

İlaç kullanımına bağlı gelişen özofagus hasarı

Drug-induced esophageal injury

Şirin AYTAÇ, Cansel TÜRKAY

Fatih Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve amaç: Muhtelif yakınmalar ve endikasyonlar ile endoskopi ünitemize başvuran ve özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılan olguların arasında ilaç kullanımını sonucu meydana gelmiş özofageal yaralanmaların irdelenmesi. **Gereç ve yöntem:** Ağustos 2001- Şubat 2004 döneminde endoskopi ünitemizde ÖGD yapılmış toplam 6475 hastanın kayıtları ve histopatolojik değerlendirilmeleri retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** 6475 hastanın 23'ünde (% 0.35) ilaca bağlı özofageal ülser ve özofajit bulguları saptandı. Hastaların 13'ü (% 58) kadın, 10'u (% 42) erkekti. Yaş ortalaması 51.26 ± 18.43 (22-71) idi. 23 olgunun 9'unda (% 41) tetrasiklin ve doksisisiklin, 6'sında (%25) alendronat, 2'sinde (%8) potasyum klorür, 2'sinde (%8) ibuprofen ve 4'ünde (%17) aspirin kullanımını belirledi. Orta özofageal segmentte bir veya daha fazla sayıda ülserasyon ve erozyonlar tipik endoskopik bulgular idi. Histopatolojik incelemenin rapor ettiği bulgular inflamasyon ve reaktif hiperplazi şeklinde idi. **Sonuç:** Retrosternal yanma, göğüs ağrısı, odinofaji ve disfaji yakınmaları ile başvuran hastalarda ilaç kullanımını sorgulanmalı ve buna bağlı olarak gelişebilecek özofagus patolojileri hatırlanmalıdır.

Anahtar sözcükler: İlaç, özofageal hasar

Background/aim: To evaluate drug-induced esophageal injuries among patients subjected to esophagogastroduodenoscopy because of different complaints and indications of referral to our endoscopy unit. **Materials and methods:** Esophagogastroduodenoscopy records and histopathologic reports of 6475 patients referred to our endoscopy unit between August 2001 and February 2004 were evaluated retrospectively. **Results:** In 23 patients (23/6475, 0.35%), drug-induced esophageal ulcer and esophagitis were detected. Gender distribution of the patients was 13 (58%) females and 10 (42%) males. Median age of these patients was 51.26 ± 18.43 years (range: 22-71). Nine (43%) of these patients used tetracycline and doxycycline, 6 (25%) alendronate, 2 (8%) potassium chloride, 2 (8%) ibuprofen and 4 (17%) aspirin. Single or multiple ulcerations and area(s) of erosion in the middle esophageal segment were the typical findings of endoscopic evaluation. The most prominent histopathological changes were inflammation and reactive hyperplasia. **Conclusion:** Patients with complaints of retrosternal burning, chest pain and odynophagia should be questioned regarding their recent use of medications, and possibility of drug-induced esophageal injuries should be remembered.

Key words: Drug, esophageal injury

GİRİŞ VE AMAÇ

Fleksibl endoskopun kullanım alanına girmesinden sonra ilaçlara bağlı özofageal hasar saptanan çok sayıda hasta bildirilmiştir. Birçok hastanın doktora başvurmadan bu lezyonlara maruz kaldığı düşünüldüğünde, gerçek insidansı belirlemenin mümkün olamayacağı açıktır. Tetrasiklin, doksisisiklin, potasyum klorür, alendronat, kinidin, non-steroid antiinflamatuvar ajanlar en sık olarak suçlananlar arasındadır (1-3). İlaçların hasar oluşturması hem ilaç, hem de hasta faktörüne bağlıdır. Yuvarlak tabletlerin özofagustan geçişi oval haplardan daha uzun sürmektedir. Jelatin kaplı hap veya kapsüllerin az miktarda su ile alınması sonucu ilaç özofageal mukozaya yapışabilmektedir. Özofageal motilite bozuklukları, striktürler ve tablet veya kapsüllerin yatmadan önce alınması da hastaya bağlı faktörlerdir. Sırtüstü pozisyonunda ilaç alınması alt özofageal sfinkterden geçiş süresini uzatmaktadır (4). Genç-

lerde ilaçlara bağlı hasarın en sık sebebi antibiyotikler ise de, yaşlılar çok fazla ilaç aldıklarından ilaca bağlı gelişen özofagus travmalarına eğilimleri daha fazladır. Haplara bağlı özofagus patolojilerinin tipik belirtileri ilaç alımından sonraki saatler veya günler içinde gelişen retrosternal yanma ve odinofajidir. Tanı özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) veya baryumlu özofagus grafisi ile konmaktadır. Tedavide zarar veren ilacın kesilmesinin yanı sıra, anti asitler, proton pompa inhibitörleri ve visköz lidokain kullanılmaktadır (5).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2001-Şubat 2004 döneminde, Fatih Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü Endoskopi Ünitesi'ne başvurmuş olan ve ÖGD yapılan 6475 hastanın özofageal ülser(ler) ve özofajit

