



Engin Şenel,
Firdevs Topal*,
Cem Mansuroğlu**,
Yasemin Yuyucu
Karabulut***

Doksisiklin Tedavisinin Neden Olduğu Özofajit

Esophagitis Induced by Doxycycline Treatment

Öz

Özofajit, özofagusun en yaygın hastalığıdır. İlaç kullanımı, kimyasal özofajit nedenlerinden biridir. Burada akne tedavisinde doksisiklin kullanımı nedeniyle özofajit gelişen 17 ve 18 yaşlarında iki erkek hasta sunuyoruz. Her iki olgu da yaklaşık bir haftadır doksisiklin kullanmaktaydı. On yedi yaşındaki olguda özofagus üst ve orta kesimde ülserasyonlar saptandı. On sekiz yaşındaki olguda ise özofagus orta kısımda sirküler ülserasyonlar mevcuttu. Doksisiklinin neden olduğu özofajit, hekimin hastayı ilaç alımı konusunda yeterince bilgilendirmesiyle önlenilebilir bir durumdur.

Anahtar kelimeler: Akne tedavisi, doksisiklin, özofajit, ülserasyon, endoskopi

Abstract

Esophagitis is the most common disease of the esophagus. Drug use is one of the reasons of chemical esophagitis. Herein, we report two male patients of 17 and 18 years of age who developed esophagitis in acne treatment with doxycycline. Both patients took doxycycline capsules for approximately one week. Ulcerations were detected at upper and mid-esophagus of the 17-year-old patient. Circular ulcerations were found at mid-esophagus of the 18-year-old case. Doxycycline induced esophagitis is a preventable disease with the physician giving appropriate medication ingestion advice to the patient.

Keywords: Acne treatment, doxycycline, esophagitis, ulceration, endoscopy

Hittit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Gastroenteroloji
Kliniği, İzmir, Türkiye

**Fatih Sultan Mehmet Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Deri
ve Zührevi Hastalıklar Kliniği,
İstanbul, Türkiye

***Çankırı Devlet Hastanesi,
Patoloji Laboratuvarı,
Çankırı, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Engin Şenel, Hittit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Çorum, Türkiye
Tel.: +90 364 223 0300/1008
E-posta: enginsenel@enginsenel.com
Geliş Tarihi/Submitted: 10.03.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 10.03.2014

**Bu çalışma, 9-13 Ekim 2012
tarihinde, Gaziantep XXIV.
Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde
sunulmuştur.**

@Telif Hakkı 2016 Türk Dermatoloji
Derneği Makale metnine www.
turkdermatolojidergisi.com web
sayfasından ulaşılabilir.

@Copyright 2016 by Turkish Society
of Dermatology - Available on-line
at www.turkdermatolojidergisi.com

Giriş

Doksisiklin, akne tedavisinde sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Özofajit en yaygın özofagus hastalığıdır. Disfaji, retrosternal ağrı ve odinofaji, özofajitin en sık semptomlarıdır. Özofajitin en yaygın formu ise kimyasal özofajittir. Kimyasal özofajitin en sık nedeni reflü hastalığıdır (1). İlaçlar ve korozif maddeler kimyasal özofajitin reflü hastalığı haricindeki nedenleridir. İlaça bağlı ilk özofajit olgusu 1970 yılında yayımlanmıştır. İlk olgudan bu yana 100'den fazla ilaç, ilaca bağlı özofajitten sorumlu tutulmuştur. Doksisiklin, özofajite neden olduğu bilinen en sık ilaçlardan biridir (2). Doksisikline bağlı gelişen özofajit saatler veya günler içinde retrosternal yanma ve disfaji semptomlarına neden olabilir (3). Burada, dermatolojik pratikte sık karşılaşılabilecek akne tedavisi sırasında gelişen iki doksisikline bağlı özofajit olgusu sunuyoruz.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Akne vulgaris tanısıyla tedavi için bir haftadır doksisiklin 100 mg 1x1 kullanan 17 yaşında erkek hasta yutkunmada zorluk ve göğüste yanma şikayeti ile gastroenteroloji kliniğine başvurdu. Hastaya yutkunmada zorluk ve ağrı olduğu için acil endoskopi yapıldı. Endoskopide özofagus proksimalde yaklaşık iki cm çapında üzerinde eksuda ve kan artığı bulunan ülser izlendi. Ayrıca özofagus üst ve orta kesimde en büyüğü yaklaşık bir cm olan 4-5 adet yüzeysel ülserasyonlar saptandı (Resim 1). Histopatolojik incelemede papiller elongasyon, bazal hücre hiperplazisi, genişlemiş intrasellüler aralıklar ve enflamatuvar hücreler gözlemlendi (Resim 2, 3). Gastroenteroloji servisine yatırılan hastanın oral alımı kesildi. IV serum tedavisi başlandı. Tedavi sonrası şikayetleri geçen hasta 3 gün sonra taburcu edildi.

