

## Doksisiklin özofajiti: İki Olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi

### *Doxycycline-induced esophagitis: Report of two cases and review of the literature*

Muhammed Saçıkara<sup>1</sup>, Yaşar Nazlıgöl<sup>2</sup>, Güler Kızılca<sup>1</sup>, Oktay Bulur<sup>1</sup>

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları<sup>1</sup> ve Gastroenteroloji<sup>2</sup> Klinikleri, Ankara- Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 07.04.2010, Kabul Tarihi / Accepted: 15.07.2010

#### ABSTRACT

Although it is not so frequent in medical literature, drug-induced esophageal injury is important, because of its possible complications. Here, we reported two patients with ulcerative esophagitis secondary to doxycycline use. Both patients applied to outpatient clinic with retrosternal pain, odynofagia and dysphagia. Symptoms had been developed after three days of doxycycline treatment in the first patient, and after two days in the second patient. Upper gastrointestinal endoscopy revealed ulcers in patient 1 at the upper 1/3 segment of esophagus and in patient 2 at the middle 1/3 segment of esophagus. Based on the endoscopic findings, the patients were diagnosed as drug-induced esophageal injury resulting from doxycycline treatments. Doxycycline treatments were stopped and lansoprazole and sucralfate was started. Their symptoms improved in a few days following cessation of the drug. The esophagus was found as completely normal in control endoscopy performed after two weeks.

Doxycycline can cause chemical esophagitis. Drug-induced esophagitis is a preventable cause of morbidity.

**Key words:** Doxycycline, drug-induced esophagitis, esophageal injury.

#### GİRİŞ

Özofajit, özofagus hastalıklarının en sık nedenidir.<sup>1</sup> Özofajit veya özofagial ülserasyona neden olan pek çok ilaç rapor edilmiştir. Potasyum klorid, tetrasiklin, kinidin, asetil salisilik asit, ferroz sulfat, klindamisin, kaptopril, alprenolol, çeşitli steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar suçlanmıştır.<sup>1,2</sup> Doksisiklin ve tetrasiklin ilaca bağlı özofajit olgularının %50'sinden fazlasının nedenidir.<sup>3</sup>

Tetrasiklinler geniş spektrumlu, aerobik ve anaerobik gram pozitif ve gram negatif bakteri, klamid-

#### ÖZET

İlaca bağlı özofagus hasarı literatürde sık görülmemekle birlikte yol açabileceği komplikasyonlar açısından önemli bir durumdur. Doksisiklin alırken ülseratif özofajit saptanan iki hasta rapor ettik. Her iki hasta da kliniğimize retrosternal ağrı, odinofaji ve disfaji şikâyetleriyle başvurdu. Semptomlar birinci hastada tedavinin 3. , ikinci hastada 2. gününde gelişmişti. Endoskopide birinci hastada özofagus üst 1/3, ikinci hastada ise orta 1/3 segmentte ülserler görüldü. Anamnez ve endoskopik bulgularla, hastalara doksisiklin kullanımına bağlı ilaç özofajiti teşhisi kondu; almakta olduğu tedavileri durduruldu. İlacın kesilmesinden sonra ilerleyen günlerde semptomları düzeldi. İki hafta sonra yapılan kontrol endoskopilerinde özofagus, tamamen normaldi.

Doksisiklin kimyasal özofajite neden olabilir. İlaç özofajiti önlenebilir bir hastalıktır.

**Anahtar kelimeler:** Doksisiklin, ilaç özofajiti, endoskopi

ya, mikoplazma, riketsiya, spiroket, bazı protozoa ve mikobakterilere etkili semisentetik bir antibiyotiktir. Tetrasiklinlerin kullanımının artmasıyla birlikte özofajit ve özofagial ülserasyon vakaları son zamanlarda daha sık rapor edilmeye başlanmıştır.<sup>4,5</sup> Kliniğimizde doksisiklin tedavisi alırken ilaç özofajiti gelişen iki vaka sunduk.

#### OLGU 1

Kırk-dört yaşında kadın hasta, pelvik inflamatuvar hastalık teşhisiyle doksisiklin 2×100 mg oral baş-

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Muhammed Saçıkara

Kuşcağz Mah. Gün Sazak Cad. 149/3 Keçiören, Ankara E-posta:msacikara42@yahoo.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2010, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

