

Doksisikline Bağlı Özofagus Ülserasyonu (İki Olgu Nedeniyle)

Dr. Rauf SEZER, Dr. Güngör BOZTAŞ, Dr. Zeynel MÜNGAN, Dr. Celal ULAŞOĞLU,
Dr. Sabahhatin KAYMAKOĞLU, Dr. Sadakat ÖZDİL, Dr. Fatih BEŞİŞİK, Dr. A. Faruk AĞAN,
Dr. Arif ACAR, Dr. Oktay YEGİNSÜ, Dr. Nurten EROL

Özet: Tedavi amacı ile doksisiklin kapsül kullanımı sonrası oluşan özofagus ülserleri iki olgu nedeniyle incelenmiş ve ilgili literatür bilgileri ışığında oluş mekanizmaları, klinik özellikleri, tedavi ve korunma önerileri gözden geçirilmiştir. Olgularda diğer özofagus ülseri nedenleri araştırılmış, nükleer tıp ile özofagus transit zamanı ölçümü ve ikinci olguda manometrik çalışmalar yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Doksisiklin, özofagus ülseri.

Antimikrobiyal ajanlar gastrointestinal sistemde iki yolla hasar oluşturabilirler. Bunlar direkt toksisite ve mikroflorayı değiştirmek suretiyle indirekt yollardır. Direkt etki ile özofagus ülseri oluşturabilen antimikrobiyal ilaçların başında tetrasiklin ve türevleri gelmektedir (1). Antibakteriyel, antifungal, antiparaziter ve antiviral ajanların gastrointestinal traktustaki yan etkileri genel olarak iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, glossit, stomatit, disfaji, enterokolit, kanama, toksik hepatit, kabızlık, pankreatit, kandidiazis, dişte renk değişikliği şeklinde sıralanabilir. Bu yan etkilerin hemen tamamı tetrasiklin içinde bildirilmiştir (1,2).

İlk defa 1966 da elde edilen doksisiklin, streptomycetes aureofaciens'den çıkarılan klortetrasiklinin semisentetik bir türevidir. Yarı ömrü 16-18 saattir. Oral dozun %95'i emilir. Emilim en çok mide ve üst ince barsaktadır ve açlık halinde en fazladır. Renal yetmezlikte rahatlıkla kullanılabilen bir tetrasiklin türevidir. (2).

Summary: (DOXYCYCLINE INDUCED ESOPHAGEAL ULCER)

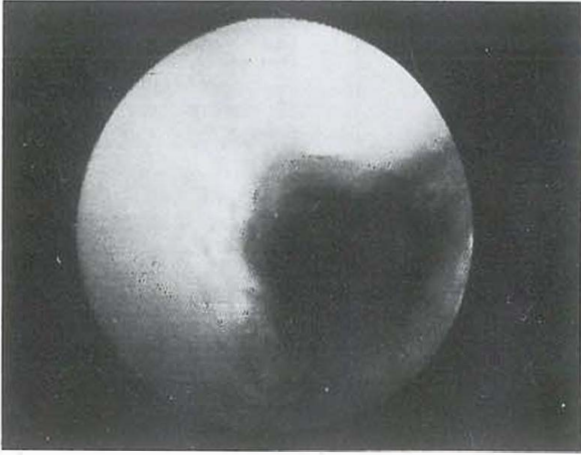
Drug induced esophageal ulcers are discussed because of two such cases to doxycycline ingestion. Two female patients-19 and 23 years old had esophageal ulcers because of taking doxycycline capsules at bed time for acne therapy. The patients were normal with endoscopic, nuclear medicinal and-in second case-manometric methods. Informing and warning the patients about the usage of such drugs seem to be necessary.

Key Words: Doxycycline, esophagus, ulcer

Doksisiklin kullanımı sonrası özofagus ülserleri gelişmiş iki olgu nedeni ile ilaca bağlı özofagus hasarlarının çeşitli yönleri ile incelenmesi amaçlanmıştır.