Olgu 2

Altı gündür akne vulgaris tedavisi için doksisisiklin 100 mg 1x1 kullanan 18 yaşında erkek hasta göğsünde ağrı ve boğazda takılma hissi şikayetiyle gastroenteroloji kliniğine başvurdu. Endoskopik incelemede özofagusun orta kısmında lümende sirküler tarzda uzanım gösteren yaklaşık 3 cm boyutunda derin ülserler izlendi (Resim 4). Önceki olguya benzer histopatoloji yanı sıra rejeneratif epitelyal hücreler de saptandı (Resim 5, 6). Hastanın doksisisiklin tedavisi ve oral alımı kesildi. Şikayetleri gerileyen hasta dört gün sonra taburcu edildi.

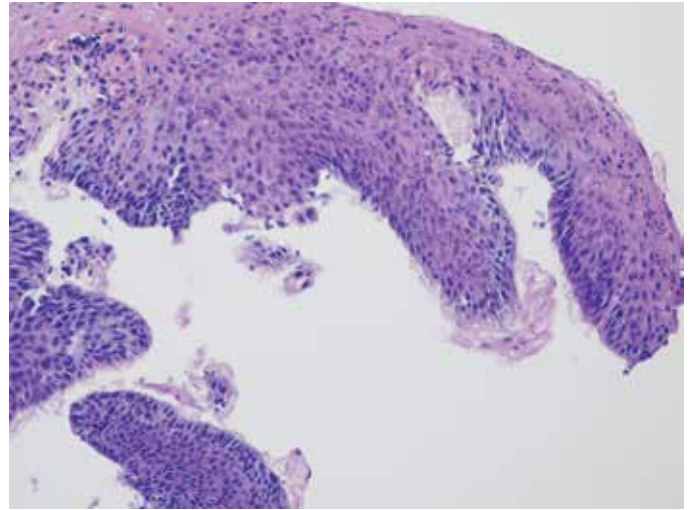
Tartışma

İlacın neden olduğu özofagus hastalıkları nadir değildir ancak insidansı 1 milyonda 3,9-4 olarak bulunmuştur (1). Önlenbilir olduğu ve çoğunlukla kendini sınırlayabildiği için

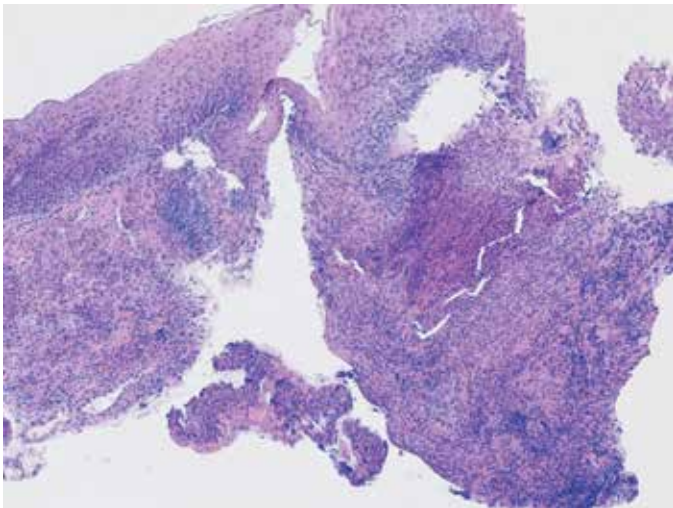
muhtemelen olması gerekenden daha az rapor edilmektedir. İlaçların neden olduğu özofajitlerin %90'ının nedeni tetrasiklin ve deriveleri, kinidin ve potasyum klorürdür. Aspirin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, askorbik asit, demir preparatları ve bazı antibiyotikler de sorumlu tutulan diğer ilaçlardır. Doksisisiklin, özofagus ülserlerine en sık neden olduğu bilinen ilaçlardandır (2). Doksisisiklin yaklaşık 10 mililitre tükürük veya su içinde çözündüğünde, ortam pH'ı yaklaşık 3'e düşer. Bu asidik ortam özofagus epitelinde hem doğrudan hasar oluşturmakta hem de çözünmesiyle oluşan asidik ortam protein sentezini inhibe etmekte ve epitel onarımını engellemektedir (3). Kullanılan ilacın formu, büyüklüğü gibi ilaca bağlı etkenler de özofagus harabiyeti riskini değiştirebilir. Örnek olarak büyük tablet formundaki ve kapsül formundaki ilaçların, özofagusta kalış süresi uzadığı için özofagus hasarı yapma riskleri artarken; sıvı formundaki ilaçların özofagus hasarı yapma oranı ise daha az olarak bulunmuştur. Doksisisiklin içeren kapsüllerin



