.

Pemfigus vulgarisin biyopsiyle kanıtlandığı, yüksek doz steroid ve kombine immünsüpresif ajan alan 10 hastada, tedaviye minosiklinin (100 mg/gün) eklenmesini takiben bül oluşumunda belirgin bir azalma saptanmış, hastalığın daha düşük dozlardaki steroid ve immünsüpresifle kontrol altında tutulduğu bildirilmiştir (8).

Altısı pemfigus vulgaris, 3'ü pemfigus foliaceus ve 2'si pemfigus eritematozus tanısı alan toplam 11 pemfiguslu hasta, nikotinamid (1,5 gr/gün) ve tetrasiklin (2 gr/gün) başlanmasını takiben 8. haftada klinik olarak değerlendirilmiş ve bu iki ajanın pemfigus vulgariste steroidle alternatif bir tedaviden çok, steroid dozunu azaltıcı adjuvan bir tedavi seçeneği oluşturabileceği, pemfigus foliaceus ve eritematozus gibi daha yüzeysel formlarda steroidler yerine kullanılabilecek etkili bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (9). Bununla birlikte, Alpsöy ve meslektaşları, bu kombinasyonu, 10 pemfigus vulgaris, 1 pemfigus vegetans, 2 pemfigus foliaceus, 2 pemfigus eritematozuslu hastada tek başına kullandıklarında, sadece bir pemfigus vulgarisli hastada tam cevap elde ederken, pemfigus eritematozuslu 1 hastada kısmi cevap gözlemişlerdir (10).

Büllöz Pemfigoid ve Linear Ig A Dermatozu

Tetrasiklinin, büllöz pemfigoidde tek başına kullanımının yanında (11), nikotinamidle kombine olarak kullanılması ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (12,13). Hatta tetrasiklin 2gr/gün ve nikotinamid 1,5 gr/gün dozunda kombine kullanıldığında, bu tedavinin büllöz pemfigoid tedavisinde sistemik steroidle alternatif olabileceği gösterilmiştir (12). Linear Ig A dermatozunda da tetrasiklin ve nikotinamid aynı dozlarda kullanıldığında tamamen iyileşme bildirilmiştir (9,14).

Hailey-Hailey Hastalığı (Benign Familial Pemfigus)

Glikokaliks madde defektine bağlı oluşan, rekürren fleksural intertriginöz döküntüyle karakterize, otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hailey-Hailey hastalığında tetrasiklin için başlangıçta günde 2 gr, lezyonlar iyileştikten sonra da günde 500 mg şeklinde idame dozu önerilmektedir (15).

Skatrisyel Pemfigoid

Van der Wal ve Jonkman, bukkal mukoza, gingiva ve dilde bülleri ve erozyonları olan skatrisyel pemfigoidli bir hastada, 250 mg tetrasiklinin 5-10 ml'lik su içinde günde 4 defa 5 dakikalık gargara şeklinde kullanımını takiben klinik iyileşme tariflemişlerdir (16).

Distrofik Epidermolizis Büllöza

Minosiklin günde 150-200 mg şeklinde kullanıldığında büll oluşumunun azaldığı gözlenmiştir (17). Bu ilacın, kollajenaz aktivitesini inhibe ederek ve skar gelişimine katkıda bulunan sekonder enfeksiyonu engelleyerek etkili olduğu öne sürülmektedir (3).

Epidermolizis Büllöza Simpleks

Günde 1- 1,5 gr tetrasiklin kullanan epidermolizis büllöza simpleksli iki hastada, deri fragilitésinin ve büll oluşumunun azaldığı, ilaç kesildikten sonra lezyonların tekrarladığı ve tetrasiklin yeniden verilmeye başlandığında da remisyona gözlemlendiği bildirilmiştir (18).

Aftöz Stomatit

Aftöz stomatitin etyolojisinde birçok enfeksiyöz ve immünolojik mekanizma suçlanmakla birlikte gerçek neden bilinmemektedir ve bu nedenle kesin tedavisi yoktur. Minosiklinin günde 100-200 mg kullanımı ile ağırlı ülserler hızla iyileşmektedir. Lezyonların erken epitelizeşyonuna rağmen genellikle 4-6 hafta tedaviye devam edilmelidir. Tetrasiklin 250 mg/5 ml'lik süspansiyon şeklinde ağızda birkaç dakika tutularak günde 4 defa lokal olarak uygulandığında da aftlara etkilidir (3,19).

