

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
HASTALIKLARINDA KLİNİK İZLEM

UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜLHAN SÖNMEZ BÜYÜKSAYIN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖDÜL EĞRİTAŞ GÜRKAN

ANKARA
HAZİRAN 2024

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
HASTALIKLARINDA KLİNİK İZLEM

UZMANLIK TEZİ
DR. BETÜLHAN SÖNMEZ BÜYÜKSAYIN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖDÜL EĞRİTAŞ GÜRKAN

ANKARA
HAZİRAN 2024

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı	
Adı ve Soyadı	Betülhan SÖNMEZ BÜYÜKSAYIN
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi/Diploma No	
Mezun olduğu Fakülte	
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	25.06.2024

UZMALIK TEZİNİN ADI : Eozinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Etiyoloji, Tedaviye Yanıt ve Uzun Dönemde Klinik İzlemi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Betülhan SÖNMEZ “ Eozinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Tanısı ile Takip Edilen Hastaların Etiyoloji, Tedaviye Yanıt ve Uzun Dönemde Klinik İzlemi ” başlıklı tezi başarılı bulunmuştur ve uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. İlyas OKUR

ÜYE	ÜYE
Prof.Dr. Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN	Prof.Dr.Hacer İlbilge/ERTÖY KARAGÖL

TEŞEKKÜR

Çocukların kalbindeki saflığa, temizliğe ve gözlerindeki mutluluğa hayran olduğum için iyi bir pediatri hekimi olmak adına çıktığım bu uzun ve zorlayıcı yolda bizlere rehber olan, her konuda yol gösteren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Aysun BİDECİ başta olmak üzere Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki saygıdeğer tüm hocalarıma, yan dal uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık ve tez yazım sürecinde yanımda olan, araştırma yapmamda bana yol gösteren, bilgisi ile ışık tutan tez danışmanım Prof. Dr. Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN'a,

Eğitimim süresince ve öncesinde yardımını, ilgisini ve desteklerini esirgemeyen, sayın hocam Prof. Dr. Arzu BAKIRTAŞ'a ve eşi Prof. Dr. Hasan BAKIRTAŞ'a
Canım ailem, her zaman arkamda duran, sevgilerini hep hissettiğim, hayatım boyunca desteklerini bildiğim olan bu günlere gelmemde sonsuz emekleri olan gece gündüz çalışan, doğruyu yanlış öğreten, öncelikle ahlaklı insan olmayı ilke kılan annem Serpil SÖNMEZ, babam Zekayi SÖNMEZ, kardeşim Neslihan SÖNMEZ'e

Asistanlık sürecimde tanıştığım iyi kötü günleri omuz omuza birlikte aştığım dost olarak hayatımızın geri kalanında da beraber olacağımıza inanığım canım arkadaşlarım A.Elif UYSAL ve Nursima KUNT BAYKAL'a

Büyük bir aile olduğumuzu hissettiren, hayat arkadaşımı bana kazandıran, saygı ve sevgi dolu yetiştiren, her zaman yanımda olan sevgili Sevinç BÜYÜKSAYIN, Kenan BÜYÜKSAYIN'a

Asistanlık sürecinde tanıştığım, hayatımı birleştirdiğim, tez sürecimde hayatımın her alanında daima destekçim ve güç kaynağım olan, iyi kötü günde birlikte yol aldığım, bana bu hayatta en değerli ve güzel hediye olan canıma can katan bir tanecik kızım ve oğlumun babası değerli eşim Dr.Orkun BÜYÜKSAYIN'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Betülhan SÖNMEZ BÜYÜKSAYIN

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARI	3
2.1.1 Eozinofil Tanımı:	3
2.1.2. Eozinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	5
2.1.3 Eozinofilik Özofajit (EoE)	12
2.1.4. Eozinofilik Gastrit (EG)	29
2.1.5. Eozinofilik Enterit (EE)	31
2.1.6. Eozinofilik Gastroenterit (EGE)	34
2.1.7. Eozinofilik Kolit (EK):	37
2.1.8. Eozofageal Eozinofili Tanımı (EsE):	41
2.1.9. EGİS Hastalıkları Tedavisi:	41

3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR	80
8. ÖZET.....	84
9. SUMMARY	86
10. ETİK KURUL ONAYI	88
11. ÖZ GEÇMİŞ.....	89
7. KAYNAKÇA	90

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Beyin Tomografisi
EE	: Eozinofilik Enterit
EG	: Eozinofilik Gastirit
EGE	: Eozinofilik Gastroenterit
EGİS-H	: Eozinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıkları
EK	: Eozinofilik Koliti
EoE	: Eozinofilik Özefajit
EoEHSS	: Eozinofilik Özefajit Histolojik Skorlama Sistemi
EoE-QoL	: (Eosinophilic Esophagitis Quality of Life) Eozinofilik özefajitli hastalarda yaşam kalitesi
EREFS	: Endoskopik REFerans Skoru
EsE	: Özofageal Eozinofili
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
BPİES	: Besin protein ilişkili enterokolit sendromu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GÖR	: Gastro Özofageal Reflü
HE	: Hipereozinofili
HPF	: Yüksek Çözünürlüklü Büyütme
IL-1, IL-3, IL-5	: İnterlökin-1,İnterlökin-3,İnterlökin-5

KC	: Karaciğer
MBP	: Majör Basic Protein
MMR	: Motor mental retardasyon
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
PROMs	: (Patient Reported Outcome Measures) Hasta ölçeklendirme skoru
RANTES	: (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) (Aktivasyonla Düzenlenmiş, Normal T Hücresinin Eksprese Edilmesi ve Salgılanması)
TCR	: T hücresi reseptörü
Th-2	: Yardımcı T hücresi-2
TLR	: Toll- like reseptör
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoietin
US	: Ultrason

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. EGİS hastalığı dağılım oranları.....	55
Tablo 2. Birincil EGİS hastaların özellikleri.....	57
Tablo 3. EGİS hastalarına tanı anında EsE eşlik eden hasta sayısı.....	59
Tablo 4. EGİS hastalıklarında semptomların dağılım oranları.....	60

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kan Hücrelerinin Oluşumu	4
Şekil 2. Eozinofil mikroskopisi	5
Şekil 3. EGE'nin patogenezi ve potansiyel hedeflerini gösteren diyagram	8
Şekil 4. EoE histolojik özellikleri	15
Şekil 5. EREF Skoring Sistemi	17
Şekil 6. Mide mukozasında yoğun eozinofil tutulumu	29
Şekil 7. Duedonumda eozinofili	32
Şekil 8. Gastrointestinal sistem patolojisi	33
Şekil 9. Eozinofilik gastroenterit mukozal biyopsisi	35
Şekil 10. EGİS-H tanısında kullanılan algoritma	36
Şekil 11. Kolon mukozasında eozinofili	38
Şekil 12. Primer EGİS-H Tedavisi	42
Şekil 13. EGİS-H hasta seçim şablonu.....	56

1.GİRİŞ

Primer eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları (EGİS-H), eozinofilik inflamasyona neden olan ikincil durumların (gastroözefagial reflü, ilaçlar, malignite, paraziter enfeksiyonlar, crohn, ülseratif kolit, romatolojik hastalıklar vb.) dışlanması ile tanı konulan, gastrointestinal sistemin (GİS) farklı bölgelerini seçici olarak etkileyen eozinofilik inflamasyon ile karakterize hastalık grubudur [1].

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları sindirim sisteminin eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize olan ve lokalizasyonuna bağlı olarak eozinofilik özofajit (EoE), eozinofilik gastrit (EG), eozinofilik enterit (EE), eozinofilik kolit (EK) ve eozinofilik gastroenterit (EGE) olarak sınıflandırılan nadir ve heterojen hastalık spektrumudur [1, 2].

Eozinofilik özofajit ise EGİS hastalıkları arasında en iyi tanımlanmış ve diğerlerine oranla daha sık karşımıza çıkan bir hastalıktır. Eozinofilik özofajitte patolojik olarak özofagustan alınan örneklerin yüksek çözünürlüklü (x400) mikroskopik incelemesinde intraepitelyal eozinofillerin varlığı ve özofagus disfonksiyonu ile ilişkili klinik semptomlarla tanımlanır [3]. EGİS-H tanısı biyopsi ile konulur ve tanı için GİS'in her bölgesi için görülmesi gereken eozinofilik hücre sayısı mikroskobide x400'lük büyütmede; özofagus için ≥ 15 , mide için >30 , duodenum ve jejunum için >20 , çıkan kolon için >50 , transverse kolon için >35 , inen kolon için >25 eozinofil hücresi sayılmalıdır [13].

EoE için tedavi seçenekleri arasında ise öncelikli olarak proton pompası inhibitörleri, eliminasyon diyetleri ve topikal kortikosteroidler ve monoklonal antikorlar yer alır [4].

Bu nadir hastalık grubu için ülkemizde ilk yayın Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Gastroenterolojisi ve Çocuk Allerjisi Bölümü ile birlikte yapılmıştır. Bu çalışma ilk çalışmanın devamı şeklinde olup EGİS-H tanılı hastalarda uzun dönem izlem, etyoloji, tedavi seçenekleri ve geçmişinde EoE tanısı almış olanların ilerleyen dönemlerde EGİS-H tanısı almasında prognostik bir faktör olup olamayacağı konusunda bilgi sahibi olmaktadır.

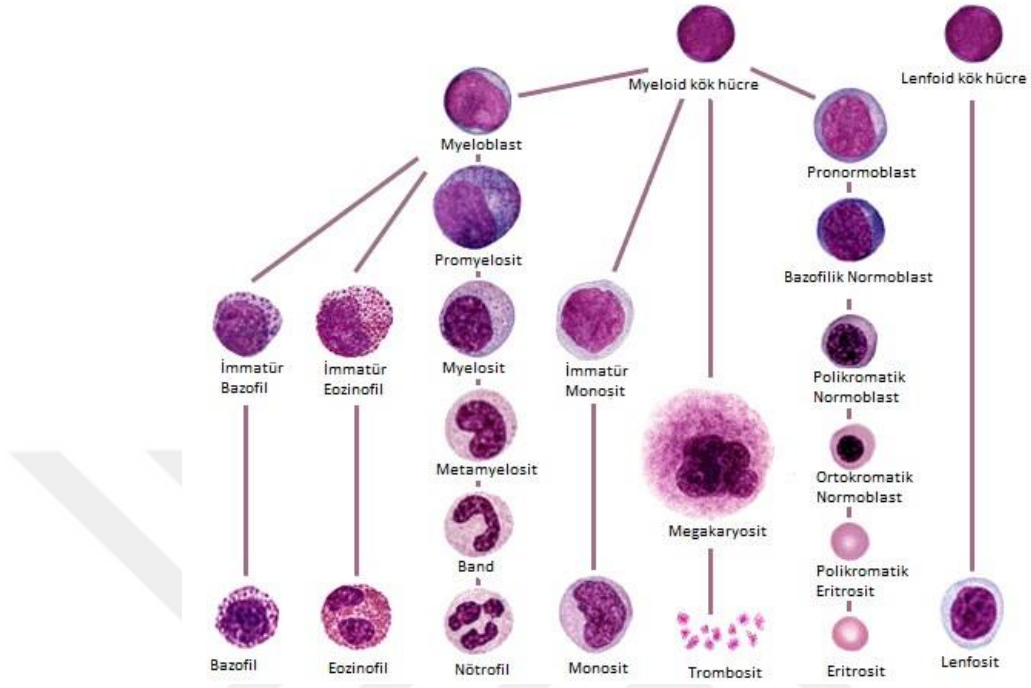
2. GENEL BİLGİLER

2.1. EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLARI

2.1.1 Eozinofil Tanımı:

Eozinofiller kemik iliğinden köken alan granülositer beyaz kan hücresidir ve bağışıklık sistemimizin önemli bir bölümünde rol alırlar [5].

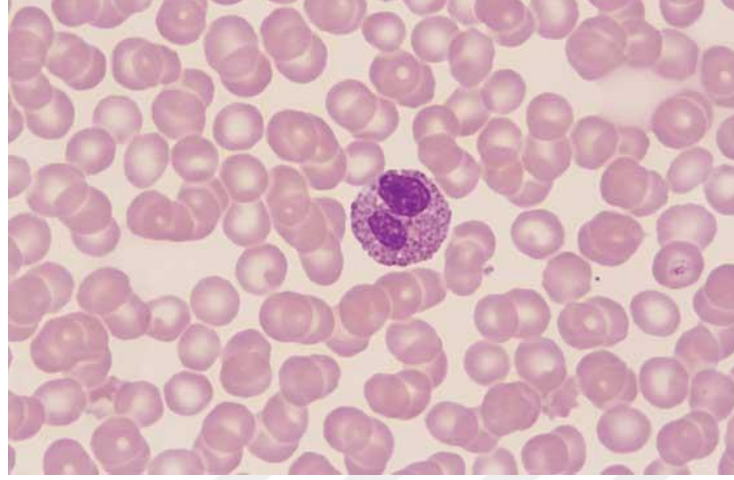
Myeloid kök hücreden meydana gelen ve periferik dolaşıma geçen eozinofillerin gelişimi GATA-1, GATA-2, IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi faktörlerin kontrolünde inflamasyon alanına ortalama sekiz gün sonra göç ederler. IL-5 eozinofil serisini aktive eden major sitokindir. Damar endotelini geçtikten sonra doku içine mast hücresinden, makrofajdan ve T lenfositlerden salınan eotaksin 1-2-3, membran kofaktör protein-3-4, gibi kemokinlere ihtiyaç duyarlar. Eozinofil normalde yarı ömrü 8-12 saat olmakla beraber bu kemokinler varlığında eozinofil ömrünün uzadığı bildirilmiştir [6, 7].