Resim 1. Özofagus orta kesimde yüzeysel ülserler



Resim 3. Papiller elongasyon, bazal hücre hiperplazisi ve genişlemiş intrasellüler aralıklar (H&E, x100)



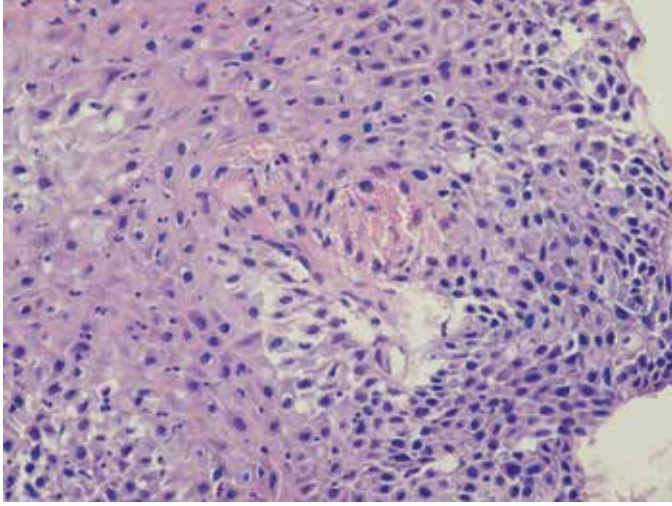
Resim 2. Epitelyal tabaka ve lamina propriada enflamatuvar hücreler (H&E, x40)



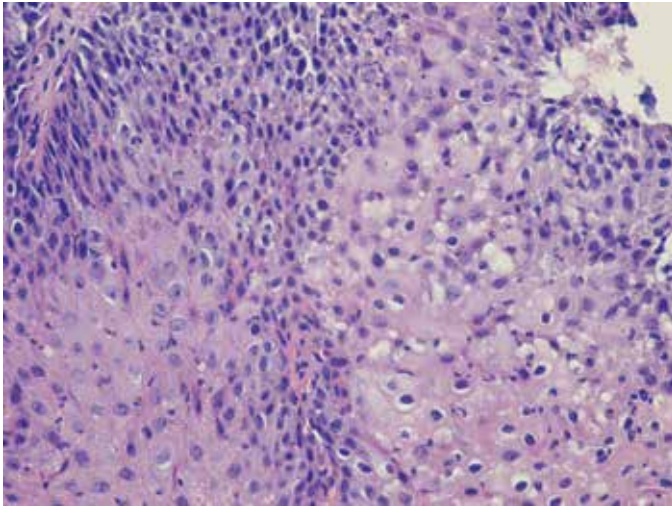
Resim 4. Özofagus orta kısım lümende sirküler ülserler

özofagusta kalış süresinin, tabletlere oranla 3 kat daha uzun olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (4). Hastaya bağlı çeşitli faktörlerde özofajit riskini arttırabilir. Bunlar arasında kullanılan ilacın yetersiz sıvıyla birlikte alınması, azalmış tükürük salgısı, reflü özofajiti veya skleroderma gibi özofagus motilitesini azaltan hastalıklar ya da ilacın yatmadan hemen önce alınması sayılabilir (2,3). Bizim hastalarımızda gelişen özofajiti kolaylaştıran nedenin yetersiz sıvı alımı olduğunu düşünmekteyiz.