Liken Planus

Tedaviye en dirençli şekli oral formudur. Walchner ve meslektaşları, kronik hepatit C nedeniyle, İnterferon- α tedavisi alan bir hastada oral mukozadaki liken planus lezyonlarında topikal steroid tedavisine cevap vermeyen ağırlı erozyonlar gözlemiş ve topikal tetrasiklin solüsyonu kullanımını takiben bir hafta içinde ağızda azalma, 6 hafta sonra da bu lezyonlarda epitelizeşyon bildirmişlerdir. Hasta, bir yılı aşkın bir süre tetrasiklini günde bir defa kullanmaya devam ettiğinde erozyon tekrarlamamıştır (20).

Pannikülit

Tetrasiklinle başarılı bir şekilde tedavi edilen pannikülitler, lobüler karakterlidir. İdiyopatik sirkumskribe pannikülitte tetrasiklin (750 mg/gün) ve alfa 1 antitripsin eksikliği pannikülitinde

minosiklin (200 mg/gün) kullanımını takiben klinik başarı elde edilmiştir (21,22).

Nötrofilik Dermatozlar

Pyoderma gangrenozumda, minosiklin günde 100-200 mg dozunda kullanılan minosiklin steroidin yerini alan adjuvan bir ajan olarak kullanılmasına rağmen, hastaların çoğu hala steroide ihtiyaç duymaktadır (3,4,23). Sweet sendromlu hastalar da tetrasiklin tedavisinden fayda görmektedir (3).

Palmoplantar Püstülozis

Tedavide amaç yeni lezyonların çıkmasını önlemektir. Oral tetrasiklin 1-2 gr/gün dozunda 4 hafta boyunca kullanıldığında püstülasyonun azaldığı, fakat tedavi kesildikten sonra rekürrens oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (24).

Mikozis Fungoides

Enfeksiyon nedeniyle tetrasiklin tedavisi alan bazı mikozis fungoidesli hastaların lezyonlarında iyileşme gözlenmiştir (25,26). Tetrasiklinlerin, antijen salınımına neden olup immun sistemi uyararak kronik enfeksiyonları tedavi ederek ve T hücre proliferasyonunu azaltarak etki ettiği düşünülmektedir.

Pityriasis Lichenoides et Varioliformis Acuta (PLEVA)

Kutanöz T hücreli lenfoma spektrumunun bir parçasını oluşturur. Tetrasiklin, PLEVA'lı hastalarda 2 gr/gün dozunda 6-8 hafta boyunca kullanıldığında klinik düzelmeye neden olmaktadır (3,4).

Prurigo Pigmentoza

Genellikle sırta yerleşen, retiküler tarzda pigmenter diskromi bırakarak iyileşen, eritemli, pruritik papüllerle karakterize inflamatuvar bir dermatozdur. En sık Asya ülkelerinde görülmektedir. Minosiklin günde 100-200 mg dozunda, 6-8 hafta kullanıldığında lezyonlarda düzelmeye saptanırken, rekürrensler de önlenmiştir (27,28).

Dermatitis Herpetiformis

Dermatitis herpetiformis için dapson tedavisi alan ve agranülositozis gelişen bir hastada,

nikotinamid (1500 mg/gün) ve tetrasiklin (500 mg/gün) kullanılmaya başlanmasının üçüncü gününde kaşıntılarda azalma ve ikinci haftada da deri lezyonlarında iyileşme saptanmıştır. Hafif gastrointestinal rahatsızlık gelişmesi nedeniyle, minosiklin (200 mg/gün) tedavisine geçilen bu hastada altı aylık tedavi sırasında lezyonlar tekrarlamamıştır (29).

Granulamatöz Hastalıklar

Sarkoidozis

Sistemik steroidler, sarkoidozis için en etkili tedavi şekli olmakla birlikte, yan etkileri uzun süre kullanımlarını engellemektedir. Bu nedenle, yeni alternatif tedaviler araştırılmaktadır. Bachelez ve meslektaşları, kutanöz sarkoidozisli 12 hastaya 200 mg/gün dozunda minosiklin tedavisi uyguladıktan sonra, 8 hastada tam iyileşme, 2 hastada parsiyel iyileşme bildirmişlerdir. Minosiklin kesildikten sonra lezyonları tekrarlayan 3 hastada, doksisisiklin (200 mg/gün) başlandıktan sonra tamamen iyileşme gözlenmiştir (30).

