

Tek doz Doksisisiklin kullanımına bağlı gelişen özofagus ülseri: Bir olgu sunumu

Esophageal ulcer development after a single dose of Doxycycline: a case report

Seher Sayın¹, Ruhuşen Kutlu², Serhat Sayın³, Hüseyin Ataseven⁴

Özet

İlaça bağlı özofagus ülseri literatürde sık görülmemekle birlikte yol açabileceği komplikasyonlar açısından önemlidir. Doksisisiklin yeterli miktarda su ile alınmaz ise veya alındıktan kısa süre sonra yatılırsa özofagusta mukozal hasara neden olur. Bu olguda akne nedeniyle doksisisiklin tedavisi başlanmış 24 yaşındaki kadın hasta sunuldu. Hasta ilacın ilk dozundan sonra retrosternal yanma, disfaji semptomlarıyla başvurdu. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus 1/3 orta bölümünde 2 santimetrelilik bir segmentte yüzeysel ülserasyonlar görüldü. Anamnez ve endoskopik bulgularla, hastaya doksisisiklin kullanımına bağlı ilaç özofajiti teşhisi konuldu. Doksisisiklin tedavisi ve oral alımı kesildi. İntravenöz sıvı tedavisi, sukralfat ve lansoprazol tedavisi başlandı. İlerleyen günlerde hastanın şikâyetleri azalarak kayboldu. Olgumuzda olduğu gibi, ilacın süresinden bağımsız olarak tek doz kullanım sonrasında dahi özofageal ülser gelişebilmektedir.

Anahtar sözcükler: Akne, özofagus, ülser, doksisisiklin.

Summary

Although it is not so frequent in medical literature, drug-induced esophageal ulcer is important due to its possible complications. Doxycycline can cause esophageal irritation if not taken with sufficient water or just before going to sleep. In this case report, a 24 year-old female patient who had been prescribed doxycycline for acne is presented. She was admitted with retrosternal pain and dysphagia which had started after taking the first oral dose of the drug. Endoscopic examination showed superficial ulcerations in the area of 2 cm of the mid esophagus. Based on the endoscopic findings, the patient was diagnosed as drug-induced esophageal injury resulting from doxycycline treatment. Doxycycline treatment and oral intake were stopped. Intravenous fluid therapy, sucralfate and lansoprazole treatment were started. In the following days, the patient's complaints disappeared gradually. As in our case, irrespective of the exposure duration, even after a single dose, esophageal ulcer may develop.

Keywords: acne vulgaris, esophagus, ulcer, doxycycline.

L iteratürde özofajit veya özofageal 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.^[1,2] Doksisisiklin ve tetrasiklin ilaca bağlı özofajit olgularının %50'sinden fazlasının nedenidir.^[3]

Akne vulgarisde çok çeşitli tedaviler bulunmakla birlikte doksisisiklin, günde tek doz kullanılmasıyla hasta uyumunun iyi olduğu bilinen ve halen sık kullanılan bir antibiyotiktir.^[4] Doksisisiklin yeterli miktarda suyla alınmazsa veya alındıktan kısa süre sonra yatılırsa özofagusta mukozal iritasyona neden olabilir.^[4,5] İlaç kullanımına bağlı gelişen özofagus patolojilerinin tipik klinik belirtisi saatler veya günler içerisinde gelişen

retrosternal yanma, disfaji ve odinofajidir.^[4,6] Tanıda özofagogastroendoskopi veya baryumlu özofagus grafisi kullanılır. Etken ilaç kesildikten sonra, tedavide sukralfat ve mide asidini baskılayan ilaçlar verilir.^[4] Bu makalede, akne tedavisi sırasında tek doz doksisisiklin kullanımına bağlı özofagus ülseri gelişen bir olgu sunulmuştur.

Olgu sunumu

24 yaşında kadın hastaya akne tedavisi için doksisisiklin 2x100 mg başlanmıştır. Gece yatmadan önce oral tek doz 100 mg doksisisiklin alan hasta ertesi gün yutma güçlüğü, ağrılı yutma ve epigastrik ağrı yakınması ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğine başvurdu.