saptanmış olanların dosya kayıtları ayrıntılı olarak incelenmiştir. Anamnez, klinik tablo ve endoskopik inceleme bulguları doğrultusunda gastroözofageal reflü, enfeksiyöz ve radyasyon özofajiti, kostik yaralanma vb. nedenler dışlanarak, akut başlayan retrosternal ağrı, odinofaji ve disfaji yakınmaları olan hastalar belirlenmiş ve özellikle ilaç kullanımı öyküleri irdelenmiştir. Bu şekilde belirlenen 23 hasta (%0.35) asıl inceleme grubunu meydana getirmiştir. Söz konusu hastaların hangi ilacı, hangi formda, ne şekilde ve hangi dozda aldığı özellikle incelenmiştir. İlk değerlendirmedeki ÖGD bulguları tedavi sonrasında (3-4 hafta sonra) bulgular ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Özofageal ülser(ler) ve özofajit bulguları ilaç kullanımı ile ilintilenen 23 hastanın 13'ü (%58) kadın ve 10'u (%42) erkekti. Yaş dağılımı aralığı 22-71 ve yaş ortalamaları 51.26 ± 18.43 idi. Hastaların ilaç kullanımı ve oranlarının dökümü Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Hastaların ilaç kullanımı ve oranları

İlaç	Tetrasiklin/Doksisiklin	Alendronat	Aspirin	İbuprofen	Potasyum klorür
Hasta sayısı	9	6	4	2	2
%	%41	%25	%17	%8	%8

Endoskopide, 23-32 cm'ler arasındaki özofageal bölgelerde, tekli veya daha fazla sayıda ülser(ler) ve erozyonlar saptandı. Bu hastalardan endoskopik biyopsiler alındı ve histopatolojik inceleme-sinde inflamasyon ve reaktif hiperplazi tespit edildi. Hastaların hiç birinde özofagusta yapısal deformite yoktu, nörolojik muayeneleri normaldi. İki hastada (%8) diabetes mellitus ve 6'sında (%25) hiatal herni mevcuttu. Hastaların 9'da (%41) yetersiz miktarda sıvı alımı, 6'sında (%25) ise sırtüstü pozisyonda ilaç alımı saptandı. Diğer 8 olgunun ilacı ne şekilde kullandığına ilişkin ayrıntılı bilgiler elde edilemedi. Hastalara 4x1g/gün sükralfat süspansiyonu ile birlikte 2x20 mg/gün omeprazol, 2x30 mg/gün lansoprazol veya pantoprazol 2x40mg/gün tedavisi verildi. Takiplerde tüm hastaların şikayetlerinin kaybolduğu ve 3-4 hafta sonra yapılan kontrol incelemelerinde endoskopik lezyonlarının iyileştiği belirlendi.

TARTIŞMA

Odinofaji, disfaji, retrosternal yanma ve göğüs ağrısı yakınmaları ile başvuran hastaların ilaç kullanımı öyküsü sorulmalı, ilaca bağlı özofagus patolojileri akla gelmeli ve kesin tanıya ÖGD ile varılmalıdır. Üzeri jelatin kaplı kapsüllerin veya büyük çaplı hapların az miktarda sıvı ile alınması veya ilaç alındıktan sonra yatılması ilacın özofagusta çok daha uzun süreli kalmasına ve lokal mukozal irritasyonuna yol açar. Mukozal lezyon ilaçların özofagus mukozasına uzun süreli temasına bağlıdır. Tablet büyüklüğü, içerdiği kimyasal maddeler, formülasyonu ve altta yatan özofagus hastalığı hasarın derecesini etkiler (5, 6). Özofagusta darlığı olan hastalarda görülme şansının daha fazla olması beklenirken, hastaların çoğunda daha önceden yutma ile ilgili bir problem yoktur (7). Çalışmamızda da hastaların hiçbirinde özofagusta striktür veya yutma bozukluğu saptanmadı, fakat %25'inde hiatal herni ve %8'inde diabetes mellitus mevcuttu. Hiatal herni ve diabetes mellitus bu hastalarda özofageal dismotiliteye sebep olarak, ilacın geçiş süresini uzatıp lezyonların gelişmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Yaşlılar çok sayıda ilaç kullanırlar; ayrıca bunlarda sol atrium ve aort genişlemesi sebebi ile özofagusa bası olabilmemesi, özofagus motilitesi ve tükürük salgısının azalmış olması nedeni ile ilaçların transit zamanının uzaması ile birlikte mukozal lezyonlara daha sık rastlanılmaktadır (8). Çalışmamızda ilaca bağlı gelişen özofagus patolojilerinin çoğunluğu (15/23, %65) 60 yaş ve üstü hastalarda görülmüştür.