OLGU I

Ö. K., 23 yaşında bayan hasta. Kliniğimize 16 Nisan 1992 tarihinde başvurmasından önce akneleri nedeni ile verilen doksisiklin kapsülleri kullanmaya başlamış. 9 gün önce gece yatarken aldığı ilacın yemek borusunda takıldığını hissetmiş. Göğüs ağrısı başlamış. Ağrı devamlı karakterde, geğirme ve gıda alımı ile artan özellikte imiş. Yapılan endoskopide ön kesici dişlerden itibaren özofagusta 31. santimetrede 3 adet iyi sınırlı ülserasyonlar saptanması, batma ve yanma hissi ile beraber ateş yükselmesi nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Özgeçmişinde 10 yıl önce sarılık geçirme hikayesi dışında özellik yoktu. Fizik muayenede yüzde akneleri, ağız mukozası ve dilde aftlar mevcuttu. Diğer muayene bulguları ve biyokimyasal testleri normaldi. Paterji testi negatif bulundu.



Resim 1: İkinci olguda belirlenen özofagus ülserinin görünümü.

Gastroskopik olarak ülser çevresinden alınan biyopsi "hafif derecede displazik değişiklikler içeren papillomatöz proliferasyon gösteren eozinofil polimorf nüveli lökositlerden zengin kronik ülseratif özofajit" olarak değerlendirildi. Radyoizotopla yapılan özofagus transit zamanı normal olarak bulundu. Parenteral antibiyotik, antasit, sukralfat ve omeprazol tedavisine çabuk cevap veren hastada klinik yakınmalar kayboldu. Kontrol endoskopisinde ülserlerin tamamen iyileşmiş olduğu görüldü.

OLGU II

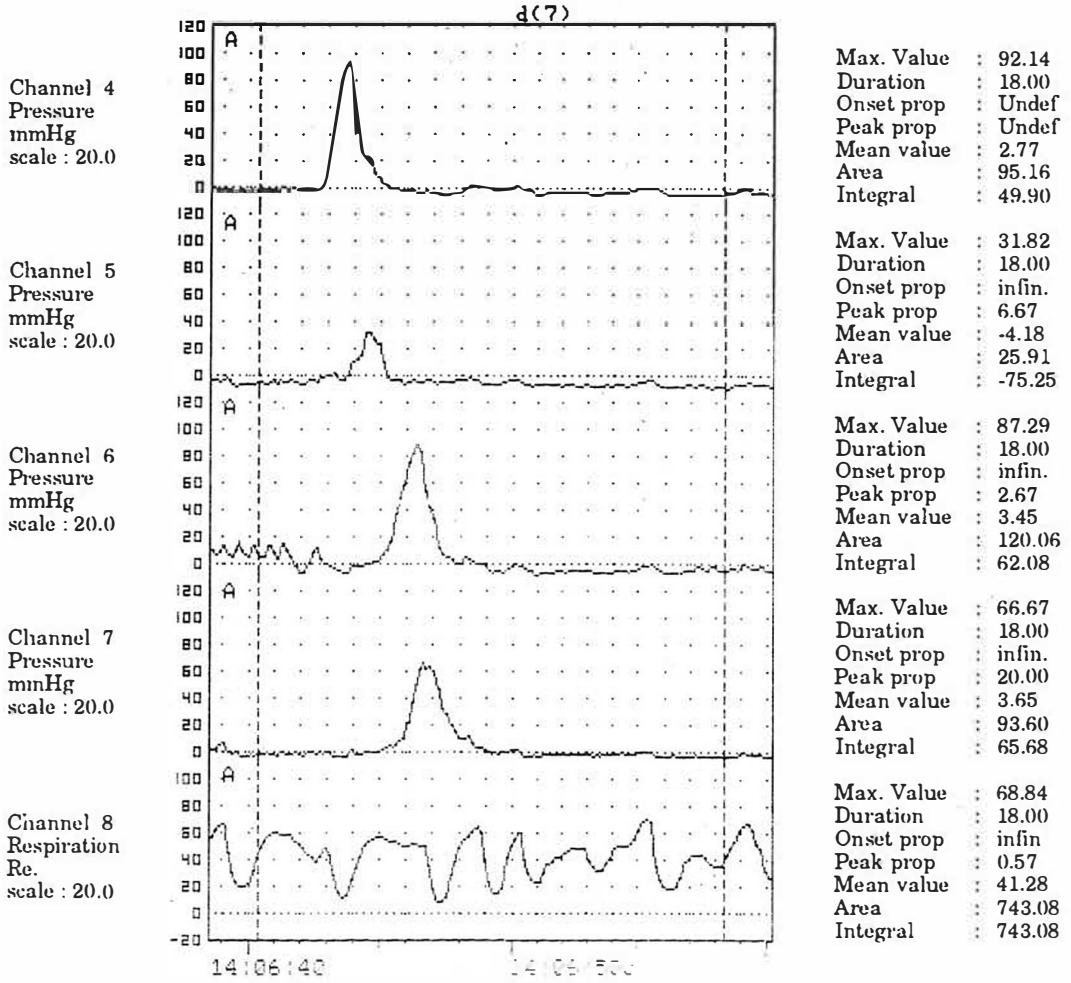
İ.Ü., 19 yaşında bayan hasta. 25 Şubat 1993 tarihinde göğsünde yanma, ağrı, gıdaların yemek borusunda takılma hissi yakınmaları ile başvurdu. Bir hafta önce akneleri nedeni ile gece yataken günde tek doz doksisiklin kullanmaya başlayan hastada, ikinci dozdan sonra başlayan bu yakınmalar ortaya çıkınca ileri tetkik için Bilim Dahimize gönderilmiş. Tetkik edilmek üzere yatırılan hastanın fizik muayenesinde akneleri dışında patoloji belirlenmedi. Biyokimyasal tetkikleri normaldi. Üst gastrointestinal endoskopik incelemede özofagusta ön kesici dişlerden itibaren 32. cm'de lümeni çepeçevre saran, yer yer birbirleri ile birleşme eğilimli çok sayıda ülserasyon görüldü (Şekil 1). Biyopsi sonucu "hafif papillomatöz epitel proliferasyonu gösteren mukozada kronik iltihap" olarak değerlendirildi. Radyoizotopla yapılan özofagus transit zamanı normal olarak bulundu. Özofagus pasaj grafisinde özellik belirlenmedi. Özofa-