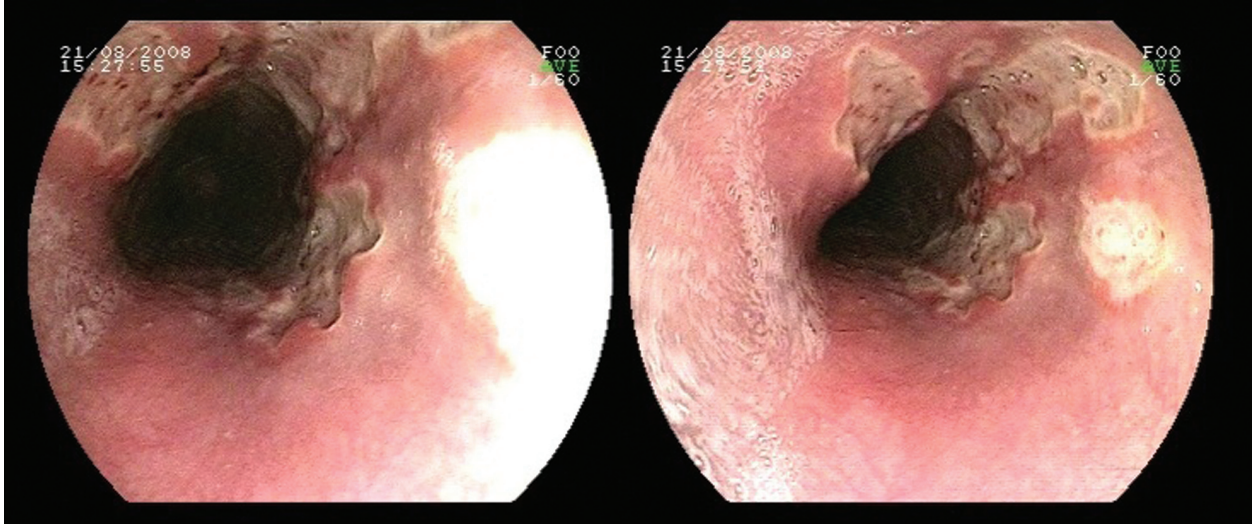
lanmış; tedavisinin 3. gününde ağrılı yutma, yutma güçlüğü başlaması üzerine dahiliye polikliniğine başvurmuş. Özgeçmişinde aspirin, nonsteroid anti-inflamatuar, alkol ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus 1/3 üst bölümünde 2 santimetrelilik bir segmentte yüzeysel ülserasyonar görüldü. Hastanın rutin tam kan, biyokimya, idrar inceleme sonuçları ve akciğer grafisi normaldi. Doksisisiklin tedavisi kesilerek, sukralfat ve lansoprazol tedavisi başlandı. İlerleyen günlerde hastanın şikâyetleri azalarak kayboldu. Yapılan kontrol endoskopisinde özofagus ülserinin iyileştiği görüldü.

## OLGU 2

Elli yaşında kadın, nongonokoksik üretrit teşhisiyle doksisisiklin 2x100 mg oral başlanmış, tedavisinin 2.

gününde göğüs ağrısı, yutma güçlüğü, yemek yerken takılma hissi başlaması üzerine hastanemiz acil servisine başvurmuş. Özgeçmişinde aspirin, nonsteroid antiinflamatuar, alkol ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus orta 1/3 bölümde, lümenin 2/3 ünü kaplayan, özofagus uzun eksenine paralel yaklaşık 7 cm uzunluğunda ülserasyon görüldü (Şekil 1,2).

Hastanın rutin tam kan, biyokimya, idrar inceleme sonuçları ve akciğer grafisi normal idi. Doksisisiklin tedavisi ve oral alımı kesildi. İntravenöz sıvı tedavisi, sukralfat ve lansoprazol tedavisi başlandı. İlerleyen günlerde hastanın şikâyetleri azalarak kayboldu. İki hafta sonra yapılan kontrol endoskopisinde özofagus ülserinin iyileştiği izlendi.



Şekil 1 ve 2. Olgu-2'nin özofagusunda doksisisikline bağlı ülserasyon.

## TARTIŞMA

İlaça bağlı özofajitlerin büyük bir kısmı özofagusun orta üçte birlik bölümünde gözlendiği bildirilmiştir.<sup>5</sup> Lezyonlar özellikle özofagus darlıklarının olduğu bölgelerde lokalize olur.<sup>3</sup> Bizim hastalarımızdan birinde lezyon özofagus üst 1/3 kısımda, diğerinde orta 1/3 kısımda gözlendi.