Şekil 1. Kan Hücrelerinin Oluşumu [8]

Eozinofiller, periferik kan eozinofili (≥ 500 hücre/mikroL), savunma sistemimize yardımcı olduğu gibi allerjik hastalıklar, astım, immünolojik hastalıklar (omenn sendromu), ilaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları, viral, paraziter enfeksiyonlar, crohn hastalığı, maligniteler, ve eozinofil ilişkili gastrointestinal hastalıklar gibi bir çok durumda kanda yüksek sayıda görülebilir [9].

Hipereozinofili (HE), en az bir ay arayla ayrılmış iki incelemede periferik kanda mutlak eozinofil sayısının $>1,5 \times 10^9/L$ (veya >1500 hücre/mikroL) olması olarak tanımlanır. Eozinofilin hayatta kalması ve IL-5 gibi eozinofil artışına sebep olan sitokinlerin aşırı üretimi sonrasında oluşan anormallikten kaynaklanır [10].



Şekil 2. Eozinofil mikroskopisi [8]

Eozinofiller kemik iliğinde üretilir ve burada kan dolaşımına ulaşmadan önce bir olgunlaşma dönemine girerler. Periferik kanda eozinofillerin farklılaşması, çoğalması ve varlığı GM-CSF, IL-3 ve IL-5 sinyal yollarına bağlıdır. Eozinofiller buradan timus, uterus, meme bezleri ve gastrointestinal sistem dahil olmak üzere normal olarak bulundukları farklı organlara göç ederler. Eozinofillerin bu fizyolojik yerleşimi, önemli bir eozinofilopoietin olan eotaksin-1'in kontrolü altındadır. Gastrointestinal sistemde eozinofiller, özofagus hariç bağırsağın her bölümünün lamina propriasında bulunur.

2.1.2. Eozinofilik Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Primer eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları, eozinofili yapan diğer nedenlerin dışlanmasıyla, gastrointestinal sistemin tutulan segmentine ilişkin klinik belirtilerle ve histolojik olarak eozinofilik inflamasyon ile karakterli, kronik, Th₂ ile ilişkili inflamatuvar bir grup hastalıktır [2, 6]. Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar klinik bulguları, gastrointestinal yolda tutuldukları

bölgeye ve tutulum derecesine bağılı olarak adlandırılır bunlar; eozinofilik gastrit, eozinofilik enterit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik koliti ve eozinofilik gastroenterokolit içermektedir [2].

Gastrointestinal sistem (GİS) eozinofillerin kemik dokular dışında fizyolojik olarak bulunduğı major sistemdir. GİS'te eozinofiller en çok çekum, apendikte olmakla beraber özofagus dışında gastrointestinal kanaldaki tüm organların lamina propriasında görülebirlirler [7].

Özofagusta inflamatuvar süreç haricinde eozinofillerin bulunması beklenmez. Gastrointestinal sistemde eozinofil birikiminin düzenlenmesinde eotaksin-1 adlı kemokinin anahtar rolü bulunur. Eotaksin-1, eozinofiller üzerindeki kemokin reseptör Tip-3 reseptörüne bağlanarak eozinofillerin gastrointestinal kanala göçünü düzenlemektedir. Gastrointestinal sistemdeki eozinofillerin paraziter enfeksiyonlara karşı defans görevi dışında aynı zamanda immünmodölatör etkileri de mevcuttur [7].

Eozinofiler antijen ile karşılaştıklarında interlökin-5 (IL-5), interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler eozinofil sentezinde artışa sebep olur. Aktive olan eozinofiller içinde bulunan granüllerden birçok sitokin salınarak majör basic protein (MBP), eozinofil peroksidaz, eozinofil kökenli nörotoksin gibi proteinler açığa çıkarır [7].

Genetik ve çevresel faktörler de eozinofilik gastrointestinal sistemi etkilediğı görölmüştür. Bazı çalışmalarda EGE'li hastaların mide antrumunda yüksek oranda eksprese edilen ve potansiyel biyobelirteçler olarak kabul

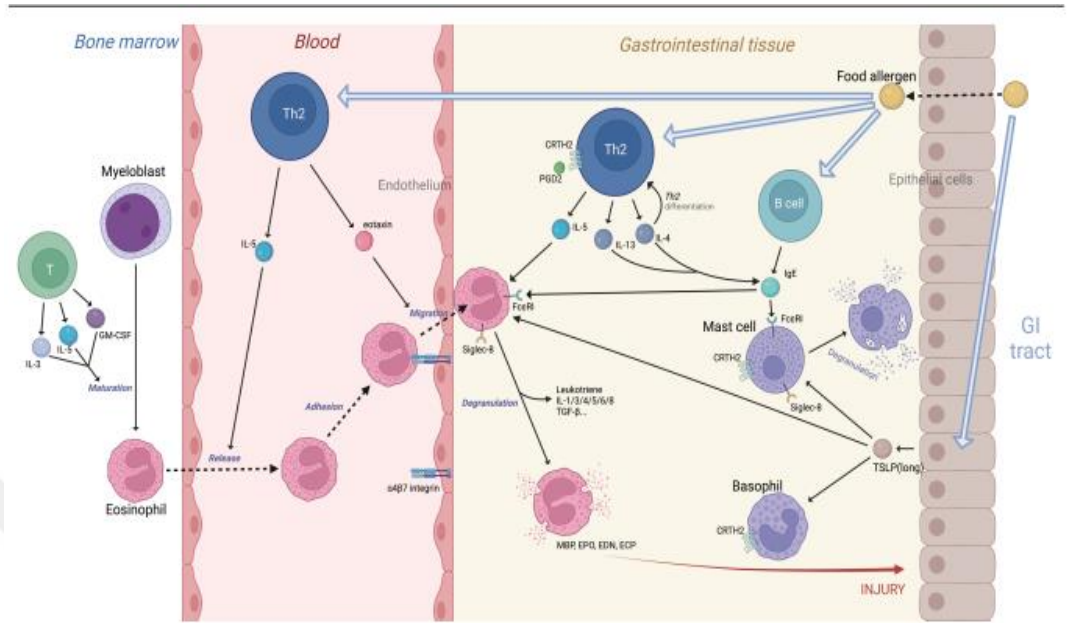
edilebilecek yedi merkezi gen (TXN, PRDX2, NR3C1, GRB2, PIK3C3, AP2B1 ve REPS1) saptanmış [11].

EGİS-H gelişiminde birçok Th₂ aracılı sitokin ve kemokin bu sürece aracılık ettiği gösterilmiştir. İnterlökin-3 (IL-3), IL-5 ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), kemik iliğinde eozinofil üretimini modüle ederken; IL-5, eozinofillerin genişlemesi ve salınmasında rol oynar. Eozinofillerin dokulara doğru göçü lokal kemoatraktan tarafından başlatılır [11].

Enflamatuvar yanıtlar sırasında eozinofil birikimi, bunların olgunlaşmasını ve kemik iliğinden salınmasını, yapışmayı ve post-kapiller endotelden periferik dolaşıma geçişini, ardından dokularda kemotaksi ve aktivasyonu içerir [11].

Eozinofiller, lökotrienler gibi vasküler geçirgenliği ve mukus sekresyonunu artıran diğer araçları salgılayabilir; güçlendiren interlökinler (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, vb.) inflamatuvar yanıtlar ve epitel büyümesini kolaylaştıran TGF-beta'nın dokuda yeniden yapılanma ve fibrozise sebep olabileceği gösterilmiştir [11].

Allerjik hastalık öyküsü olan EGE hastalarında Th₂ ve IL-5 ilişkili olduğu gibi T hücresinden bağımsız başka bir patogenezin IL-4 ve IL-13 varlığının da söz konusu olduğu görülmüştür [11].



Şekil 3. EGE'nin patogenezi ve potansiyel hedeflerini gösteren diyagram [11]

Eozinofilik gastrointestinal hastalığın tanı kriterleri arasında gastrointestinal sistemin bir veya birden fazla bölgesinden yapılan biyopside eozinofilik infiltrasyonun olması dışında eozinofilik infiltrasyon olmaması, gastrointestinal sisteme ait semptomların var olması ve paraziter enfeksiyonların olmaması vardır [7].

Eozinofilik gastrointestinal hastalıkları gastrointestinal sistemin tutulduğu segmente bağlı olarak farklı klinik bulgulara sahip olabilen nadir bir hastalık grubu olduğu için eozinofilik gastrit karın ağrısı veya kusmayla, eozinofilik gastroenterit diyare ve anemi veya hipoalbuminemiyle, eozinofilik kolit ise ishal veya kanlı dışkılamayla ortaya çıkabildiği görülmüştür [12].

Yapılan endoskopi sonrasında alınan patolojik örneklerin mikroskop altında bakılırken eozinofil sayısının özofagus için $\geq 15/(x400)$ hpf, mide mukozası için $>30/(x500)$ hpf, duodenal, jejunal ve ileal mukoza için $\geq 20/(x400)$ hpf, sağ kolon mukozası için $>50/(x400)$ hpf, transvers kolon mukozası için $>35/(x400)$ hpf olarak kabul edilmiştir ve sol kolon mukozası için $>25/(x400)$ hpf olması durumunda eozinofilik tutulumun var olduğu kabul edilmiştir [13].

Her kolonik konum için her biri 0,235 mm² olan beş yüksek çözünürlüklü alan (hpf) incelenerek arasından eozinofillerin en yoğun olduğu alanlar seçilip ortalaması alınıp değerlendirme sonucunda patoloji raporuna yazılır [14].

Amerika'da 2017 yılında Turner K.O. ve ekibi tarafından yapılan çok merkezli bir araştırmada kolon mukozasından alınan örneklerde eozinofil sayıları alınan kolon mukozasının lamina propriası incelenerek bazı patologlar tarafından "artmış" veya "anormal derecede yüksek" gibi ifadelerin kullanıldığı, nicel olarak değerlerin verilmediği sonuçlar da olabildiği görülmüştür. Bu sebeple kolon mukozasının normal eozinofil içeriği ile ilgili belirli bir fikir birliği mevcut değildir [14].

Bu araştırmada normal deneklerden alınan örneklerde kolonun sağından soluna doğru gidildiğinde alınan örneklerin lamina propriasında giderek azalan eozinofil değerleri görüldü. Sağ kolon için lamina propriada görülen eozinofil sayısı; $55.7 \pm 23.4 \text{ mm}^2$, medyan değeri 51 mm^2 iken intraepitelyal eozinofil değerleri için bu değerler; $0.36 \pm 0.42 \text{ mm}^2$ medyan değeri 0 (0-8) mm² olarak tespit edilmiştir. Transvers kolon için lamina propriada görülen eozinofil sayısı;

41.0± 18.6 mm², medyan değeri 34 mm² iken intraepitelyal eozinofil değerleri için bu değerler; 0.23± 0.33 mm² medyan değeri 0 (0-8) mm² olarak tespit edilmiştir. Sol kolon için lamina propria da görülen eozinofil sayısı; 28.6± 17.2 mm², medyan değeri 25 mm² iken intraepitelyal eozinofil değerleri için bu değerler; 0.11± 0.22 mm² medyan değeri 0 (0-4) mm² olarak tespit edilmiştir. Kolonun her bölgesi için eozinofil sayısı 41.8± 19.7 mm² olduğu görülmüş [14].

Literatürde yapılan araştırmalara bakıldığında ise birçok farklı görüş mevcuttur. Örneğin Bates, Odze ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada normal eozinofili değerinin kolon için 30/hpf olarak kabul etmiş [15]. Lowichik ve Weinberg için ise örneklerinde bu ortalama 17 eozinofil/hpf bulmuş, ancak bilinen herhangi bir gastrointestinal hastalığı olmayan normal kolon görünümüne sahip bazı bireylerde bile eozinofili sayısının 52/hpf'ye yakın bir değere sahip olabildikleri görülmüş, DeBrosse ve arkadaşları tarafından da benzer değerler elde edilmiştir [14-16].

Eozinofiller kolonik mukozada sıklıkla parazitik nematodların, trematodların ve bunların yumurtalarının parçalarıyla birlikte görülür. Kolon mukozasında en sık gömülü olarak bulunan parazitler arasında Strongyloides stercoralis, Trichuris trichiura ve Schistosoma spp. bulunur. İnsan kancalı kurt türleri (Ancylostoma duodenale ve Necator americanus) yalnızca ince bağırsakta bulunur ve kıl kurtları (Enterobius vermicularis) dokuya nüfuz etmeden kolonun lümeninde yaşar; dolayısıyla bu nematodların kolonik eozinofiliye neden olma olasılığı oldukça düşüktür [14].

EGE'li hastaların %80'inden fazlasında periferik kanda eozinofili görülür. Mutlak eozinofil sayısı; hafif (600–1500 eozinofil/ μ L), orta (1500–5000 eozinofil/ μ L) ve şiddetli (>5000 eozinofil/ μ L) olarak kategorize edilmiştir. 24 saatlik dışkı örneklerinde serum albümin seviyesindeki azalma ve α 1-antitripsin seviyesindeki artış protein kaybını gösterir. Dışkı mikroskopisi aynı zamanda paraziter enfeksiyonların tanısının dışlanmasına da yardımcı olur. Serozal EGE durumunda asit eozinofil sayımı da hastalık tanısına katkıda bulunabilir [11] .

Eozinofilik enteritli hastalarda kandaki eozinofil sayısında ve serum IgE seviyelerinin artışı görülebilir [17]. Kandaki eozinofil sayısındaki bu artış sıklıkla hastalığın alevlenmesiyle birlikte geçicidir ve özellikle peritoneal sıvı örneklerinin analizinde asitte yüksek düzeyde eozinofil olduğu görülür [17].

Eozinofilik enteritli hastaların %50'sinden fazlasında serum IgE seviyeleri anormal derecede yüksektir ve bu hastalarda malabsorbsiyonun biyolojik belirtileri (steatore veya vitamin eksikliği), enteropati kaybı (hipoalbuminemi) ve bağırsak inflamasyonu (CRP artışı) da eşlik edebilir [17].