İlaca bağlı gelişen özofageal hasarda bir veya daha fazla sayıda, ayrı-ayrı veya kümelenme eğilimi gösteren yüzeysel ülserlerin normal mukoza ile çevrelenmiş olması en sık rastlanan endoskopik bulgudur. Ülserler, genellikle küçük olmakla birlikte, birkaç santim boyunda da olabilirler. Bazen mukozal ülserasyon olmaksızın, sadece fokal inflamasyon saptanabilir; oluşmuş ülserin yakınında ilaca ait fragmanlar da gözlelenebilir. Nadiren daha derin ülserler de dikkati çekebilir. Mediasten veya büyük damarlara penetrasyon gösteren ha-

pa bağlı ülserler, bazen mediastenit veya ciddi kanamalara neden olmaktadır. Bildirilen hastaların %7'sinde, derin ve çepeçevre ülserasyonlar, dilatasyon gerektiren fibrotik striktürlere neden olmaktadır (8). Doksisisiklin ve tetrasikline bağlı gelişen ülserler küçük, birbirinden ayrık ve orta özofagusta iken, alendronat, kinidin ve potasyum klorüre bağlı olanların büyük ve daha distal özofagusta yer aldığı bildirilmektedir (9). Hastalarımızda tetrasikline, doksisisikline, potasyum klorür ve alendronata bağlı özofageal ülser(ler) arasında, literatürün aksine, sayı, büyüklük ve yerleşim bölgesi bakımından farklılık saptadık. Tetrasiklin ve doksisisiklin kullanan hastalarımızın yaş ortalaması 30±4.5 (22-33) olup, literatürde bildirildiği gibi, bu ajanlara bağlı olarak gelişen özofageal yaralanmalar daha genç hastalarda saptandı (7). Hastaların büyük çoğunluğunun ilacını yetersiz miktarda sıvı ile veya sırtüstü konumda iken aldığı belirlenmiştir.

İlaç kullanımına bağlı olarak gelişebilecek özofageal hasarın engellenmesi basit bazı önlemler ile

mümkündür. Oral alınan ilaçlar en az 120 ml sıvı ile birlikte yutulmalı, hastalar ilacı yuttuktan sonra en az 10 dakika süre ile dik konumda kalmalıdır. Özofageal hasar potansiyeli yüksek olan ilaçlar kompresyon, striktür veya dismotilitesi olan ve yatağa bağlı olan hastalarda kullanılmalıdır, rekürensini önlenmesi için ilgili ilaçların tekrar kullanımından kaçınılmalıdır (7).

Bizim çalışmamızda özofageal hasara neden olan ilaçlar arasında tetrasiklin/doksisisiklin ve alendronat üst sıralarda yer almaktadır. Söz konusu ilaçlar, özellikle jinekolojik enfeksiyonlar, dermatolojik sorunlar ve osteopeni/osteoporoz endikasyonları ile önerilmektedir. İlgili uzmanlık alanlarında çalışmakta olan hekimlerin adı geçen ilaçların özofageal hasar oluşturma potansiyeli konusunda uyarılmaları ve eğitilmeleri önem kazanmaktadır. Böylece hastaların da ilacı kullanma şekli konusunda uyarılması ile oluşabilecek potansiyel özofageal yaralanmaların azaltılması veya önlenmesi mümkün olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bott S. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 758.
2. Tankurt IE, Akbaylar H, Yenicarioğlu Y. et al. Severe, long-lasting symptoms from doxycycline-induced esophageal injury. *Endoscopy* 1995; 27: 626.
3. Yaşa MH, Bektaş A, Özkan S, ve ark. İlaçlara bağlı özofajit. *Gastroenteroloji* 7(ek1): 41; 1996.
4. Hey H, Jorgensen F, Sorensen K, et al. Esophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *BMJ* 1982; 285: 1717.
5. Jaspersen D. Drug-induced esophageal disorders: pathogenesis, incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 22: 237-49.
6. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 298-305.
7. Kikendall JW. Pill-induced esophagitis. İn: Brandt LJ, ed. *Clinical practice of Gastroenterology. First ed. Current Medicine Inc. Philadelphia, 1999: 91-6.*
8. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medication, radiation, and trauma. İn: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Diseases. 6th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1998: 5119-39.*
9. Yamada T (ed): *Gastroenteroloji El Kitabı. İn: Özofagusun yapısal anomalileri ve çeşitli bozuklukları. 1. baskı, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 398-400.*