gusun manometrik tetkikinde üst özofagus sfinkter tonusunun normal olduğu, yutkunma ile yeterince gevşediği, bunu takiben özofagusta peristaltizm olduğu, alt özofagus sfinkter istirahat basıncı ve yutkunmaya cevabının normal olduğu görüldü. Manometrik incelemenin genelde normal bulgular göstermiş olmasına rağmen alt özofagus sfinkterinden 10 cm proksimalde orta özofagusta tespit edilen yüksek istirahat basıncı ve sadece bu kanalda görülen repetitif kontraksiyonları varlığı hastada endoskopik olarak tespit edilmiş olan ülserli bölgeye uyduğu belirlendi (Şekil 2). Sitomegalovirüs, HIV, Ebstein-barr virüsü için serolojik testler negatif bulundu. Omeprazol kapsül, dekspantenol pastil ve eritilerek verilen sukralfat ile yakınmaları gerileyen hastaya yapılan kontrol endoskopisinde lezyonların tamamen düzeldiği görüldü. Ülser iyileşmesinden bir ay sonra yinelenen manometrik incelemede orta özofagusta daha önce yüksek istirahat basıncı gösteren bölgede bu durumun normal seviyeye indiği görüldü.

TARTIŞMA

İlaça bağlı özofagus ülseri önceden sanıldığından daha yaygın bir problemdir. Buna yol açan ilaçların başında tetrasiklin ve türevler (tetrasiklin, oksitetrasiklin, doksisiklin, demoklosiklin, minosiklin, metasiklin) gelir (1-3). Ayrıca klindamisin (4) ve ampisilin (5) ile oluşan özofagus ülserleri bildirilmiştir. Antibiyotik dışı ilaçlardan ise potasyum klorid ve kinidin sıklıkla özofagus ve daha distal gastrointestinal mukozada ülser oluşturabilir (6). Clinitest, praxilene, kromolin sodyum, papain, lincomisin, karbakol, kaptopril, oral teofilin, askorbik asit (4), emeprium amide (7), mexiletine (8), oral kontraseptifler (9,10), sulindak (11), ferröz sulfat ve diğer NSAID ile bildirilmiş ülserler vardır (12,13).