Eozinofiliye sebep olabilecek ikincil hastalıkları ekarte etmek adına hastalardan; tam kan sayımı, total Ig E, total Ig A, eritrosit sedimentasyon hızı, gaita tetkikleri, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik biyopsi sonuçları incelenmelidir [7].

2.1.3 Eozinofilik Özofajit (EoE)

Eozinofilik özofajit eozinofilik tutulumun sindirim sisteminin başka hiçbir yerinde olmayıp sadece özofagusta olması olarak tanımlanır. Eozinofilik özofajitin ilk olgusu 1977’de tanımlanmıştır [18]. Eozinofilik özofajit; özofagusun kronik, allerjik inflamatuvar bir hastalığıdır [9].

Eozinofilik özofajit kronik özofajitin gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığından sonra ikinci önde gelen nedenini ve çocuklarda ve genç yetişkinlerde disfajinin ana nedenini temsil etmektedir [19].

Eozinofilik özofajit erkeklerde kadınlara oranla daha sık (3:1) ve Kafkas popülasyonunda daha yaygın olduğu bilinmekle birlikte Amerika’da erişkin ve pediatrik popülasyonda yapılan geniş çaplı bir çalışmada ülkenin kuzeydoğusunda batıya oranla daha sık EoE görülmüş olup prevalansı 52/100.000 görülmüştür [20]. İsviçre’nin Olten kentinde 1989-2009 yılları arasında yaşayan 90.000 kişiyi kapsayan prospektif epidemiyolojik çalışmada tanı alan hastaların atopik yapılarının olduğu gözlenmiş ve en fazla allerjik rinokonjunktivit (%63) görülmüştür. Bu çalışmada EoE prevalansı 42,8/100.000 olduğu saptanmıştır [20]. Philadelphia’da yapılan 1218 hastanın dahil edildiği geniş çaplı kohort çalışmada tanı yaşı ortalama $\pm$ 32 yıl, çoğunluğunun erkek (%64) ve Kafkas ırkından (%88) olduğunu bulunmuştur. Hastaların %57’si disfaji ile prezente olmuş, %3,5’inde EoE aile öyküsü olduğu görülmüştür [21].

İspanya’da yapılan bir çalışmada 2006-2017 yılları arasında, erişkin ve çocuk olmak üzere toplam 234 hastaya tanı konulmuş, tanı alan hastaların 117

tanesi çalışma bölgesinde yaşadığı için çalışmaya dahil edilmiştir (erişkin: 98, çocuk: 19). Erişkinlerde yaş ortalaması $\pm 33,8$ (11,7; 16-82), çocuklarda 9,6 (2,8; 5-15) ve her iki grupta da erkek cinsiyetin çoğunlukta olduğu görülmüştür [erişkin: 87 (88,8%), çocuk 15 (78,9%)]. EoE prevalansı şu anda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da 100.000 nüfus başına 50 hasta kadar yüksektir [22].

Son on yılda sıklığı giderek artan bu hastalık Amerika ve Avrupa'da 100.000 nüfus başına 50 hastada görülmektedir [23].

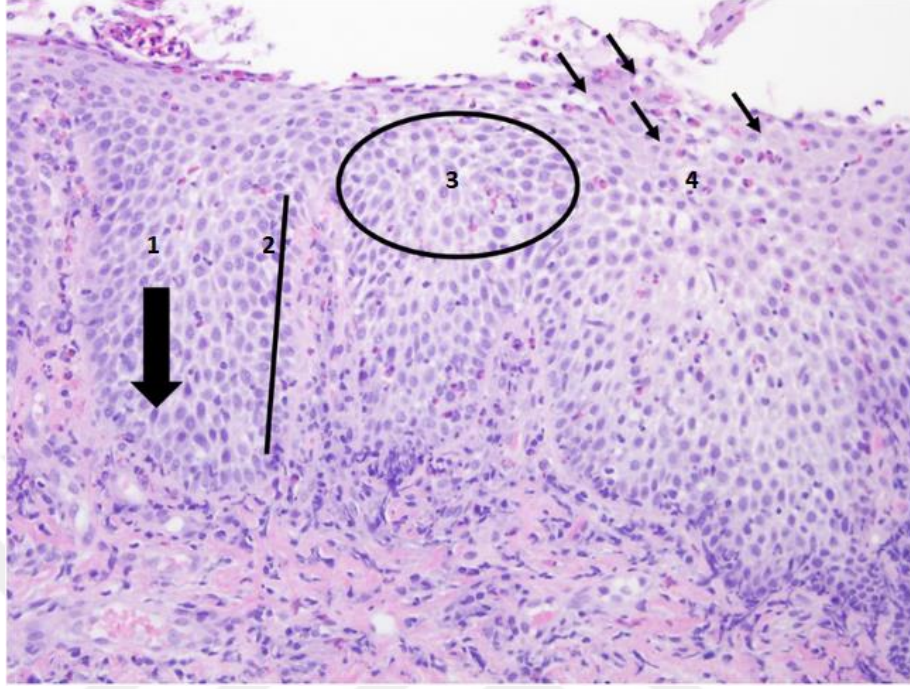
Hastalığın tanısı özofagustan biyopsi alma oranı arttıkça hem tanı hem de toplumdaki varlığının atopi ile birlikteliğine olan farkındalığı artmıştır. Alexander E.S. ve arkadaşlarının Amerika'da yapmış olduğu çalışmada EoE'li bir hastanın kardeşinde EoE görülme sıklığı % 2,4, monozigotik ikizinde %41, dizigotik ikizinde %24 olduğu saptanmıştır [24].

Eozinofilik özofajitli hastaların %75'i atopik yapıda olup çoğunlukla gıda, ikinci sırada da inhaler alerjen duyarlılığı saptanmaktadır [25]. İsviçre'de yapılan araştırmada EoE tanısı alan hastaların atopik yapılarının olduğu gözlenmiş ve en fazla alerjik rinokonjunktivit (%63) görülmüş [20] bronşiyal astım veya gıda alerjisi gibi alerjik rahatsızlık öyküsünün sıklıkla eşlik ettiği ve bu hastalarda EoE'yi ağırlaştıran gıdaların başta süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı, fasulye, çavdar ve sığır eti olduğu görülmüştür [23].

Amerika'da Ahmed M. ve arkadaşlarının erişkin EoE'li hasta gruplarında yapmış olduğu araştırmaya göre son zamanlarda, EoE'li hastalarda allerjenle epitelyal maruziyetten sonra IL13 artışının meydana geldiği ve bunun 2p23

lokusundaki CAPN14'ü artırdığı ortaya konmuştur. 5q22 lokusundaki epitelyal kaynaklı sitokin, timik stromal lenfopoietin (*TSLP*) yani antijen sunan hücreleri aktive eden gen ekspresyonunda artış olduğu saptanmış. Gıda allerjenleri başlangıça CD4 hücrelerini Th₁ hücrelerine ve Th₂ hücrelerine farklılaştıran antijen sunan hücreler tarafından tanınıp daha sonra Th1 hücreleri interferon- γ ve dönüştürücü büyüme faktörü- β 'yı salgılanmasında rolü olduğu, Th₂ hücrelerinin ise IL-4, IL-5 ve IL-13'ü salgılamasına yardımcı olduğu görülmüştür. EoE'li erkek hasta prevalansını TSLP reseptör genindeki Xp22.3 ve Yp11.3'teki psödootozomal bölgede tek nükleotid polimorfizmi görülmesiyle gelişebileceği de ortaya konmuştur [23].

Özofagus skuamöz yassı epitel yapısına sahiptir. Histolojik düzeyde incelendiğinde çoğunlukla yüzey tabakasında nekrotik skuamöz hücreler de görülür. Küçük özellikler arasında lamina proprianın fibrozu ile birlikte lamina propriaya kronik inflamatuvar infiltrasyon, lamina propria papillanın uzamasıyla birlikte kas katmanları ve bazal epitelyal hücrelerin hiperplazisi ve hücreler arası ödem yer alır ancak bunlar EoE'ye spesifik değildir. EoE'de ise eozinofilik inflamasyon mukozanın ötesine geçerek submukoza ve muskularis propriaya doğru uzanır [23].



Şekil 4. EoE histolojik özellikleri [26]

1-Bazal hücre hiperplazisi, 2- Rete-Peg uzaması, 3- Genişlemiş hücreler arası boşluklar, 4- Özofageal eozinofili

Endoskopik biyopsilerde biyopsi materyali forceps yardımı ile alındığı için alınan dokunun derinliği mukoza ya da submukoza dokusunun var olup olması daha sonra mikroskopik incelemeler ile netleşmektedir. Dolayısı ile alınan dokunun derinliği tanı koymada değerlidir. Bu nedenle, EoE tanısı için tek başına epitel tabakasına eozinofil infiltrasyonu rutin olarak değerlendirilir [9].

Patolojik olarak bakıldığında eozinofilik özefajit tanısı için alınan biyopsi sonucunda dokudaki eozinofilik infiltrasyondaki en az bir yüksek çözünürlüklü büyütmede bakıldığında, eozinofil sayısının $\geq 15/\text{hpf}$ (x400) büyük olması gerektiği kabul edilmiştir [27].

Eozinofilik özefajit klinik bulgularından kusma, karın ağrısı, regürjitasyon, yutma güçlüğü gibi bir çok şikayet ile başvurabilir ve bu şikayetlerin yaşa ve tutulum derinliğine göre değişiklik göstermektedir [18]. Yenidoğan ve küçük çocuklarda besin reddi, ağızda bekletme, kusma ve gelişme geriliği görülürken okul çağı ve daha büyük çocuklarda ise yemek borusunun zamanla daralmasına bağlı olarak yutma güçlüğü ile karşımıza çıkarlar. Büyük çocuklarda yutma güçlüğüne ek olarak, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık eşlik edebilir [13, 27].

Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nde yapılan EoE tanısı ve tedavisine yönelik kanıta dayalı yaklaşımı adlı araştırmada EoE tanısı ve tedavisinde özofagusun üç bölümünden en az ikişer adet toplamda en az altı biyopsi örneği alınması gerektiği önerilmiştir. Çünkü EoE'li hastaların yaklaşık % 10-25'inde yemek borularının normal görünümüne sahip olduğu görülmüştür [28, 29].

Katzka ve arkadaşlarının eozinofilik özofajitte histolojik aktivitenin değerlendirilmesinde sitosüngerin doğruluğu ve güvenliği ile ilgili bir çalışma da hastalık aktivitesini değerlendirmeye yönelik noninvaziv bir yaklaşım olarak özofageal ip testi geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada bir ip ve ona bağlı sünger içeren kapsülü yutması beklenir eridikten bir saat sonra ağ sünger genişler ve ip ağızdan çekilerek çıkarılır. Özofagus kazıntıları ağ matrisinde toplanır ve histolojik analiz için formalinle sabitlenir. İki merkezli bu çalışmada biyopsideki eozinofil sayısı ile tanımlanan hastalık aktivitesinin belirlenmesi için %75 duyarlılık ve %86 özgüllük ile 105 hastadan 102'sinde analiz için süngerden yeterli doku izole edildiğini gösterdiği görülmüştür [30].

Sonuç olarak bakıldığında eozinofilik özofajit semptomlarla ve özofagus biyopsisinde her büyük büyütme alanında en az 15 intraepitelyal eozinofil görülmesiyle tanı alır.

2.1.3.1. Endoskopik Referans Skoru (EREFS):

Eozinofilik özofajitin inflamatuvar ve yeniden şekillenme özelliklerine yönelik yapılan endoskopik bir puanlama sistemidir. Genel anestezi altında yapılan endoskopi sırasında çalışma için distal, orta ve proksimal özofagustan en az üçer biyopsi alınır. Her biri özellik önem derecesine göre ödem (0-2), halkalar (0-3), eksudalar (0-2), oluklar (0-2) ve darlık (0-1) dahil olmak üzere eozinofilik özofajitler derecelendirilir ve skorlama yapılır [31-33].

EoE Endoskopik Referans Skoru (EREFS)				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
ÖDEM (vaskülarite kaybı) * Grade 0 belirgin vaskülarite * Grade 1 azalmış yada yok				
HALKA (trakealizasyon) * Grade 0 Yok * Grade 1 Hafif (çıkıntı) * Grade 2 Orta (belirgin halkalanma) * Grade 3 Ağır (skopi geçemez)				
EKSUDA (beyaz plaklar) * Grade 0 Yok * Grade 1 Hafif (<%10 yüzey alanından) * Grade 2 Ağır (>%10 yüzey alanından)				
OLUKLANMA (dikey çizgilenme) * Grade 0 Yok * Grade 1 Hafif * Grade 2 Ağır (derin)				
DARLIK * Grade 0 Yok * Grade 1 Var				

Şekil 5. EREF Skorlama Sistemi [33]

2.1.3.2. Eozinofilik Özofajit Histolojik Skorlama Sistemi (EoEHSS):

Eozinofilik özofajit semptomlarla ve özofagus biyopsisinde her büyük büyütme alanında en az 15 intraepitelyal eozinofil görülmesiyle tanı alır. Bu tanıyı histopatolojik anlamda standart bir şekilde koymak adına bazı ölçeklemeler geliştirilmiştir. M.H. Collins ve arkadaşlarının yapmış olduğu eozinofilik özefajit skorlama sistemi ve izlenmesinde zirve eozinofil sayısı adlı çalışmasında özofagus biyopsileri için sekiz özelliği değerlendiren bir histoloji puanlama sistemi geliştirilmiştir Eozinofil yoğunluğu, bazal bölge hiperplazisi, eozinofil apseleri, eozinofil yüzey katmanlaşması, dilate hücreler arası boşluklar, yüzey epitel değişikliği, diskeratotik epitel hücreleri ve lamina propria fibrozis. Anormalliklerin ciddiyeti (derecesi) ve kapsamı (evresi) 4 puanlık bir ölçek (0 normal; 3 maksimum değişiklik) kullanılarak puanlanmaktadır [15, 34].