Orofasiyal Granulomatözis

Nedeni bilinmeyen, Crohn hastalığı, sarkoidozis, vazomotor bozukluk, allerji ve enfeksiyonlarla birliktelik gösteren granulomatöz bir hastalıktır (31). Fisher, Melkersson-Rosenthal sendromlu bir hastada, 2.5 yıl süre ile verilen tetrasiklin (500 mg/gün) ve prednizon (10 mg/gün aşırı) tedavisi sonrasında dudaklardaki ödemde %60 azalma saptarken, dilde bir değişiklik gözlenmemiştir. Aynı hastada tedavi süresince fasiyal paralizi de tekrarlamamıştır (32). Fornasa ve meslektaşları, ise klofazimin ve sistemik steroidlere cevap vermeyen granulomatöz keilitisli 6 hastada, günde 100 mg minosiklin kullanmışlar ve sadece bir hastada dudak şişliğinde %80 oranında azalma bildirmişlerdir (33).

Kutanöz silikon granuloma

Yüz veya göğüslere silikon implantasyonu sonucu gelişen granulomatöz reaksiyondur. Tedavisi zordur ve sıklıkla cerrahi eksizyon gerektirir. Senet ve meslektaşları, kutanöz silikon granuloması olan iki hastada günde 200 mg minosiklin kullanımı sonucu belirgin klinik düzelmeye bildirmişlerdir (34).

Nikele Bağlı Allerjik Kontakt Dermatit

Kadınlarda kontakt dermatitin en sık nedeni nikeldir (35). Topikal tetrasiklinler, kimyasal bariyer şeklinde nikel sensitivitesini önlerken, sistemik tetrasiklinler nikel hassas kişilerde reaksiyon eşliğini yükseltmektedir (3).

Telanjiektazi

Plevral, perikardiyal effüzyon, biliyer-kutanöz fistül, hidrosel ve tiroid kisti gibi dermatolojik olmayan hastalıklarda sklerozan etkisinden yararlanan tetrasiklin, progresif esansiyel telanjiektazide ve HIV enfeksiyonuyla birliktelik gösteren telanjiektazilerde kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (3,4).

Sonuç

Tetrasiklinler, dermatolojide en sık reçete edilen ve üzerinde en çok çalışılan ilaçlar arasındadır. Tüm dünyada milyonlarca hastada kullanıldığı için bu ilaçların güvenilirliği ve az sayıdaki yan etkileri iyi bilinmektedir. Ucuz bir tedavi rejimi olduğu için endike olduğu her hastada kullanımları pratiktir. Dermatolojide sıklıkla kullanılan steroidlerin tam aksine, yan etkileri gözlemlendiğinde doz azaltımı gerekmeksizin ilacın hemen kesilme kolaylığı vardır. Ayrıca, başka bir sistemik hastalığı olmayan kişilerde, aylarca devamlı tetrasiklin kullanıldığında rutin laboratuvar testlerine de gerek duyulmamaktadır (36). Tetrasiklinler, enfeksiyöz olmayan deri hastalıklarında, uzun süre kullanılması gereken diğer ilaçlara göre daha uygun bir tedavi alternatifi olarak görünmekte ve ilaçların etkinlikleri birçok araştırmacı tarafından bildirilmektedir. Fakat bu araştırmalar, genellikle vaka raporları ve açık kontrolsüz çalışmalar şeklindedir. Bu nedenle, tetrasiklinlerin antimikrobiyal özelliği dışında anti-inflamatuar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle dermatolojide kullanımının desteklenmesi için geniş, randomize, plasebo kontrollü çift kör çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulphamethoxazole and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:365-81.