Özofagus hasarı yapma olasılığı bulunan bir ilacı almakta olan hasta, disfaji, odinofaji ya da retrosternal göğüs ağrısı ile başvuruyor ise şüphelenmek gerekmektedir. Klinik ve öykü tanı için önemli ipuçları verse de tanıda endoskopi altın standarttır (2). Endoskopik incelemede en sık görülen bulgu, tek veya yaygın kümeleşme eğilimi gösteren yüzeysel ülserlerdir (5). Baryumlu özofagus grafisi radyolojik



Resim 5. Lenfosit, nötrofil ve eozinofil lökositlerden teşkil enflamatuvar hücreler (H&E, x200)



Resim 6. Rejeneratif epitelyal hücreler (H&E, x200)

incelemeler tanı koymada yardımcı olsa da yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (6). İlaça bağlı özofajitin spesifik bir histopatolojik bulgusu ise yoktur. İlaça bağlı özofajitler genellikle özofagusun anatomik olarak daraldığı bölgelerde izlenirken, en sık orta 1/3'lük bölümde görülür (7). Bizim her iki olgumuzda da orta özofagusta ülser izlendi.

Genellikle doksisisikline bağlı özofajitler, sorumlu ilacın kesilmesiyle birlikte hızla düzelme eğilimine girse de, az sayıda olguda derin ülserler sonucu strüktür gelişebildiği gibi özofagusta perforasyon sonucu mediastinite veya ciddi kanamalara sebep olabilir (8). Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı genellikle önerilir ancak reflü özofajiti olmayan hastalarda kanıta dayalı yararlılıkları düşük bulunmuştur. Hastalığın ciddi seyrettiği olgularda oral alımının kesilerek, hospitalizasyon gerekebilir (2).

Sonuç olarak, bu olguları, doksisisiklin kullanan hastalarda özofajit riskinin dermatologlarca göz ardı edilmemesi gerektiğinin altını çizmek için rapor ettik. Doksisisiklin kapsül kullanan hastalara ilacın bol suyla alınması ve alımdan sonra kısa süre içinde yatılmamasının önerilmesi, ilaca bağlı özofajitlerin büyük çoğunluğunu oluşturan doksisisiklin özofajitini önemli ölçüde azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Hasta Onayı: Firdevs Topal, Engin Şenel, Cerrahi ve Medikal Uygulama: Firdevs Topal, Konsept: Engin Şenel, Yasemin Yuyucu Karabulut, Dizayn: Engin Şenel, Cem Mansuroğlu, Veri Toplama veya İşleme: Cem Mansuroğlu, Yasemin Yuyucu Karabulut, Analiz veya Yorumlama: Engin Şenel, Cem Mansuroğlu, Literatür Arama: Engin Şenel, Cem Mansuroğlu, Firdevs Topal, Yasemin Yuyucu Karabulut, Yazan: Engin Şenel, Cem Mansuroğlu.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Jaspersen D. Drug-induced oesophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000;22:237-49.
2. Shelat VG, Seah M, Lim KH. Doxycycline induced acute erosive oesophagitis and presenting as acute dysphagia. *J Assoc Physicians India* 2011;59:57-9.
3. Guttman OR, Zachos M. Drug-induced esophageal injury with an occult vascular ring. *Paediatr Child Health* 2011;16:554-6.
4. Boyce HW, Jr. Drug-induced esophageal damage: diseases of medical progress. *Gastrointest Endosc* 1998;47:547-50.
5. Öztürk S, Berçin S, Kirtak N. Doksisisiklin kullanımına bağlı gelişen özofajit ve ülser. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2011;9:195-7.
6. Al Mofarreh MA, Al Mofleh IA. Doxycycline-induced esophageal ulcerations. *Saudi J Gastroenterol* 1998;4:20-4.
7. Valean S, Petrescu M, Catinean A, et al. Pill esophagitis. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:159-63.
8. Saçıkara M, Nazlıgül Y, Kızılca G, et al. Doksisisiklin özofajiti: İki olgu nedeniyle literatürün gözden geçirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2010;37:297-9.