Özofageal inflamasyon, bazal zone hiperplazisi, eozinofil apsesi, eozinofil yüzeyinde katmanlaşma, hücreler arası boşluklar, yüzey epiteldeki değişiklikler, diskeratotik epitel hücreleri, lamina propria fibrozisi olabilir.

2.1.3.3 EoE Tedavisi

EoE hastalığı kronik uzun dönemde izlemi yapılması gereken uzun soluklu tedavi ve takip gerektiren bir hastalıktır. Geçmişten günümüze tedavi modalitelerine baktığımızda hastaların diyet, PPI, topikal steroid, sistemik steroid kullanımı ön planda olarak monoklonal antikorlara kadar birçok tedavi modalitesi geliştirilmeye çalışılmıştır. Zamanla yapılan araştırmalar sonucunda farklı görüşler ve öneriler yer almaktadır. Bunlardan ilki proton pompa inhibitörü

(PPI) kullanımıdır. EoE hastalarının özofagus skuamöz hücrelerinde, IL-4 ile uyarılmış eotaksin-3 salgılanması, PPI (omeprazol ve lansoprazole) tarafından bloke edildiği için ilk medikal tedavi seçeneklerinden biri olmayı başarmıştır [23]. 2018 yılına kadar yapılan araştırmalarda hastaların eozinofil varlığının reflü sebebiyle mi yoksa PPI yanıtı EoE kaynaklı mı olduğu bilinmeden standart tedavi modalitesi olarak günde iki kez veya yüksek doz (40 mg omeprazol) PPI tedavisi sekiz hafta verilip yanıtları incelenmiştir. Histolojik yanıtı bakıldığında PPI tedavisinin başarılı olması durumunda PPI yanıtı EoE, başarısız olması durumunda EoE tanısı konuyordu [28].

Yani EoE tanı kriterlerini karşılayan %30-50 hasta grubunda yüksek doz (40 mg omeprazole) PPI kullanımı sonrası klinik ve endoskopik olarak yanıt alınmıştır. EoE tanısı alan hastalardan transkripsiyon paneli için bakılan gen ekspresyonlarında az da olsa anlamlı farklılıklar saptandığı için PPI yanıtı özofageal eozinofiliyi EoE'nin alt fenotipi olarak kabul etmiştir [35, 36].

2018 yılından sonra PPI tedavisi standart tedavi modalitesinden çıkarılıp tedavi seçeneği haline gelmiştir. Cheng E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EoE ile PPI yanıtı EoE arasında klinik eozinofilik histolojik özelliklerin benzer hatta hiç bir fark olmadığı görülmüş kullanılan PPI'nin anti inflamatuvar etkinliğinden yararlanıp stokin ekspresyonunu azalttığı görülmüştür [28] [9] [37].

Rank M.A ve arkadaşlarının yaptığı EoE 'li hastaların tedavisi ile ilgili yaptığı çalışmada EoE'li 1051 hastayla yapılan 23 gözlemsel çalışma incelenmiştir PPI tedavisinin %41,7'sinde histolojik yanıt alınmış plesebo grubunda %13.3

olduğu görülmüştür [38]. Lucendo A.J ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise 619 hastanın histolojik yanıtı incelenmiş ve %60,8'inde semptomatik iyileşme bildirmiştir [39].

Sonuç olarak EoE'de PPI tedavisi düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı açısından göz önüne alındığında ilk basamak tedavilerinden kabul edilebilir. Ancak PPI'lar, topikal kortikosteroidlere veya diyet tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ve ayrıca fibrostenotik fenotipe sahip hastalarda daha az etkili olabildiği görülmüştür [28].

Egriş Ö. ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada da hastalara PPI (lansoprazole veya esomeprazole) tedavisine 2 mg/kg/gün (maksimum 60-80 mg) başlanıp 3 aylık periodlarla kontrole gelmesi önerilmiştir. Aynı hastalarda PPI ve diyet tedavisine yanıt alınmadığı durumda hastalara topikal budesonide tedavisi başlanması önerilmiştir. Hastalar eğer 10 yaş altında ise 1000 mcg/gün, 10 yaş üstünde ise 2000 mcg/gün oral yolla alması önerilmiştir [13].

Vaezi, M.F ve arkadaşlarının çalışmasında uzun süreli PPI kullanımında pnömoni, demans, miyokard enfarktüsü, kronik böbrek hastalığı, kırık, enterik enfeksiyonlar, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, clostridium difficile ile ilişkili enfeksiyon ve anemi gibi yan etkiler görülmüştür [40].

EoE tedavilerine bakılacak olursa ikinci olarak diyet tedavisine üç yaklaşım vardır: birincisi elementel diyet (amino asit bazlı formüller), ikincisi amprik gıda eliminasyonu ve üçüncüsü ise alerji testi sonucu saptanan allerjene yönelik gıda eliminasyonu yapılabilir [38].

Elementel bir diyet, kolayca sindirilen ve emilen amino asitler, yağlar, şekerler, vitaminler ve besinlerden oluşan sıvı bir beslenme biçiminden oluşur. Elementel diyetle beslenmeden sonra yeniden beslenmenin açılması sonrası IgE aracılı besin allerjilerinin de novo gelişimi meydana gelebilir. Bu nedenle allerjik reaksiyonu önlemek için allerji uzmanlarıyla birlikte verilmesi daha doğrudur [41].

Eozinofilik özofajitte yaygın olarak rol oynayan besin gruplarının amprik olarak ortadan kaldırılması en yaygın yaklaşımdır. Eozinofilik özofajit ile ilişkili en yaygın altılı besin grubu: süt, buğday, yumurta, soya, yer fıstığı/ağaç yemişleri ve balık/kabuklu deniz ürünleridir [28, 42].

Infante J.M ve arkadaşlarının 14 merkezde yapmış olduğu pediatrik ve erişkin hasta grubunda prospektif bir çalışmada hastalara altı haftalık diyet programları sonrasında endoskopik değerlendirme yapılmış eozinofil sayısının <15 hpf olması remisyon olarak kabul edilmiş. Besin grupları öncelikle ikili (süt, gluten) diyetiyle başlanmış kontrol endoskopi sonrasında yanıt alınamayan hastalarda kademili olarak diyet eliminasyonu dördü (süt gluten, yumurta, baklagil) ve yanıtız ise altılı (süt gluten, yumurta, baklagil, fındık ve balık/deniz ürünleri) olacak şekilde arttırılmış. İkili diyet eliminasyonu alan EoE'li hastaların %43'ünde remisyon sağlandığı çocuk ve yetişkinler arasında fark olmadığı gösterilmiş. Başlangıçta ikili diyet eliminasyonu ile başlayıp altılı diyet eliminasyonuna doğru devam etmenin diyet yanıtı anlamakta zaman kaybını önlemek, kaçınmanın anlamsız olduğu besinlerden gereksiz yere uzaklaşmak ve

kontrol endoskopik işlemlerin çokça yapılmasından kaçınmak için daha uygun olduğu gösterilmiş [43].

2023 yılında Amerika’da Kliewer K.L.nin yürüttüğü çok merkezli randomize kontrolü yapılan eozinofilik özofajit tedavisinde tek gıda diyetine karşı altı gıdanın eliminasyon diyeti tedavisi ile ilgili çok merkezli, randomize bir çalışmada; ilk olarak diyet tedavisi rejiminde süt diyeti ile altılı diyet (soya, tahıl, yumurta, süt, kuruyemiş, deniz ürünleri) başlanan hastaların iyileşme yanıtları incelenmiş. Eozinofilik özofajitli erişkinlerde tekli eliminasyon ve altılı eliminasyon diyetinden sonra histolojik remisyon oranları, histolojik ve endoskopik özelliklerdeki iyileşmeler benzer olduğu görülmüş. Süt diyeti ile başlanan hastaların histolojik olarak yanıt vermeyen 21 hastanın yaklaşık dokuz tanesi altılı diyet ile histolojik remisyona ulaştığı görülmüş. Altılı diyet tedavisine yanıt alınamayan 11 hastanın ise oral steroid tedavisi ile dokuzunun histolojik remisyona ulaştığı görülmüş. Sonuç olarak altılı diyet uygulanan hastaların tekli diyetle yanıt vermeyenlerin yarısından daha azına etki ettiği görülmüş ve steroidlerin altılı diyetle yanıt vermeyen hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında tekli (hayvan sütü) diyetin kabul edilebilir bir başlangıç diyet tedavisi olduğu gösterilmiştir [44].

2018 yılında Reed C.C ve arkadaşlarının yaptığı EoE tedavisinde kombine/topikal steroidlerin eliminasyon diyeti ile kıyaslaması ile ilişkili retrospektif bir çalışmada hastalara süt ve soya hariç iki gıdalı bir eliminasyon diyeti ve bir topikal kortikosteroid (flutikazon veya oral budesonid, sırasıyla

günde 440 mcg veya 1 mg) ile tedavisi verilmiş. Kombine tedavi verildikten üç ay sonra topikal steroid kesilerek endoskopi yapılmış. İlaç tedavisi kesildikten sonra ikili diyet eliminasyonuna devam edilmiş üç ay sonra kontrol endoskopi yapılmış. Kombine ve alternatif tedavi yaklaşımının EoE'nin semptomlarında ve endoskopik özelliklerinde sürekli ve anlamlı iyileşmeler sağladığı görülmüş. Bununla birlikte topikal steroid tedavisinin kesilmesinin ardından histolojik olarak eozinofil sayısında artış belirlenmiş fakat tedavi öncesi değerlerine ulaşmadığı görülmüş. Semptomları hızlı şekilde giderilmesi gereken aktif hastalık durumunda ya da monoterapiye yanıt alınamayan hastalarda kombine tedavi yönteminin etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır [45].

Amerika'da çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada aktif semptomatik eozinofilik özofajiti olan 18-60 yaş arası yetişkinler EoE tedavisi açısından incelenmiş. Hastalar randomize kontrollü olarak seçilen hastalar iki farklı gruba ayrılmış ve tekli eliminasyon diyeti (hayvan sütü) veya altılı eliminasyon diyeti (hayvan sütü, buğday, yumurta, soya, balık ve kabuklu deniz ürünleri ve yer fıstığı) olarak ayrılmış ve altı hafta boyunca diyetine uyması beklenmiş. Kontrolde yapılan endoskopi sonuçlarına bakıldığında pik eozinofil sayısı ≤ 1 eoz/hpf ise tam remisyon, $\leq 6-10$ eoz/hpf arasında ise kısmi remisyon olarak kabul edilmiş. Tekli diyet ile histolojik olarak yanıt alınamayan hastalarda altılı diyete geçilmiş ve altı hafta boyunca diyete devam edilip tekrar yanıtları histolojik olarak incelenmiş, fayda görmeyen hastalarda topikal kortikosteroid (flutikazon propiyonat) 880 µg kadar oral olarak kullanılmış [44]. Eozinofilik özofajitli erişkinlerde tekli diyet ve altılı diyet eliminasyonundan sonra histolojik remisyon

oranları ve histolojik ve endoskopik özelliklerdeki iyileşmelere bakıldığında benzer olduğu görülmüş. Altılı diyet alan hastalara yanıt, tekli diyetle yanıt vermeyenlerin yarısından azında etkili olduğu görülmüş ve steroidler, altılı diyet tedavisine yanıt vermeyenlerin çoğunda etkili olduğu görüldü ve eozinofilik özofajit için yalnızca hayvan sütünün maruziyetinin ortadan kaldırılmasının kabul edilebilir bir başlangıç diyet tedavisi olduğu gösterilmiştir [44].

Topikal kortikosteroidler EoE tedavisinin temelini oluşturmaktadır fakat FDA (gıda ilaç uygulaması) tarafından henüz bir formülasyon onaylanmamıştır.

Dellon ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çift kör klinik çalışmada yeni EoE tanısı alan 111 yetişkin hastanın, toplam sekiz hafta boyunca, 56 hastası günde iki kez oral budesonid (1 mg/4 mL) kullanmış ve 55 hastası günde iki kez oral olarak yutulabilen flutikazon (880 µg) formunu kullanmışlar. Biyopsi sonuçlarında pik eozinofil sayıları incelendiğinde budesonid alan grupta eozinofil sayısı 73'ten 15'e, flutikazon alan grupta ise 77'den 31'e düşüşü görülürken, budesonid alan hastalarının %71'inde ve flutikazon hastalarının %64'ünde histolojik remisyon (< 15 eozinofil/hpf) meydana geldiği görülüyor. Ancak bu randomize çalışma, bir placebo grubu olmaması sebebiyle sınırlı bir çalışma olarak kabul edilebilir [46].

Lucendo, A. J. ve arkadaşlarının yürüttüğü 88 EoE'li yetişkinin katıldığı randomize çalışmada budesoniti altı hafta (günde iki kez 1 mg) kullanan hastaların %57,6'sında, 12 hafta kullananların %84,7'sinde hem klinik hem de histolojik remisyon elde edildiği görülmüş. Bu da topikal steroid tedavisinin optimal

başlangıç süresinin yaklaşık 12 hafta olması gerektiği kanaatini ortaya sermektedir [47]. Ortalama sekiz hafta boyunca topikal kortikosteroid kullanan hastaların %64,9'unda (<15 eozinofil/hpf) histolojik remisyona görülürken plasebo grubunda %13,3 remisyona izlenmiştir [38].

Philpott H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada topikal kortikosteroid alan EoE'li 596 kişide kortizol ölçümleri yapılmış. Adrenal test, her çalışmada tanımlandığı üzere 94/596 (%15,8) hastada anormal olduğu görülmüş. Aktif tedavi ve plasebo gruplarında tedaviden önce ve sonra adrenal yetmezliği tahmin eden randomize kontrollü çalışmalardan yedi randomize kontrollü çalışmanın hiçbirinde, 2-12 haftalık tedavi aralıkları boyunca topikal kortikosteroid ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı adrenal yetmezlik oranları görülmemiş[48].