İlaç bağlı özofagus ülserinde klinik bulgu olarak disfaji, ağrılı yutma, retrosternal yanma, mediastinit, kanama ve hatta ölüm bildirilmiştir (12). Endoskopi çepeçevre ülserasyon gösterir. Bazan "öpüşen ülserler" görülebilir. Çevresel özofajit, eritem ve konjesyon vardır. Biyopsi nonspesifik özofajit olarak değerlendirilir, herpetik ülserler ve Barrett özofajiti benzer görünüm verebileceğinden şüpheli hallerde biyopsi gereklidir (1,4). Literatürden derlenmiş 119 ol-



Resim 2: İkinci olguya ait ülser bölgesine uyan yüksek istirahat basıncı (Kanal 5).

guda lokalizasyon açısından lezyonların %9'u üst, %70'i orta ve %21'i alt özofagusta yer almıştır (4).

İlacın sıklıkla arkus aorta hizasında takılması buradaki fizyolojik özofagus darlığına, sol atrium büyümesine ya da özofagusun primer kusuruna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (6). Daha distaldeki ülserlerin oluşumunda kifozite, yaşlılık veya motilite bozukluğu suçlanmış, susuz yutulan kapsüllerin iki saate yakın özofagusta kalabildiği gösterilmiştir (12). pH'ın değişmesi, direkt kimyasal toksisite ve bazı ilaçların anti-kolinergik etkileri ile gastro-özofajial reflüyü artırmasında etken olarak öne sürülmüştür (4).

Literatürde bildirilen olgularda, hastaların genç yaşta olması, önceden özofagusla ilgili semptom-

ların olmayışı, kapsüllerin susuz yada yatar pozisyonda alınışı paylaşılan ortak noktalar olarak belirlemekte, doksisisiklinin sitokimyasal özellikleri, özofagusun peristaltik bozukluğu yada bu iki faktörün birleşmesi sözkonusu edilmektedir (14). Doksisisiklinin asidik pH'sı ve epitelyal hücrelerde birikme eğilimi yanısıra in vitro olarak gösterilmiş hemolitik etkisi ülserojen özelliklerini izah edebilir. Mililitrede 16 mg'lık doksisisiklin suspansiyonunda 24 dakikalık sürede eritrosit hemolizi maksimum bulunmuştur. Bu durum doksisisikline bağlı mavi-yeşil renk değişiminin hemolitik olaya bağlı olabileceğini düşündürmüştür (14,15). Jelatin kapsülün 5-10 dakikada erimesi ve yakınmaların ilacın alınımından birkaç saat sonra ortaya çıkışı ve kapsül içeriğinin mukozaya dağılımın eşit olmayışı irili ufaklı ülserasyonların varlığını izah etmektedir (14). İkinci

mekanizma ise ilaç alımı ile eşzamanlı ve geçici zayıf peristaltizmdir. Baryum sulfat tabletlerinin yatar pozisyonda yutulması ile normal bireylerde ilacın özofagusta kalış süresi 5-90 dakika arasında bulunmuştur. Çok küçük lokmalar ilerletici peristaltik dalgaları tam uyaramamaktadır (16). Bir çalışmada ilaçla alınan sıvı miktarı ve hastanın yaşlı oluşu takılma ile ilişkili bulunmuştur (17). Deneysel olarak salyada eritilen ilaçlar içinde doksisiklin en fazla olmak üzere aspirin, askorbik asit ve tetrasiklin ph'yı eşit yöne çekerken fenitoin artırmış, potasyum klorit ve kinidin gibi kostik zedelenme yaptığı bilinen iki ilaç ise ph'yı değiştirmemişlerdir. Bu ilaçların lokal irritan etki ile zedelenme yaptığı düşünülmüştür (17,18). Schatzki halkası, büyük sol atriyum veya hiatal herni özofagusta takılmayı kolaylaştırmaktadır (17).

Bildirilen olgularda ilacın susuz (9,19,20) ve yatar durumda alınması (21), alt özofagus sfink-

ter yetmezliği sonucu gastroözofajial reflü, alındıktan sonra yatılması muhtemel kolaylaştırıcı faktörler olarak belirtilmiştir (22,23). Komplikasyon olarak striktür, aortaya, sol atriuma fistülizasyon, özofagus rüptürü bildirilmiştir (4).