2. Bruce S, Wolf JE. Antibacterial agents. In: Wolverton SE, Wilkin JK, eds. *Systemic drugs for skin diseases*, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991:47-52.
3. Sadick NS. Antibiotics: Unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000;18:11-16.
4. Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, Buchet S, Derancourt C, Agache P. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:691-7.
5. Amin AR, Attur MG, Thakker GD, Patel PD, Vyas PR, Patel RN et al. A novel mechanism of action of tetracyclines: Effects on nitric oxide synthases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:14014-19.
6. Webster GF, Toso SM, Hegemann L. Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. *Arch Dermatol* 1994; 130:748-52.
7. Humbert P, Renaud A, Millet J, Thailard C, Marchal F, Laurent R et al. Evaluation of the effect of heparin and tetracycline on the cohesion of the dermal-epidermal junction. *Acta Derm Venereol* 1989; 69:434-6.
8. Gaspar ZS, Walkden V, Wajnnarowska F. Minocycline is a useful adjuvant therapy for pemphigus. 4th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology (abstr 0112). Brussels, 1995.
9. Chaffins ML, Collison D, Fivenson DP. Treatment of pemphigus and linear Ig A dermatosis with nicotinamide and tetracycline: A review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:998-1000.
10. Alpsy E, Yılmaz E, Başaran E, Yazar Ş, Çetin L. Is the combination of tetracycline and nicotinamide therapy alone effective in pemphigus? *Arch Dermatol* 1995; 131:1339-40.
11. Thornfeldt CR, Menkes AW. Bullous pemphigoid controlled by tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16:305-10.
12. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutaism D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994; 130:753-8.
13. Berk MA, Lorinez AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. *Arch Dermatol* 1986; 122: 670-4.
14. Peoples D, Fivenson DP. Linear IgA bullous dermatosis: Successful treatment with tetracycline and nicotinamide. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:498-9.
15. Lever GS, Lever WF. Familial Benign Pemphigus. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: Mc Graw Hill, 1993:642-5.
16. Van der Wal VB, Jonkman MF. Topical tetracycline in cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:492-3.
17. White JE. Minocycline for dystrophic epidermolysis bullosa. *Lancet* 1989; 1:966.
18. Malkinson FD, Retief CR, Pearson RW. Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. *Arch Dermatol* 1999; 135:997-8.
19. Odom RB, James WD, Berger TG, editors. *Recurrent aphthous stomatitis*. In: *Andrew's Diseases of the Skin*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1006-7.

20. Walchner M, Messer G, Salomon N, Plewig G, Röcken M. Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1999; 135:92-3.
21. Chan HL. Panniculitis (Rothmann-Makai) with good response to tetracycline. *Br J Dermatol* 1975; 92:351-4.
22. Humbert P, Faivre B, Gibey R, Agache P. Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of α_1 -antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71:189-94.
23. Reynolds NJ, Peachey RD. Response of atypical bullous pyoderma gangrenosum to oral minocycline hydrochloride and topical steroids. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 538-9.
24. Christophers E. Pustuler palmoplantar psoriasis. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. New York: McGraw Hill, 1993,648-51.
25. Shelley WB. Demethylchlortetracycline and griseofulvin as examples of specific treatment for mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 1981;104:477-80.
26. Thomsen K. Mycosis fungoides responding to tetracycline and griseofulvin. *Br J Dermatol* 1981; 105:483-5.
27. Miyamoto MA, Morimura T, Shimao S. Prurigo pigmentosa successfully treated with minocycline. *Br J Dermatol* 1989; 120:705-8.
28. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Ussia AF, Cavallari V. Prurigo pigmentosa treated with minocycline. *Br J Dermatol* 1996; 135:158-9.
29. Zemtsov A, Neldner KH. Successful treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:505-6.
30. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
31. Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 1996; 14:371-9.
32. Fisher AA. Chronic lip edema with particular reference to the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Cutis* 1990; 45:144-6.
33. Fornasa CV, Catalano P, Peserico A. Minocycline in granulomatous cheilitis: Experience with 6 cases. *Dermatology* 1992; 185:220.
34. Senet P, Bachelez H, Ollivaud L, Vignon-Pennamen D, Dubertret L. Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas. *Br J Dermatol* 1999; 985-7.
35. Wilkonson JD, Shaw S. Contact dermatitis to specific allergens. In: Rook A, Wilkonson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL, eds. *Textbook of Dermatology*, 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1998:766-8.
36. Fine JD, Eady RAJ. Tetracycline and epidermolysis bullosa simplex. *Arch Dermatol* 1999; 135:981-2.

Geliş Tarihi: 05.06.2001

Yazışma Adresi: Dr.Luna AKSOY

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD
55139, Kurupelit, SAMSUN