Topikal kortikosteroidler iyi tolere edilir ve topikal kortikosteroidlerle kısa süreli tedavide en sık görülen yan etkiler %12-15'inde asemptomatik özofageal candida enfeksiyonu iken [46] budesonide alanların *yaklaşık* %1,4'ünde adrenal supresyon ve %0,9'unda adrenal yetmezlik ile karşılaşmıştır [48]. Mevcut kanıtlar doğrultusunda topikal steroid tedavisinin minimum sistemik emilimasyona geçtiği ve daha güvenli olduğunu görülmektedir [28, 48, 49]

Schoepfer AM ve arkadaşlarının EoE'li 200 yetişkin üzerinde yapmış olduğu retrospektif çalışmada tedavi almayanların, zaman içinde darlık ve fibrozis gelişimini değerlendirilmiş. Tedavi edilmemiş EoE hastalarının fibrozise ilerlediği ve tanı alma da gecikme süresi yaklaşık olarak altı yıl olduğu görülmüştür.

Tanıdaki gecikme süresi arttıkça fibrosis prevalansı %46,5'ten (tanısal gecikme, 0-2 yıl arasındakiler) %87,5'e (tanısal gecikme >20 yıl olanlar) yükseldiği ve striktür için ek risk faktörünün tanısal gecikme olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde özofagus darlıklarının prevalansı tanısal gecikme süresiyle birlikte %17.2'den (0-2 yıl tanısal gecikme olanlarda) %70,8'e (> 20 yıl) yükseldiği saptanmıştır [50].

Nguyen N. ve arkadaşlarının çalışmasında sedasyonlu endoskopiye ihtiyaç duymadan hastalık aktivitesini ölçmek için yeni noninvazif teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır. Çok sayıda veriye bakıldığında, aeroalerjenlerin EoE'yi tetiklediği veya şiddetlendirdiği görülmektedir. Bu göz önüne alındığında, EoE'li hastaları aeroalerjen duyarlılığı açısından test etmek ve hastaları basit kaçınma önlemleri konusunda eğitmek mantıklı olacaktır [51].

Egritaş Ö.G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise topikal steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalar için sistemik kortikostreoid başlanması (metilprednizolon) 1-2 mg/kg/gün (max:40-60 mg/gün) alması planlanmış olup kontrolde remisyon değerlendirilmesi yapılarak sistemik kortikostreodilerin kademeli olarak kesilmesi planlanmış [13].

Ybarz L.F. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada lökotrien inhibitörleri eozinofil kemotaksisini azalttığı montelukast ile yapılan iki çalışmanın birisinde tedavi etkili bulurken diğerinin sonuçları ilki gibi yüz güldürücü bulunmamıştır. Mast hücre zarı stabilizatörleriyle tedavi sodyum kromoglikat gibi maddeler kullanılmıştır. Uzun süre (4-6 ay) ketotifen kullanımı ile eozinofil infiltrasyonu ve periferik eozinofili azaldığı görülmüş [52].

Pürin analogları: Azatioprin ve 6-merkaptopürin gibi immunsupresifler ile yapılan çalışılmalarda steroid bağımlı üç hastada semptomatik ve histolojik cevap alındığı gözlenmiştir. Potansiyel yan etkileri ve bilgi birikiminin yetersiz olmasından dolayı rutin kullanımı önerilmemektedir [53].

Biyolojik ajanlardan mepolizumab ve reslizumab'ın IL-5'e selektif olarak bağlanan Ig G yapısında human monoklonal antikorlardır. Mepolizumabın sistemik kortikosteroid dirençli hastalarda hem periferik kandaki hem de mukozadaki eozinofil seviyesinde anlamlı azalma sağladığı görülmüş. Fakat tedavi grubunda plasebo grubuna göre semptomlarda gerileme görülmemiştir [7].

Nguyen N ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mepolizumab, aktif EoE'li yetişkin hastalarda özofagus dokularındaki eozinofil sayısını önemli ölçüde azalttı ve özofagus yeniden yapılanmasıyla ilişkili moleküllerin ekspresyonundaki değişiklikler tersine döndü. EoE'li bir hasta alt grubunda minimal klinik iyileşme elde edildi. Mepolizumab, 1500 mg'lık yüksek doz seviyesinde bile kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu görülmüş [51].

Stein M.L. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada mepolizumab tedavisinden sonra periferik kan eozinofilisi ve CCR3⁺ hücrelerinin yüzdesi sırasıyla 6,4 kat ve 7,9 kat azaldığı görülmüş. Dikkat çekici bir şekilde, ortalama ve maksimum özofageal eozinofili, sırasıyla 46'dan 6'ya ve 153'ten 28 eozinofil/hpf'ye düşüşü görülmüş. Bu çalışma neticesinde anti-IL-5 (mepolizumab) tedavisinden sonra EE'de gözlenen belirgin iyileşmeler (histolojik,

endoskopik ve klinik özellikler) ile birlikte ele alındığında, anti-IL-5'in EE için umut verici bir tedavi olduğu görülmüş [54].

Mepolizumab ve reslizumab IL-5'e selektif olarak bağlanan Ig G yapısında human monoklonal antikorlardır. Straumann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada mepolizumabın sistemik kortikosteroid dirençli hastalarda hem periferik kandaki hem de mukozadaki eozinofil seviyesinde anlamlı azalma sağladığı görülmüştür [55].

Loizou D. ve arkadaşlarının çalışmasında EoE'li hasta popülasyonunda omalizumab (anti Ig E antikor) tedavisinin etkisi incelenmiş. EoE'si olan 15 hasta seçilmiş ve tedavi sonrasında iki hastada kalıcı doku eozinofilisine rağmen özofagus dokusu mast hücrelerinde azalma görülmüş, diğer iki hastada omalizumab tedavisinden sonra doku eozinofil sayılarında azalma olmasına rağmen mast hücre sayılarında herhangi bir değişiklik veya artış olmadığı saptanmış diğer beş hastanın mast hücrelerinde azalma ile birlikte endoskopi skorlarında anlamlı olarak bir korelasyon saptanmış [7, 56].

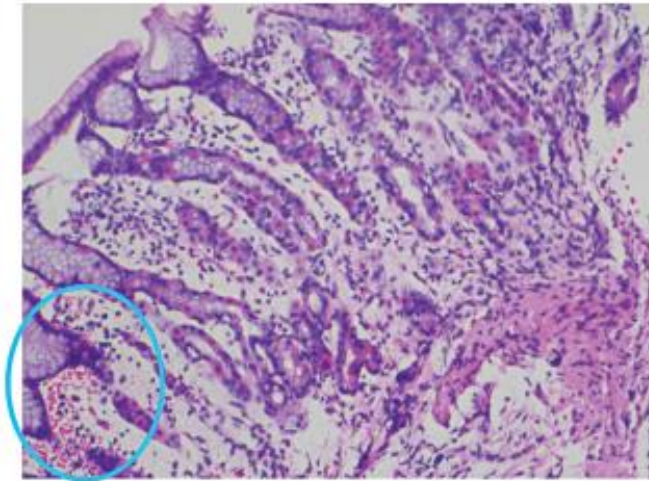
Dupilumab interlekin-4 ve interlekin-13 sinyal blokajı yapan eozinofilik özefajit tedavisinde yeri olan monoklonal antikorudur. Dellon E.S. tarafından yapılan çalışmada 12 yaş ve üzerindeki EoE hastalarında haftalık 300 mg subkutan dupilumab, haftalık dupilumab alan 42 hastanın 25'inde (%60) ve plasebo alan 39 hastanın ikisinde (%5) histolojik remisyon meydana geldiği görülmüş. Bu araştırmanın diğer kısmında hem haftalık dupilumab tedavisi gören 80 hastanın 47'sinde (%59), hem de her iki haftada bir dupilumab tedavisi ile 81

hastanın 49'unda (%60) ve plasebo ile 79 hastanın beşinde (%6) histolojik remisyona meydana gelmiş. Sonuç olarak dupilumab tedavisini 24-52 hafta arasında kullanıldıktan sonra hastaların semptomlarında belirgin azalma ile birlikte histolojik remisyona girdiği görülmüş [57].

2.1.4. Eozinofilik Gastrit (EG)

Eozinofilik gastrit, eozinofilin midede hasara ve iltihaplanmaya neden olduğu nadir bir hastalıktır. Eozinofilik gastrit nedeni net olarak bilinmemekle beraber çevresel etmenler, besinler veya ailesinde alerjik hastalık öyküsü olan kişilerde EG gelişme riski daha yüksek olduğu saptanmıştır. Jensen E.T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu prevalans çalışmasında eozinofilik gastritin tahmini prevalans değeri 6.3/100.000 olduğu görülmüştür [58].

Özofagustan farklı olarak gastrointestinal sistemin diğer segmentleri tek katlı basit kolumnar epitele sahiptir ve subepitelyal tabakada fizyolojik eozinofil infiltrasyonu görülür [9].



Şekil 6. Mide mukozasında yoğun eozinofil tutulumu (x100 hpf) [59]

Hastalara endoskopik biyopsi yöntemiyle yapılan örneklemelerde mide mukozası için >30/hpf (x400) eozinofili saptanması ile tanı alır [60].

EGE'nin hangi sebeple ortaya çıktığı kesin olmamakla birlikte gıda hassasiyeti gibi alerjik bir nedenden kaynak alabileceği, gıda alerjenlerinin; hastaların gastrointestinal kanalında Th₂ tipi hücresel yanıtı arttırarak etki edeceği düşünülmektedir. Fazla kilonun ve D vitamini eksikliğinin EGE için bir risk faktörü olabileceği konusu tartışmalıdır [61]. Bu iki etkenin pro-inflamatuar sitokinleri arttıran, antiinflatuar sitokinleri azaltan dolayısıyla hücresel yanıtın Th2 tipine doğru eğilim göstermesine neden olan süreçleri meydana getirdiği bilinmektedir. Bu süreçlerle birlikte bağışıklık sisteminin toleransının düştüğü, astım ve alerji gibi hastalıklara neden olduğu dolayısıyla EGE gelişimine uygun ortamın meydana geldiği tahmin edilmektedir. Özellikle son yayınlarda hastalığın tedavisinde sıklıkla diyet yaklaşımlarının üzerinde durulmaktadır. Diyet yaklaşımlarının temel amacı; hastalığın şiddetini arttıran gıdaları beslenmeden çıkarıp, hastanın alerjenlere maruz kalmasını önleyerek semptomlarını azaltmaktır [61].

Hastalarda başvuruda sıklıkla kusma, mide bulantısı, kilo alamama, karın ağrısı, anemi, halsizlik büyüme geriliği eşlik etmektedir [62].

Midedeki eozinofillerin yüksek seviyeleri, helmantik enfeksiyonlar (örn: kıl kurtları, kancalı kurtlar), inflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hastalık, çölyak hastalığı, ilaç reaksiyonları gibi diğer durumlardan ve hipereozinofilik

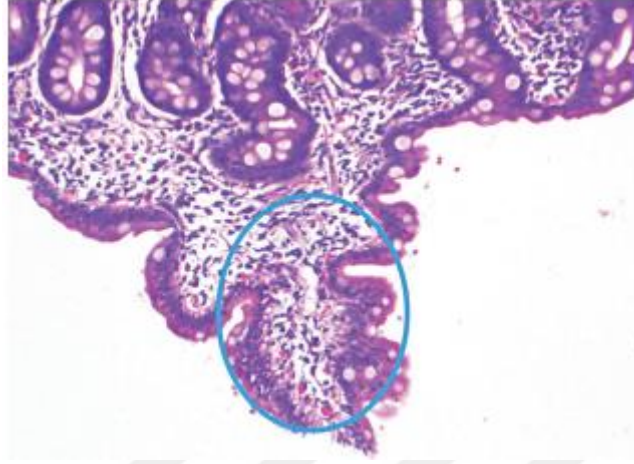
sendromla ilişkili olabileceği için infeksiyöz ve diğer sebepler ekarte edilmelidir [60].

2.1.5. Eozinofilik Enterit (EE)

İlk kez 1937'de Kaijser tarafından tanımlanan eozinofilik enterit, ikincil bağırsak eozinofili nedenleri olmaksızın bağırsak mukozasının histopatolojisinde yoğun bir eozinofilik infiltrasyonun varlığı ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, nadir görülen bir primer eozinofilik gastrointestinal sisteme ait bozukluktur [23]. Prevalansının nüfusun 1/100.000'inde olduğu tahmin edilmektedir. Eozinofilik enterit tüm yaş gruplarını etkileyebilir, insidansı üçüncü ve dördüncü dekadlar arasında zirveye ulaşır ve erkeklerde çoğunluktadır [17].

Eozinofilik enteritin etyolojisi belirsizliğini korurken EGİS-H 'lı çocuklar ve yetişkinlerde sıklıkla gıda alerjenleri için pozitif cilt testi ve ailede alerjik hastalık geçmişi olduğundan, bu bozukluğun patogenezinde aeroalerjenlerin ve gıda alerjenlerinin rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Ayrıca, EGİS'lerin saf IgE aracılı ve gecikmiş Th₂ mekanizmaları ile sitokin IL-5 ve eotaksin kemokinlerinin yer aldığı görülmektedir [17].

Eozinofilik enterit, ince bağırsağı etkiler ve bağırsak duvarı epitelinin farklı derecede invazyon derinliğine göre değerlendirilen “Klein sınıflandırması” yapılmıştır. Bu sınıflandırmada tutulum yeri mukozal, kas tabakası ve serozal olmak üzere üç farklı anatomik bölge incelenmiştir [23, 63].