Bizim her iki olgumuzunda genç oluşları, akne tedavisi için ilacı yatarken ve az sıvı ile almaları, ülserlerin özofagusta 30. santimetrelerde oluşu, bir yayında da belirtildiği gibi (24) sukralfatın tedavi protokolüne eklenişi ile ülserlerin hızla düzelmiş olması dikkat çekici özellikleri oluşturmaktadır. Doksisiklin ve özofagusta ülser yapabilecek ilaçları tedavi amacı ile kullanacak hastalara, bunları bol su ile ve gündüz saatlerinde almaları tavsiye edilmelidir. Özellikle motilite kusuru olan hastalara bu ilaçların özofagusta yapabileceği yan etkiler konusunda gerekli açıklamaların yapılması, ciddi özofagus komplikasyonlarını oluşmadan önce önleme açısından gerekli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chang TW. Antibiotic associated injury to the gut. *Bockus Gastroenterology*. WB Saunders Co. Phil. 1985; p. 2583-2592.
2. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents, Ch 52. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 7 th ed. Macmillan Co. New York, 1985; 1170-9.
3. Winckler K. Tetracycline ulcers of the oesophagus; endoscopy, histology, and roentgenology in two cases, and review of the literature. *Endoscopy*, 1981; 13: 225-8.
4. Eng J, Sabanathan S. Drug-induced esophagitis. *The Am J Gastroenterol*. 1991; Vol. 86, No. 9: 1127-33.
5. Rambaud S, Elkharrat D, Gajdos P. Esophageal ulcer after ingestion of ampicillin (letter) *ann Med Interne* 1990; 141 (3): 275.
6. Mason SJ, O'meara TF, Drug-induced esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3:115-120.
7. Mørck HI, Nielsen WM, Kirkegaard P. Esophageal ulcer caused by emepromium bromide. *Ugeskr Laeger*. 1981 Mar 2; 143 (10): 623 (English Abstract)
8. Rudolph R, Seggewiss H, Seckfort H. Esophageal ulcer caused by mexiletine. *Dtsch Med Wochenschr* 1983 Jul 1; 108 (26): 1018-20.
9. Allmendinger G. Esophageal ulcer caused by the "pill" *Z Gastroenterol* 1985 Oct; 23 (10): 531-3.
10. Oren R, Fich A. Oral contraceptive induced esophageal ulcer, two cases and literature review. *Dig Dis Sci*. 1991 Oct; 36(10): 1489-90.
11. Levine MS, Rothstein RD, Laufer I. Giant esophageal ulcer due to Clinoril. *AJR* 1991 May; 156 (5): 955-6.
12. Shearman DJC, Finlayson NDC. Diseases of the gastrointestinal tract and liver. Chapter 6: The oesophagus. Churchill-Livingstone, New York, 1989; p. 181.
13. Collins FJ, Matthews HR, Baker SE, Strakova JM. Drug induced oesophagus injury, *Br Med J*, 1979; 1: 1673.
14. Delpre G, Kadish U. More on esophageal ulcerations due to tetracycline and doxycycline therapy. *Gastrointestinal Endoscopy*. May 1981; 27: 108-109.
15. Omeara TF. A new endoscopic finding of tetracycline-induced esophageal ulcers. *Gastrointestinal Endosc* 1980; 26: 106.
16. Evans KT, Roberts GH, Where do all the tablets go? *Lancet* 1976; 2: 1237.
17. Bonavina L, DeMeester TR, McChesney L et al. Drug-induced esophageal strictures. *Ann Surg* 1987; 206: 173-83.
18. Kikendall JW, Friedman AC, Anthony M, et al. Pill induced esophageal injury. *Dig Dis Sci* 1983; 28: 174-82.
19. Ramirez RA, Valladeras G, Barreda CC. Esophageal ulcers induced by doxycycline: evaluation of four cases. *Acta Gastroenterol Latinam*. 1981; 11(2): 309-13.
20. Bissonette B, Biron P. Esophageal ulcer caused by doxycycline. *Can Med Assoc J* 1984 Nov 15; 131 (10): 1186-8.
21. Fich A, Eliakim R, Goldin E. Doxycycline induced esophageal ulcer. *Harefuah* 1986 May 15; 110 (10): 509-10.
22. Kolarski V, Petrova K, Nikolov S, Petrova D. Doxycycline esophagitis and esophageal ulcer. *Vutr Boles*. 1988; 27(1): 63-7.
23. Mur VM, Guerrero NJ, Cahoza LF. Esophageal ulcer caused by doxycycline. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1989 Jul; 76 (1): 67-9.
24. Halabi H, Rodriguez M, Suarez A et al, Drug induced esophageal ulcer: three cases treated with sucralfate (letter). *Rev Esp Enferm Dig*. 1990 Oct 78(4). p. 254.