- 1) Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Arş. Gör., Konya.
- 2) Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Prof. Dr., Konya.
- 3) Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Arş. Gör., Konya.
- 4) Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü, Doç. Dr., Konya.

Özgeçmişinde aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaç, alkol ve sigara kullanım öyküsü yoktu. Hastanın fizik muayenesi epigastrik hassasiyet dışında normal idi. Tam kan sayımı, rutin biyokimya ve tam idrar tahlilleri ve akciğer grafisi normaldi. Yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus 1/3 orta bölümünde 2 santimetrelilik bir segmentte üzerine beyaz plak, etrafında hiperemik lezyonların yer aldığı yüzeysel ülserasyonlar görüldü (**Şekil 1**).

Öykü ve endoskopik bulgularla, hastaya doksisisiklin kullanımına bağlı ilaç özofajiti teşhisi kondu. Doksisisiklin tedavisi ve oral alımı kesildi. İntravenöz sıvı tedavisi, sukralfat ve lansoprazol tedavisi başlandı. İlerleyen günlerde hastanın yakınmaları azalarak kayboldu. Bir ay sonra yapılan kontrol endoskopide, özofagus ülserlerinin iyileştiği saptandı.

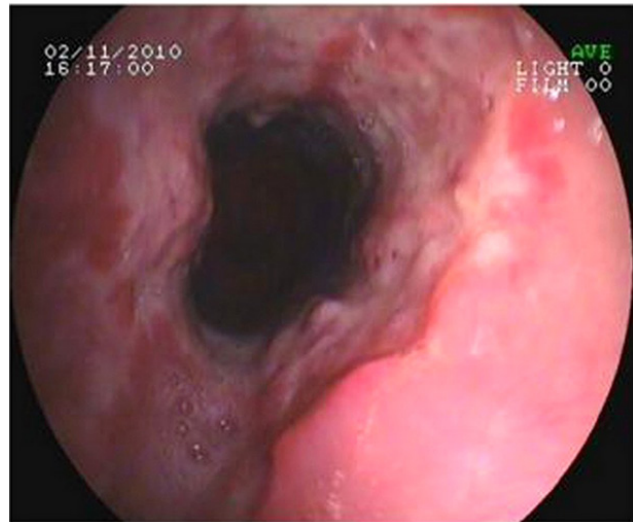
Tartışma

Çok sayıda ilacın özofajite neden olduğu bilinmektedir. İlaça bağlı özofajit olguları incelendiğinde, etken ilaç %40-45 oranında doksisisiklin olarak saptanmıştır.^[6,7] Doksisisiklin, doğrudan etkiyle özofagus mukozasında hasara neden olur.^[7] Özofajit mekanizmasında, doksisisiklinin çözülmesi sırasında serbest kalan asidik bileşenler suçlanmaktadır.^[7-9] Mukozal hasarda ilaca ve kişiye ait bazı faktörler etkilidir.^[10] İlaça ait faktörler; ilacın kimyasal içeriği, mukozayla temas süresi, büyüklüğü ve üzerinin jelatinle kaplı (kapsül) olmasıdır.^[6-10] Kişiyeye ait faktörler ise; özofagus motilite bozuklukları, ilacın az miktarda suyla alınması, sol atrial dilatasyon varlığı, tortikoze aterosklerotik aorta bulunması, yaş ve cinsiyettir.^[7,11,12] Özofagus motilite bozuklukları, ilacın mukozayla temas süresini artırarak özofajite neden olur. Sol atriyal dilatasyon varlığı ve tortikoze aterosklerotik aorta bulunması, dıştan baskıyla obstrüksiyon yapıp ilacın özofagusta kalış süresini artırır. Özofajit, 25-35 yaş arasında ve kadınlarda sık görülür.^[7,11,13] Özofajit gelişiminde en sık rastlanan nedenler, olgumuzda olduğu gibi ilacın az suyla alınması ve alındıktan kısa süre sonra yatılmasıdır.^[5,7,11,12] İlaç kullanımına bağlı gelişen özofajitin tipik klinik belirtisi saatler veya günler içerisinde gelişen retrosternal yanma, disfaji ve odinofajidir.^[4,6,9] Olgumuzda da retrosternal yanma ve disfaji yakınmaları vardır.