Şekil 7. Duedonumda eozinofili (x100hpf)[59]

Eozinofilik enterit sırasında gözlenen gastrointestinal semptomlar hastalığa spesifik değildir ve tanının temel unsuru mukozada patolojik eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesidir. Eozinofiller, lamina propriada yer aldıkları yemek borusu dışında genellikle bağırsak duvarında bulunur. Sayıları sindirim sistemi boyunca değişiklik gösterir ve patolojik bir infiltrasyonu tanımlamanın sınırı hala tartışılmaktadır. Çoğu çalışmada, eozinofilik enterit tanısı için yüksek büyütme alanı (x400) başına >20 eozinofilik hücre sayısı eşik değeri olarak kabul edilir. Bağırsak duvarının diğer katmanlarında eozinofillerin varlığı da, özellikle eozinofiller aktivasyon (degranülasyon) belirtileri gösteriyorsa patolojik olarak değerlendirilmelidir [17]. Kript apseleri ve mimari anormallikler gibi diğer bulgular bağırsakta patolojik eozinofilik infiltrasyon olasılığını artırabilir [17].

Eozinofili tanısı, gastrointestinal endoskopi sırasında alınan biyopsilere, subserozal formlardaki asit sıvısının analizine veya mevcut olduğunda cerrahi

örneklerin analizine dayanmaktadır. Yardımcı tanı ve takiplerde eozinofilik infiltrasyon derinliği, lumen daralması ve batında asit varlığı açısından incelemek için abdominal ultrason, tomografi veya MR yöntemleri kullanılabilir [17].

2.1.5.1. Klein Sınıflaması:

Hastalık, Klein'ın sınıflamasına göre mukozal, müküler ve serozal tip tutulum olur ve tutulumlarına göre klinik semptomlar görülür [64].



Şekil 8. Gastrointestinal sistem patolojisi [63]

Mukozal tutulumda demir eksikliği anemisi, gaitada gizli kan pozitifliği, protein kaybına bağlı hipoproteinemi ve ödem görülebilir. Hastalar bulantı-kusma, disfaji, besin reddi, karın ağrısı, kilo kaybı, ishal gibi bulgular ile gelirler [8, 65].

Musküler tutulumda darlık, kalınlaşma ve bunlara bağlı olarak tıkanıklık söz konusu olabilir. Musküler tipte tutulumu olan hastalar motilitenin bozulması

ile birlikte obstrüksiyon bulguları, bulantı, kusma, batın distansiyonu ve akut apandisit benzeri tablo ile başvurdukları görülebilir [19, 63]

Serozal tip tutulumu sahip hastalarda batında asit kalınlaşmış subserozayla birlikte ince bağırsak patolojileri ve mide tutulumu da gözlenmiştir. Hastalarda sıklıkla batında asit veya peritonit, plevral effüzyon gibi asite eşlik eden eozinofilik özellikte sıvı birikimleri ile birlikte görülmektedir [19, 63].

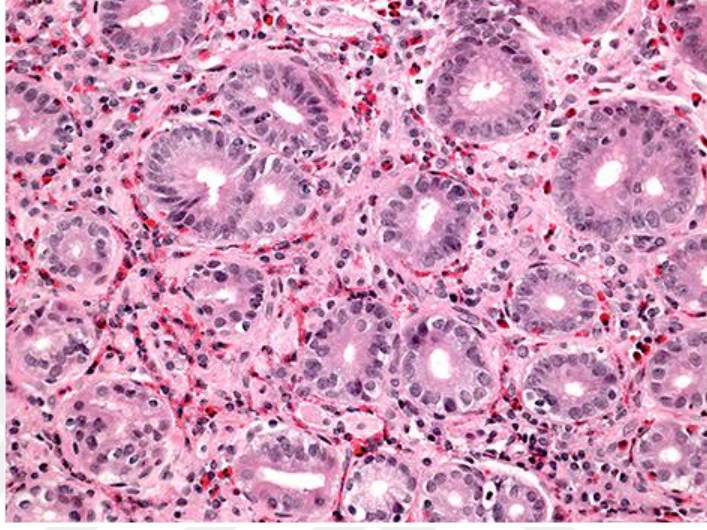
2.1.6. Eozinofilik Gastroenterit (EGE)

Eozinofilik gastroenteropati mide ve ince bağırsakların (duodenum, jejunum, ileum) eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır [59, 66]. Jensen E.T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada eozinofilik gastroenterit, tahmini prevalansı 8.4/100.000 olduğu görülmüştür [58]. Eozinofilik gastroenteropati, beyaz ırkı daha ve erkekleri daha çok etkilediği görülmüş olmasına karşın ırksal anlamda bir farklılık yoktur [59].

Hastalık ilk kez 1937 yılında Kaijser tarafından tanımlanmıştır. Tanı kriterleri 1970’te Klein ve arkadaşları tarafından belirlenmiş, 1990’da ise Talley ve arkadaşları tarafından bu kriterler güncellenmiştir [59].

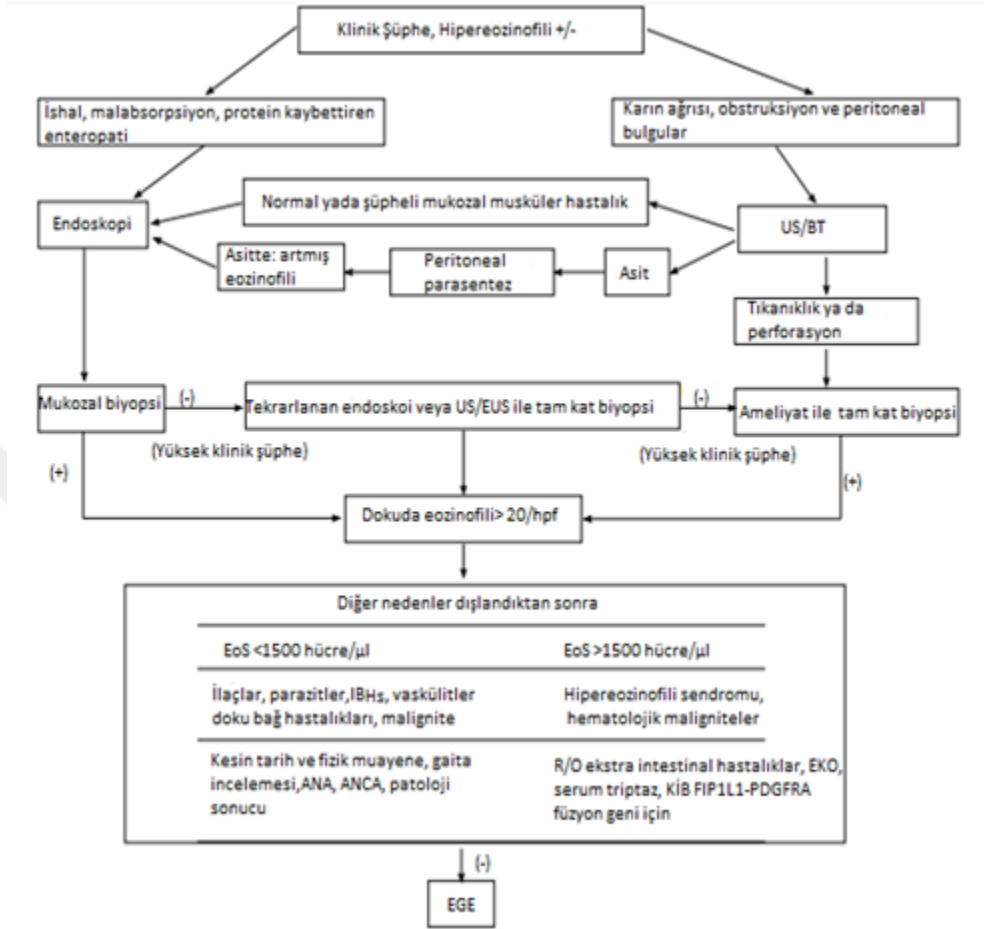
İntestinal mukozanın özofagus haricinde tüm bölümlerinde bir miktar eozinofil bulunabilir. Özofagustan kolona doğru gittikçe görülen eozinofil sayısı artar ve sağ kolonda en fazla miktarda eozinofil olduğu görülmüştür. Eozinofilik gastrointestinal sistem biyopsi örneklerinde lamina propria da her büyük büyütme (x400) alanında >20’den fazla eozinofil görülmesi tanıyı destekler. Hastalık

histopatolojik olarak klein sınıflamasına göre mukozal musküler ve serozal olmak üzere üç sınıfta incelenmektedir.



Şekil 9. Eozinofilik gastroenterit mukozal biyopsisi [67]

Tanıda anormal eozinofiliye sebep olacak bilinen ikincil sebeplerin; ilaçlar, paraziter enfeksiyonlar, inflamatuvar barsak hastalıkları, vaskülitler ve malignite varlığının dışlanması gerekmektedir [66].



Şekil 10. EGİS-H tanısında kullanılan algoritma [64]

ANA: anti nükleer antikor ANCA: anti nötrofil sitoplazmik antikorlar, BT: Bilgisayarlı tomografi, Eos: kanda eozinofil sayısı, İBH: inflamatuvar bağırsak hastalıkları, US: ultrason

Eozinofilik gastroenteritlerin tutulumu düzensiz olduğu için tanı koyarken endoskopide bağırsağın birçok bölümünden en az beş adet biyopsi örneği alınması

önerilmektedir. Hatta yüksek klinik şüphesi olan hastalarda cerrahi veya BT eşliğinde tam kat biyopsi alınması gerekebilmektedir [68].

Klinik olarak hastalar karın ağrısı, kusma, ishal gibi abdominal semptomların yanı sıra gelişim geriliği malabsorpsiyon kliniği ile başvurabilirler [2, 9]. Eozinofilik gastroenteropatide nadiren biliyer-pankreatik tutulumu görülebildiği gibi bu hastalar, safra kanalı dilatasyonu, obstrüksiyonu veya sarılık ile birlikte kolesistit, ikincil pankreatit tablosu ile de başvurabilirler [68].

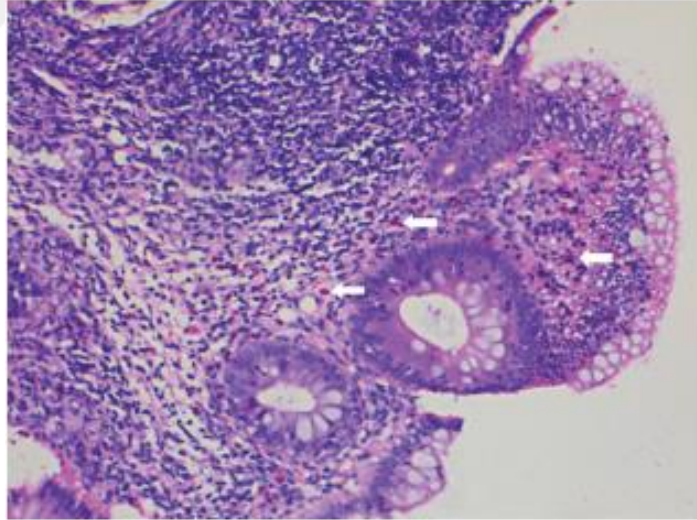
2.1.7. Eozinofilik Kolit (EK):

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları arasında daha az görülen türü eozinofilik kolittir [20, 54], Jensen E.T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada eozinofilik gastroenterit, tahmini prevalansı 3.3/100.000 olduğu görülmüştür [58].

Eozinofilik kolit iki modlu yaş dağılımına sahip heterojen bir antite olup, sağlıklı bebeklerde akut, kendi kendini sınırlayan kanlı ishal veya genç yetişkinlerde daha kronik, tekrarlayan kolit olarak ortaya çıkar. Birincil EK'nin patofizyolojisi, bebeklerde temel olarak gıda alerjisi ve genç yetişkinlerde T lenfosit aracılı (yani IgE ile ilişkili olmayan) olarak değişen aşırı duyarlılıkla ilişkili görünmektedir [54].

Alfadda A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu EK hastalarının klinik ve epidemiyolojik çalışmasında iki modlu yaş dağılımına sahip heterojen bir grupta sağlıklı bebeklerde akut, kendi kendini sınırlayan kanlı ishal veya genç

yetişkinlerde daha kronik, tekrarlayan kolit olarak ortaya çıktığı görülmüş. Birincil EK'in patofizyolojisi, bebeklerde temel olarak gıda alerjisi ve genç yetişkinlerde T lenfosit aracılı (yani IgE ile ilişkili olmayan) olarak değişen aşırı duyarlılıkla ilişkili görülmüştür. Yetişkinlerde semptomlar ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı şeklinde görülürken endoskopik değişikliklerin genellikle orta derecede olup ödem ve yama şeklinde granüler içerikte olduğu görülmüştür. Bu konuda prospektif randomize kontrollü çalışmalar bulunmadığından terapatik yaklaşımlar vaka raporlarına ve küçük vaka serilerine dayanmıştır [54]. Standartlaştırılmış kriterler henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, EK tanısı eozinofil fazlalığını tanımlayan histopatolojiye bağlı tanıdır [69].



Şekil 11. Kolon mukozasında eozinofili [59]

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığı tutulumun ötesinde belirsizliğini hala korumaktadır. Mevcut araştırmalar, T helper-2 sitokinleri (IL-4,

IL-5 ve IL-13) ve kemokinleri (eotaksin1, eotaksin-3 ve eotaksin-3) içeren IgE aracılı ve hücre aracılı yanıtların çok faktörlü rolleri vurgulamaktadır. IL-3, GM-CSF, TNF α , Timik Stromal Lenfopoietin (TSLP) ve sisteinil lökotrienler (LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) dahil olmak üzere diğer araçlar da eozinofilleri, bazofilleri, mast hücrelerini toplar ve lenfosit aktivitesini uzatır. İntegrinler, eozinofilin gastrointestinal dokulara yerleşmesini kolaylaştırırken, siyalik asit bağlayan immünoglobulin tipi lektinler (Siglec'ler), eozinofilin hücre yüzeyine bağlanmasına yardımcı olur. Bu karışık IgE aracılı ve Th₂'ye bağlı immün düzensizliğin sonucu, antijene spesifik IgE üretimi ile birlikte eozinofil alımı, aktivasyonu ve uzun süreli hayatta kalır [70].