Mukozal hasarda ilaca, kişiye ve özofagusa ait bazı faktörler etkilidir. İlaça ait faktörler ilacın kimyasal içeriği, mukozayla temas süresi, büyüklüğü ve üzerinin jelâtinle kaplı (kapsül) olmasıdır. Kişiye ait faktörler ilacın az suyla alınması, ilaç alımından

hemen sonra uzanma, yaş ve cinsiyettir. Özofajial ve özofagus ilişkili nedenler özofagus motilitesinde azalma, sol atrial genişleme, kıvrıntılı aterosklerotik aorta olarak sayılmaktadır.<sup>5</sup>

Hekimlik pratiğinde en sık rastlanan nedenler ilacın az suyla alınması veya alındıktan sonra yatılmasıdır.<sup>5</sup> Hastalarımız, anamnezlerinde ilaçlarını az suyla aldıklarını ve aldıktan kısa süre sonra yattıklarını ifade ettiler. Literatürde 70'den fazla ilacın özofagus hasarı yaptığı rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Antibakteriyel (özellikle tetrasiklin ve deriveleri) ve antiinflamatuar ajanlar, alendronat, demir, potasyum ve vitamin C preparatları özofagusta hasar gelişiminde önemli

role sahiptir. İlaça bağlı özofajit olguları incelendiğinde, vakaların %50'sinden çoğunda sorumlu ilaç doksisisiklin, tetrasiklin ve klindamisinidir.<sup>1,3,5</sup> Doksisisiklin, özofagus mukozasında hem doğrudan hasar oluşturmakta hem de çözünmesiyle oluşan asidik ortam protein sentezini inhibe etmekte ve epitel onarımını engellemektedir.<sup>1,3</sup> Hastalarımızın birine pelvik inflamatuvar hastalık, diğerine nongonokoksik üretrit nedeniyle doksisisiklin başlanmıştı.

İlaç kullanımına bağlı gelişen özofajitin tipik klinik belirtisi saatler veya günler içerisinde gelişen retrosternal yanma, disfaji ve odinofajidir.<sup>3,6</sup> Olgularımızda retrosternal yanma, disfaji, ağrılı yutma ve yemek yerken takılma hissi yakınmaları vardı.

Endoskopide mukozal kızarıklık, ödematöz mukoza, yüzeysel veya geniş ülserasyon, eksudasyon veya karsinoma benzer lezyon görülebilir. Ülserler genellikle küçük ve yüzeysel fokal inflamasyon şeklindedir. Nadiren de olsa derin ülserler saptanabilir, striktür gelişimine neden olabilir. Mediasten veya büyük damarlara penetrasyon gösteren ilaca bağlı ülserler, bazen mediastinit veya ciddi kanamalara neden olmaktadır.<sup>6,7</sup> Olgumuzun birinde bir adet yüzeysel ülser, diğerinde lümenin 2/3 ünü kaplayan 7 cm uzunluğunda ve eksuda kaplı ülser görüldü. Hastalarımızda komplikasyon izlenmedi.

Biyopside inflamatuvar değişiklikler ve dev hücreler görülür. Ancak anamnez ve endoskopik görünüm sıklıkla biyopsiye ihtiyaç bırakmaz. Çift kontrastlı baryumlu özofagus grafisiyle de ilaç özofajiti teşhis edilebilir<sup>6</sup>, ancak sensitivitesi endoskopiyle kıyaslanamaz.

İlaça bağlı özofajitlerin tedavisinde, ilk basamak özofajite neden olan ilacın kesilmesidir. Has-

talara pratik uygulamada genellikle sukralfat ve asit baskılayıcı ilaçlar verilmektedir. Ciddi semptomu olan hastalarda oral alım kesilerek, intravenöz sıvı tedavisiyle dehidrasyondan korumak gerekebilir. Hastalarımızda da genel uygulamaya bağlı kalınarak doksisisiklin kesildi, sukralfat ve proton pompa inhibitörü verildi.

Sonuç olarak ilaçların az su ile alınması veya ilaç alındıktan kısa bir süre sonra yatılması, ilaca bağlı özofajit gelişiminde düzeltilebilir en önemli iki etkidir. Reçete yazımından sonra yapılacak basit uyarılarla ilaç özofajiti vakaları azaltılabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: Pathogenesis, incidence, prevention, and management. *Drug Safety* 2000;22:237-49.
2. Eng J, Sabanathan S. Drug-induced esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1127-33.
3. Kearney D, McDonald GB. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medications, radiation, and trauma. In: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders, 2002:623-47.
4. Sayın I, Doğanay Ş, Değertekin H. Doksisisiklin kullanımına bağlı özofagus ülseri. *Türkiye Klin Gastroenterohepatol Dergi* 2009;16:80-3.
5. Vălean S, Petrescu M, Cătinean A, Chira R, Mircea PA. Pill esophagitis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:159-63.
6. Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987;82:758-63.
7. Ollyo JB, Fontollet C, Monnier P, Wellinger J, Restellini A, Gonvers JJ, et al. [Drug-induced esophagitis and its complications. Retrospective study of 30 case reports and review of 650 published cases (1970-1987)] *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79:394-7.