İlaça bağlı özofajitlerin tanısında endoskopi %100'e yakın duyarlılığa sahiptir.^[7,11] Doksisisikline bağlı özofajitlerin büyük bir kısmında, hasarın özofagusun orta üçte birlik bölümünde gözlemlendiği bildirilmiştir.^[7,11-13] Hastamızda da ülserler özofagusun orta üçte birlik bölümünde saptanmıştır. İlaça bağlı özofajitlerin en sık rastlanan endoskopik bulgusu; tek veya birden fazla sayıda, ayrı ayrı veya kümeleşme

eğilimi gösteren yüzeysel ülserlerdir.^[6,10,14] Olgumuzda da birkaç tane yüzeysel ülser görülmüştür. Saçıkara ve arkadaşları doksisisiklin kullanımını sonucu retrosternal ağrı, odinofaji ve disfaji yakınmalarıyla başvuran iki olguda yapılan endoskopik incelemede; birinci hastada özofagus üst 1/3, ikinci hastada ise orta 1/3 segmentte ülserler görüldüğünü bildirmişlerdir.^[15] Aktuğ-Demir ve arkadaşlarının bruselloz nedeniyle doksisisiklin tedavisi başlanan 47 yaşındaki olgusunda ilacın dördüncü dozundan sonra retrosternal yanma, disfaji semptomları başlamış, yapılan endoskopik incelemede özofagusun 30. santimetresinde 2x1cm çapında soliter ülser saptanmıştır.^[16] Öztürk ve arkadaşları akne vulgaris tedavisi sırasında doksisisiklin kullanımına bağlı özofajit ve ülser gelişen bir olgu sunmuşlar, yapılan endoskopik incelemede özofagus orta kesiminde mukozal hipertrofi ve sirküler tarzda düzensiz sınırlı hemorajik karakterli ülser alanları saptandığını bildirmişlerdir.^[7] Ülserler genellikle küçük ve yüzeysel fokal inflamasyon şeklindedir. Nadiren de olsa derin ülserler saptanabilir. Mediasten veya büyük damarlara penetrasyon gösteren ilaca bağlı ülserler, bazen mediastinit veya ciddi kanamalara (%7) neden olmaktadır.^[12,14] Hastamızda özofajite bağlı komplikasyon izlenmemiştir.

İlaça bağlı özofajitlerin tedavisinde, özofajite neden olan ilaç kesildikten sonra sukralfat, topikal anestezi ve asit baskılayıcı ilaçlar kullanılmaktadır.^[10,13] Sukralfatın hasarlı mukoza, nekrotik doku ve ülserlerde mukozal rejenerasyonu ve prostoglandin salınımını uyardığı gösterilmiştir.^[8] Hastamızın kullandığı doksisisiklin kesilmiş ve özofajitin tekrarlama olasılığı nedeniyle, bundan sonra doksisisiklin kullanmaması önerilmiştir. Hastamızda, özofajit tedavisi ile olağan seyri içinde iyileşme sağlanmıştır.



Şekil 1. Özofagus 1/3 orta bölümünde 2 santimetrelilik bir segmentte yüzeysel ülserasyonların endoskopik görüntüsü

Doksisiklin geniş spektrumu ve atipik mikro-organizmalara etkisi nedeniyle oldukça sık kullanılan bir antimikrobiyal ilaçtır. Doksisiklin kimyasal özofajite neden olabilir. Olgumuzda olduğu gibi, ilacın süresinden bağımsız olarak tek doz kullanım sonrasında dahi özofageal ülser gelişebilmektedir. İlaça bağlı özofajit önlenemez bir morbidite nedenidir. İlaçların az su ile alınması veya ilaç alındıktan kısa bir süre sonra yatılması, ilaca bağlı özofajit gelişiminde düzeltilebilir en önemli iki etkidir. Ayrıca doksisiklin reçetelenen hastalara yan etkileri ve önlenmesi konusunda gerekli uyarıların yapılması, ilaca bağlı ülser gelişimini azaltmada oldukça etkili olacaktır.