Bağırsakta yer alan eozinofili büyük bir spektrumu temsil eder; ağırlıklı olarak IgE aracılı olan primer EGİS'ler ve IgE aracılı olmayan birincil EGİS'lere (inflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı gibi) kadar uzanır.

Ayrıca EGİS-H sıklıkla kan eozinofilisinden bağımsız olarak ortaya çıkar; en iyi örnekler EoE ve EK'tir. Bu kavram, EGİS-H'larının patofizyolojisini hipereozinofilik sendrom (HES) gibi klasik kan eozinofilik durumlarından ayırır. Klasik olarak, hipereozinofilik sendromda belirgin derecede artmış kan eozinofil seviyeleri ($\geq 1500/\mu\text{l}$) görülürken, eozinofilik infiltrasyon ve mediatör salınımı, disfonksiyonu klinik tabloya hakim olan kalp, deri ve akciğer gibi birçok organa zarar verir. HES'te bağırsak, eozinofillerin ikincil olarak gastrointestinal sistem boyunca çeşitli bölgelere değişken derinliklere sızarak kilo kaybına,

kusmaya, karın ağrısına ve ishale neden olduğu oldukça masum bir seyirci gibi görünmektedir [69].

Bağırsak eozinofili, reflü özofajit, helikobakter pilori gastritis, bağ dokusu hastalıkları, vaskülit, inflamatuvar barsak hastalığı, malignite ve özellikle helmantik enfeksiyonlar gibi bilinen durumlara ikincil olarak da gelişebilir [69]. Özetle hastalığın tanısında ikincil sebepler dışlanarak birincil eozinofilik kolit tanısı konabilir.

Eozinofilik kolitin nedeni birçok hastada bilinmemektedir. İnek sütü proteini sıklıkla semptomları şiddetlendirir. Kişisel veya ailesel alerjik bozukluk geçmişi olan kişilerde eozinofilik kolit gelişme riski daha yüksek olabilir [70].

Chong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada üç yaş ve altındaki kolitili çocukların yalnızca küçük bir yüzdesinin (%20) alerjik kolite sahip olduğu görülmüştür. Diğer hastaların ülseratif kolit, chron, enfeksiyonlar, hirschsprung hastalığını komplike eden enterokolit, inflamatuvar barsak hastalığı ve Behçet sendromunu içeren heterojen bir hastalık gruptan oluştuğu görülmüştür. Her ne kadar inek sütü kaynaklı alerji nispeten yaygın olsa da, diğer açılardan normal bebeklerde prevalansın %2,0 ile %7,5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. [71]

Eozinofilik proktokolit (alerjik proktokolit veya süt proteini proktokolit), klasik olarak bebeklerde inek sütü ve soya proteinlerinin tüketilmesiyle ilişkili olarak tanımlanan bir antitedir [72]. Bebeklerde genellikle ilk 2-3 ay içinde ortaya çıkan kan çizgileri içeren normal ile yumuşak dışkılaması olur, başlangıçta birkaç

gün boyunca düzensizdir ve daha sonra azalır. Bazılarında kanlı ishal belirgindir ve anemiye yol açabilir. Ancak kilo alımı ve büyüme genellikle normaldir[72, 73].

2.1.8. Eozofageal Eozinofili Tanımı (EsE):

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları tanısı ile izlenen herhangi bir hastanın izlemi sırasında özofagustaki eozinofil varlığına eozofageal eozinofili adı verilir.

2.1.9. EGİS Hastalıkları Tedavisi:

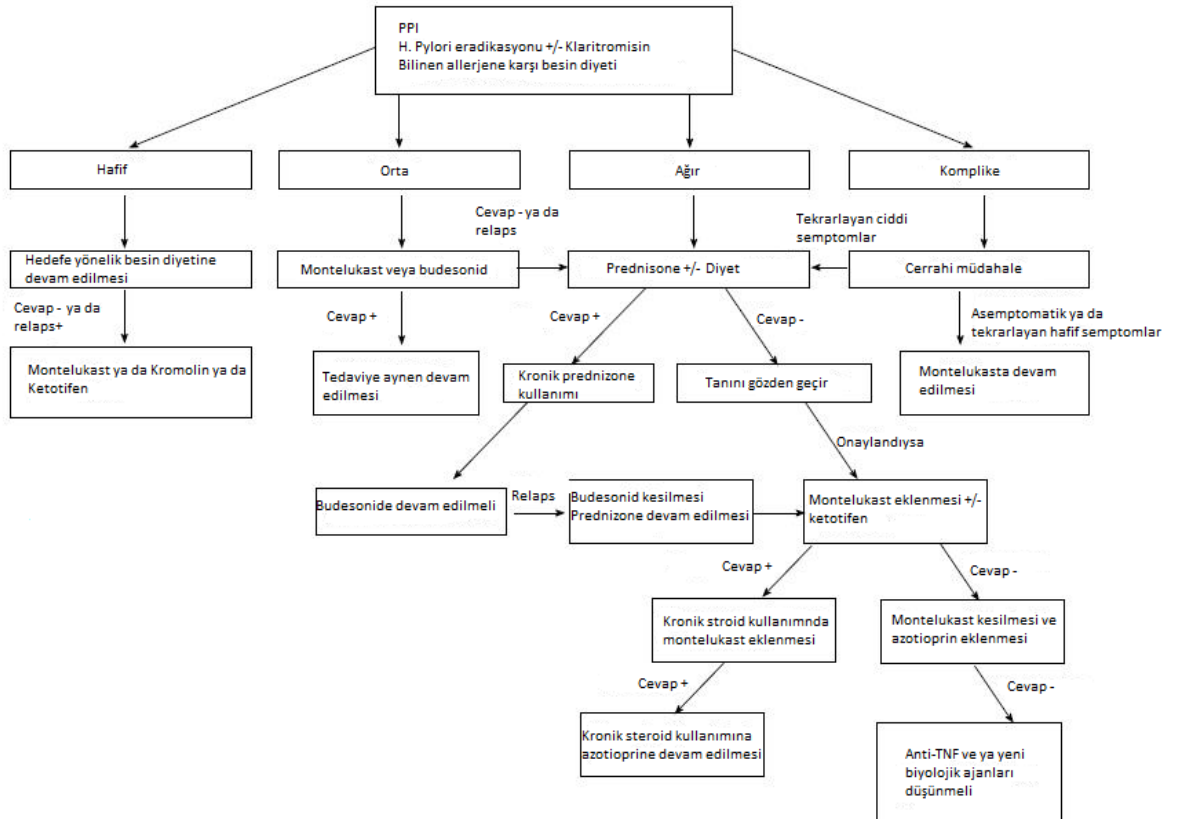
Tedavi, tutulan bağırsak segmentine bağlı olarak değişmekle birlikte temel olarak eliminasyon diyeti (elementer veya ampirik) ve ilaçları (proton pompa inhibitörleri, lokal veya oral sistemik steroidler) içermektedir. Relapsları önlemek için, idame tedavinin düzenlenmesi gerekmektedir [2].

EGE hastalığının tedavisinde sıklıkla diyet yaklaşımlarının üzerinde durulmaktadır. Diyet yaklaşımlarının temel amacı; hastalığın şiddetini arttıran gıdaları beslenmeden çıkarıp, hastanın alerjenlere maruz kalmasını önleyerek semptomlarını azaltmaktır. Diyetler; elemental diyet, ampirik eliminasyon diyetleri ve alerji testine dayalı eliminasyon diyeti olarak sınıflandırılmaktadır.

Eozinofilik gastrit ve duodenit, gastrointestinal mukozal eozinofililerin kronik bozulmuş yaşam kalitesi için mast hücre stabilizatörlerinin etkili olabileceği düşünülmüş ve Dellon E.S. ve arkadaşları tarafından mast hücre inhibitörü olan lirenlimab (anti-Siglec-8 antikoru) ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. EG ve EE ile takipli olan 65 hastanın 22 tanesi plesebo

grubuna dahil edilmiş ve 43 tanesine lirentelimab başlanmış, dört aylık düşük orta ve yüksek doz tedavileri randomize olarak seçilip uygulanmış. Tedavi dozunun iki hafta sonrasında hastaların ortalama olarak semptom aktivite skorunda $>30\%$ azalma ve endoskopik kontrollerinde eozinofil sayısında $>75\%$ azalma tespit edilmiş. Sonuç olarak anti-Siglec-8 antikoru tedavisinin gelecekte EG ve EE ile takipli hastalarda fayda edebileceğini ortaya konmuştur [74]

Eozinofilik kolitte steroid kullanımı IL-3, IL-5 ve GM-CSF uyarımını inhibe ederek etki eder. Steroidler çoğu araştırmada 8 hafta boyunca oral prednizolon (1-2 mg /kg) kullanılmıştır [69].



Şekil 12. Primer EGİS-H Tedavisi [63]

Çocuklarda birincil EGİS-H sıklığına ilişkin güçlü bir veri yok fakat yapılan araştırmalara bakılacak olursa birincil ve ikincil EGİS sıklığının sırasıyla oranları %0.23 ve % 0.1 olduğu görülmüştür [13].

Mansoor ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amerika’da 1999-2017 yılları arasında çoklu merkezden alınan verilere göre EGİS epidemiyolojisi incelenmiş 100.000 kişide 5.1 EGE tanısı, 100.000 kişide 2.1 kişinin EK tanısı aldığı saptanmış. Başka benzer çok merkezli bir çalışmada ise EG, EGE ve EK için sırasıyla 100.000 üzerinden 6,3, 8,4 ve 3,3 olduğu ve ABD’de toplam EGİS-H sahip hasta sayısının 50.000’den az olduğu tahmin edilmiş. Fakat tek merkezli 8 yıllık bir araştırmada ise 30 hastaya EGE tanısı konduğu, bunun da yapılan tüm GİS endoskopilerinin %0.67’sini temsil ettiği tespit edilmiş. Çalışmalar arasındaki farklı oranlar muhtemel olarak ırk, yaş grupları farklılığı, takip süreleri ve ya kabul edilen tanı eozinofil sayılarının farklılıklarından kaynaklanmış olabilir [75].

Ko ve arkadaşlarının 2014’te yapmış olduğu EG’li hastalar üzerine yapmış olduğu çalışmada EsE ve EG arasındaki ilişkinin senkron veya merakron olarak gelişebileceğini, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda EsE’nin de novo olarak geliştiğini bildirmişlerdir [13, 76].

Eozinofilik gastroenteritli 44 hastaların yaklaşık 2.5 sene incelemesi yapıldı ve %76’sının bir aydan fazla tedaviye ihtiyacı olduğu görüldü. Tedavi sonrası hastaların %60’ında semptom düzelmesi ve %51’inde histolojik iyileşme görüldü. En etkili tedavi yönteminin kortikosteroid kullanan 36 hastanın 22’sinde

(%61) semptomatik iyileşme olduğu görülmüş. Histolojik remisyonunda değerlendirilmesi yapılan 28 hastanın 19'unda remisyon olduğu görüldü, bunlardan dokuzu kortikosteroidlerle altısı diyet tedavisi ve steroid kombinasyonu ile dördüne diyet tedavisi verildi [77].

Henüz tanı ya da tedavi açısından bir klavuz olmasa da EoE dışı EGİS-H sahip olan hastaların tedavi yönetiminde sistemik steroid ya da topikal steroid kullanımı temel tedavi yöntemlerinden olduğu bilinmektedir [12].

Spergel J.M. ve arkadaşlarının 2009'da Philadelphia'da yapmış olduğu bir çalışmada EoE, nüfusun %10'undan azının gıda alerjilerine karşı tolerans geliştirdiği kronik bir hastalıktır ve diğer gastrointestinal hastalıklara ilerlemez tezini öne sürmüştür [78]. Fakat Cadwell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sınırlı sayıda EoE'li hastanın EGİS-H'na dönüşebileceğini ortaya konmuştur. EoE tanısı alan hastalarda karın ağrısı, ishal, şişkinlik hissi olmasa da özofagus distalinden örnekleme yapılırsa diğer EGİS-H'ları tanısını daha erken saptanmasının mümkün olabileceği ortaya konmuş [79].

Yapılan çalışmada EG'li hastalar öncelikle bulantı, kusma ve erken doyma semptomları ile başvurabilirler. Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında, EG'li 774 hasta incelenmiş en sık belirttiği semptomlar karın ağrısı, göğüs ağrısı ve boğaz ağrısı ile bulantı ve kusma olduğu görülmüş. Dikkat çekici bir şekilde, EG'li hastaların %10,2'sinde eşzamanlı EoE'nin olduğu kaydedildi ve bu da hastaların takılma hissinin belirginliğini bu sebebe bağlı oluşabileceği düşünülmüş [12].

Ko ve arkadaşlarının 2014'te EG'li hastalar üzerine yapmış olduğu çalışmada EsE ve EG arasındaki ilişkinin senkron veya merakron olarak gelişebileceğini, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda EsE'nin de novo olarak geliştiğini bildirmişlerdir [13, 76].

Reed C. ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu çalışmada 44 EGE'li hastaların yaklaşık iki buçuk sene incelemesi yapılmış ve %76'sının bir aydan fazla tedaviye ihtiyacı olduğu görülmüş. Tedavi sonrası hastaların %60'ında semptom düzelmesi ve %51'inde histolojik iyileşme saptanmış. En etkili tedavi yönteminin kortikosteroid kullanan 36 hastanın 22'sinde (%61) semptomatik iyileşme olduğu görülmüş. Histolojik remisyonda değerlendirilmesi yapılan 28 hastanın 19'unda remisyon olduğu, bunlardan dokuzunun kortikosteroidlerle altısının diyet tedavisi ve steroid kombinasyonu ile dördünün ise diyet tedavisi ile takip edildiği görülmüş [77].

Henüz tanı ya da tedavi açısından bir klavuz olmasa da EoE dışı EGİS-H tedavi yönetiminde sistemik steroid ya da topikal steroid kullanımının temel tedavi yöntemlerinden olduğu bilinmektedir [12].