Adölesan dönemde akne sık görülmekte ve tedavisinde tetrasiklin grubu ilaçlar tercih edilmektedir. Bu grup ilaçlar nadirde olsa direkt ösefagus ya da mide mukozasına yapışarak o bölgede erozyona sebep olabilir. Birinci basamak hekimleri öykü ve fizik bakıya dayanarak bu gibi olguları tanıyabilir ve yönetebilirler, endoskopi mutlaka gerekmemektedir. Hastaya birkaç gün bol sıvı alması, katı gıdalardan uzak durması ve mukoza koruyucu olarak proton pompa inhibitörleri ve antiasit ilaçlar alması önerilir. Ancak lezyonun büyüklüğü, özofagus ülseri olup olmadığı kesin olarak endoskopi ile anlaşılır. Bu yazıda tek doz doksisiklin kullanımına bağlı oluşan özofagus ülseri olgusu sunularak birinci basamakta ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen bu durumların önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

- Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: Pathogenesis, incidence, prevention, and management. *Drug Safety* 2000; 22(3):237-49.
- Eng J, Sabanathan S. Drug-induced esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1991;86(9):1127-33.
- Kearney D, McDonald GB. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medications, radiation, and trauma. In: Feldman M, Freidman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders; 2002.623-47.
- Acar MA, Aksungur VL. Acne and similar diseases. 3rd ed. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL editors. *Dermatoloji*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008.1189-216.
- Jaspersen D. Drug-induced esophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention, and management. *Drug Safety* 2000;22(3):237-49.
- Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):298-305.
- Aytaç Ş, Türkay C. Drug-induced esophageal injury. *Akademik Gastroenteroloji* 2005;4(1):43-5.
- Öztürk S, Berçin S, Kırtak N. Esophagitis and ulcer induced by doxycycline. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2011;9(3):195-7.
- İşler M, Bahçeci M, Aksakal G. Doxycycline-Induced Esophageal Ulceration: Report of two cases. *T Klin J Gastroenterohepatol* 2001;12(3):191-3.
- Arıcı DS, Göze F, Akbayır N. Doxycycline-induced esophagitis. *Türk J Gastroenterol* 1999;10(2):179-81.
- Akbayır N, Alkim C, Erdem L, Sakız D, Sökmen MH. A case report of doxycycline induced esophageal and gastric ulcer. *Türk J Gastroenterol* 2002;13(4):232-5.
- Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1987;82(8):758-63.
- Agha FP, Wilson JA, Nostrand TT. Medication-induced esophagitis. *Gastrointest Radiol*. 1986;11(1):7-11.
- Pinos T, Figueras C, Mas R. Doxycycline-induced esophagitis treatment with liquid sucralphate. *Am J Gastroenterol* 1990;85(7):902-3.
- Baher PH, Mc Donald GB. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medication, and trauma. In: Feldman M, Schar Schmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 6th. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998.5119-39.
- Saçıkara M, Nazlıgül Y, Kızılca G, Bulur O. Doxycycline-induced esophagitis: Report of two cases and review of the literature. *Dicle Medical Journal* 2010;37(3):297-9.
- Aktuğ-Demir N, Ural O. Esophagitis Induced By Doxycycline Treatment. *Turkish Journal of Infection* 2007;21(4):205-9.

Geliş tarihi: 27.03.2014

Kabul tarihi: 28.05.2014

Çevrimiçi yayın tarihi: 28.08.2014

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Prof. Dr. Ruhuşen Kutlu

e-posta: ruhuse@yahoo.com