Ayrıca Ko ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer çalışmada en az 70 gastrik eos/hpf pozitif olarak tanımlanan EG'li 30 çocukta diyet tedavisi değerlendirilmiş hastaların %43'ünde eşzamanlı EoE ve %21'inde eşzamanlı EGE varmış. Diyet tedavileri arasında temel bir diyet, yedi gıdadan oluşan bir eliminasyon diyeti (süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı ve ağaç yemişleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri ve kırmızı et) ve 1-3 gıdadan kaçınılması yer

alıyordu. Genel olarak hastaların %82'sinde diyet tedavisine klinik yanıt ve %78'inde histolojik yanıt elde edildi. Ancak her diyet tedavisi grubunda histolojik remisyonun değerlendirildiği maksimum çocuk sayısı yalnızca beşti. Bu da bu sonuçların daha büyük popülasyon oranında tahmin edilmesini zorlaştırıyordu ve ilginç bir şekilde EoE'si olan 16 hastanın altısında mide enflamasyonuna rağmen özofageal eozinofili mevcuttu. Hastaların %86'sının çeşitli gıdalara karşı duyarlı olduğu bilinmesine rağmen diyet tedavisine yanıt hastaların gıda duyarlılığı ile ilişkili değildi [76].

Eozinofilik özefajit için bir tedavi seçeneği olarak diyet tedavisinin etkinliği göz önüne alındığında, EGİS-H'na sahip kişilerde elementel diyet tedavisinin başarılı olabileceğini göstermektedir [80].

Her ne kadar EoE'de Th₂ yanıtına bağlı olsa da, EoE ve diğer EGİS-H'larının ortak patogeneze sahip olup olmadıkları belli değildir. Yaygın görülen allerjik öykü özellikleri arasında birçok hastada atopi yer alır ve birçok hastada gıda alerjenlerine karşı duyarlılık reaksiyonları eozinofilik veya Th₂ inflamasyonuna bağlı görülür. Diyet tedavisine yanıt EGİS-H'da EoE'te göre daha az etkilidir [39].

Pineton ve arkadaşlarının araştırmasında EGE'li 43 hasta oral kortikosteroid kullanıp hızla dozun azaltılması sonrasında hastaların %95'inde (19'un 18 'inde) remisyona sebep olduğu görülmüş [17]. Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka çalışmada 15 hastadan oral kortikosteroid verilmesi ardından

2 hafta sonra hastaların klinik semptomlarının azaldığı, beş hastada 12 ay sonra relaps görüldüğü ortaya koyuldu [81].

Yalnızca mast hücre inhibitörü ve H2 antagonisti ve lökotrien reseptör antagonisti ile tedavi edilen hiç bir hastada semptomatik veya histolojik iyileşme gözlemlenmemiştir [77].

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları sıklıkla atopi ya da allerji öyküsü olan kişilerde ortaya çıktığı için anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab EGE 'li dokuz hastada tedavi amacıyla verilmiş ve periferik eozinofiliye faydalı olduğu fakat doku eozinofilisinde azalma olmadığı görülmüş. Bu sebeple EGİS-H tedavisinde omalizumab önerilmemektedir [82].

Açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan allerjik hastalıklara sahip atopik hastaların EoE dışı EGİS olması olasılığı mutlaka göz önüne alınmalıdır. Laboratuvar testlerine bakılınca periferik kan sayımında %70-80 oranında eozinofili görülebileceği unutulmamalı ve endoskopi planlamaları yapılmalı şüpheli her segmentten en az beş biyopsi örneği olacak şekilde alınmalıdır [83].

Li K. ve arkadaşlarının EGE'li hastalarla yapmış olduğu çalışmada benralizumab, dupilumab gibi EGE'ye karşı oluşturulan monoklonal tedavilerin yanı sıra yeni biyolojik ajan çalışmaları da devam etmektedir. Aynı zamanda yapılan bu araştırmada EGE'li hastaların gastrik antrumunda yüksek düzeyde eksprese edilen potansiyel belirteçlerden yedi tane gen

(*TXN* , *PRDX2* , *NR3C1* , *GRB2* , *PIK3C3* , *AP2B1* ve *REPS1*) tanımlanmış olduğu anlaşılmaktadır [1].

Ayrıca Caldwell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EG'deki transkriptomun EoE'dekinden farklı olduğunu gösterdi ve altta yatan mekanizmalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ve farklılıkların mevcut olabileceğini savundu [79].

Hastalarımızda monoklonal antikor tedavisi alan bireyler yoktu fakat ilerleyen zamanda daha çok araştırma yapıldıkça hastalık mekanizmalarının ve sebeplerinin ortaya çıkmasıyla hedefe yönelik tedavilerin ve genetik çalışmaların gelişeceği düşünülüyor. EoE'de montelukast tedavisinin etkili olduğu gösterilmemiştir dolayısıyla, montelukast EGİS-H tedavisi için standart değildir [84].

Genel olarak EGİS-H doğal geçmişi göz önüne alındığında, bireysel vaka raporlarında açıklanan remisyonların ilaçlara mı yoksa spontan remisyona mı bağlı olduğu açık değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, lökotrien reseptör antagonistleri, kromolin, proton pompası inhibitörleri veya ketotifenin EGİS-H'ları için monoterapi şeklinde kullanımını desteklememektedir [76].

Eozinofilik gastroenteritli 44 hastanın incelendiği bir çalışmada kusma ve karın ağrısının en sık görülen semptomlar olduğu sırasıyla %71 ve %62'sinde meydana geldiği kaydedildi. Benzer şekilde Jensen ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada 954 EGE'li hastada en sık görülen semptomların karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusma olduğunu bildirmişlerdir. Kolon sıvı emilime katıldığı için

EK'li hastalar ise ishal, karın ağrısı ve hematokezya ile başvurdukları görülmüştür [58]. EoE olmayan EGİS-H sahip hastalarda obstrüksiyon olabilese de, EoE'de darlıkların görülme olasılığının daha çok olduğu bilinmektedir [12].

Hollanda'dan eozinofilik özofajitli 721 hastayı içeren bir çalışmada, tanı anında 21 yıldan fazla eozinofilik özofajit semptomları olan hastalarda, striktür ve özofagusta gıda sıkışması olan hastaların oranlarının sırasıyla %52 ve %57 olduğunu bildirmiştir. Tanı anında semptom süresi iki yıldan az olan hastalarda oranlar sırasıyla %19 ve %24 idi. Tedavi edilmeyen eozinofilik özofajit semptomlarının olduğu her yıl için darlık riskinin %9 arttığı tahmin edilmiştir. EoE'li hastalar tipik olarak iyice çiğneyerek, daha yumuşak yiyecekleri seçerek ve yemek sırasında sık sık içerek yeme davranışlarını değiştirirler. Bu davranışlar tanının gecikmesine sebep olabilir. EoE'li yetişkinlere tipik olarak semptomların başlamasından ortalama yedi yıl sonra teşhis konur [28].

Gastrointestinal eozinofili nedenleri için dikkate alınması gereken bir diğer husus, inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. En sık görülen iki tanesi Crohn hastalığı ve ülseratif kolittir. Bu kronik hastalıklardan herhangi biri, kanlı ishal, karın ağrısı veya büyüme geriliği semptomları ve anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein gibi semptom ve sonuçlarla ortaya çıkabilir [12].

Eozinofilik özofajitte görüldüğü gibi, alerji uzmanları ve gastroenterologlar arasında güçlü işbirliğinin olduğu gelecekteki yüksek kaliteli çalışmalara, EGİS-H tedavisinde seçeneklerinin prevalansını, doğal seyrini ve etkinliğini daha yeterli bir şekilde değerlendirmek için ihtiyaç vardır [12].

Chambrun ve arkadaşlarının EGE tanılı 43 hasta ile yapmış olduğu 13 yıllık takiplere dayanan çalışmada, hastaların yaklaşık %40'ının hastalığın nüksetmeden kendiliğinden düzeldiğini bunların daha çok subserozal tabakayı tutan hastalar olduğu ve gerilerken hastaların yaklaşık %50'sinin sebebi bilinmeyen nüksetmelerle kronik seyrettiği görölmüş, bu hastaların ise muskuler ve mukozal tabakayı tutan hastalar olduğu saptanmış [85].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2010 - Aralık 2020 tarihleri arasında eozinofilik gastrointestinal hastalığı tanısı almış hastaların etyolojisi, aldığı tedaviler, tedaviye yanıt gibi uzun dönemde klinik izlemi geriye dönük olarak dosya üzerinden değerlendirildi.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları için kesin tanı doku biyopsisidir. EGİS-H için kullandığımız tanısal eozinofil sayıları ise;

- EoE için özofagusun herhangi bir bölümünden alınan biyopsi örneğinin yüksek çözünürlüklü incelemesindeki eozinofil sayısı $\geq 15/\text{hpf}$ olması anlamlı kabul edildi.
- EG için gastrik mukozadan alınan 5 farklı büyük büyütme alanında eozinofil sayısının $> 30 /\text{hpf}$ olması kabul edildi.
- EE için duodenal, jejunal veya ileal mukozdan alınan biyopsi örneğindeki eozinofil sayısı $\geq 20/\text{hpf}$ olması anlamlı kabul edildi.
- EK için sağ kolon eozinofil sayısı $> 50 /\text{hpf}$, transvers kolon için $>35 /\text{hpf}$, sol kolon için $>25 /\text{hpf}$ olması kabul edildi.
- EGE ise hem gastrik hem de enterik mukozanın aynı anda eozinofilik tutulumunun olması durumu olarak kabul edildi.
- EsE ise EGİS-H (EG, EGE, EE, EK) olarak takip edilen hastaların izlemleri sırasında özofaguslarında ve eozinofil tespit edilme durumudur.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığı tanısı alanların tedaviye olan yanıtları değerlendirirken kullandığımız terimler ise; remisyon, tam kontrol ve parsiyel kontrol olarak tanımlandı.

- Remisyon: EGİS-H tanısı almış olan hastaların en az bir yıldır EGİS tedavisi almaksızın klinik-endoskopik ve histopatolojik olarak tamamen düzelmiş olup, en az bir yıl EGİS-H tedavisi için ilaç kullanımı olmaması durumu olarak değerlendirildi.

- Tam Kontrol: EGİS-H tanısı ve tedavisi altında izlenen hastaların kontrollerinde; klinik olarak semptomların olmaması, endoskopik/kolonoskopik incelemesinin normal olması ve eozinofilik inflamasyonun histopatolojik düzeyde olmaması şeklinde tanımlandı.

- Parsiyel Kontrol: EGİS-H kontrolünde klinik, endoskopik/kolonoskopik ve histolojik olarak bakıldığında bu üç parametreden ikisi yada daha azında düzelme görülmesi durumu olarak tanımlandı.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığı tanısı alanlar arasında birincil ve ikincil EGİS-H ayırımı yapabilmek için tam kan sayımı, tam biyokimya, akut faz reaktanları, bakteri ve paraziter enfeksiyonlar açısından gaita mikroskopisi ve kültürü, ailesel akdeniz ateşi (FMF) mutasyonu, immünolojik testler ve çift balon enteroskopisi, görüntüleme yöntemleri ve genetik incelemelerin yapıldığı dosyadan öğrenildi.

Takiplerine gelmeyen, bir kez endoskopi yapılmış ve EGİS-H tanısı almış ancak tedavi etkinliği değerlendirilememiş olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05/06/2023 tarih ve 475 numaralı onay kararı ile yürütülmüştür.



4. BULGULAR

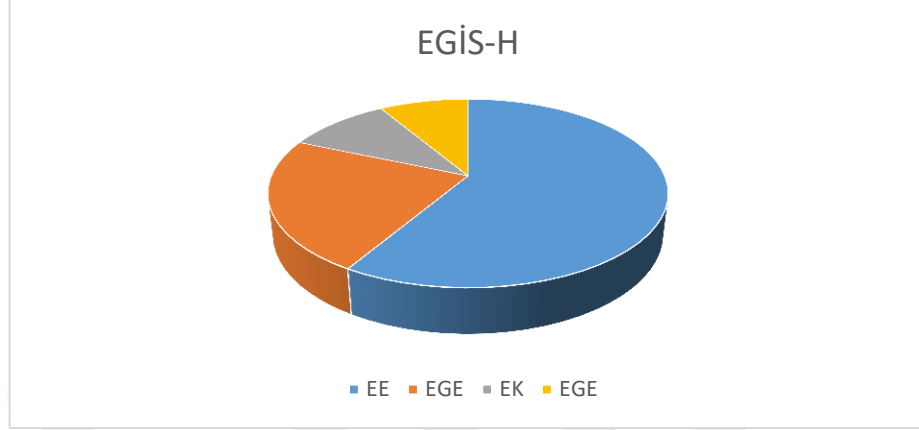
Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk gastroenteroloji bölümünde Ocak 2010 - Aralık 2020 yılları arasında 50 eozinofilik özefajit dışı EGİS hastası olduğu dosyalardan öğrenildi. EGİS hastalarından ikincil sebeplere bağlı EGİS-H tanısı alan 15 hasta dışlandı. Birincil EGİS ile izlenen 35 hastanın içinden iki aydan uzun süredir takiplerine gelmiş birden fazla endoskopi ya da kolonoskopi yapılmış ve tedavisi düzenlenmiş olan 23 hasta çalışmamıza dahil edildi.

İkincil sebeplere bağlı EGİS-H tanısı alan 15 hasta incelendiğinde; en sık iki nedenin primer immün yetmezlik ve besin protein ilişkili enterkolit sendromu (BPİES) olduğu görüldü. (Şekil 13.)

Birincil EGİS-H tanısı alan 23 hasta incelendiğinde tanı anında yaş ortalaması ± 8.3 yıl, ortalama takip süresi 3.3 yıl ve cinsiyet oranlarına bakıldığında altı hastanın kız (%26), 17 hastanın erkek (%74) cinsiyette olduğu görüldü.

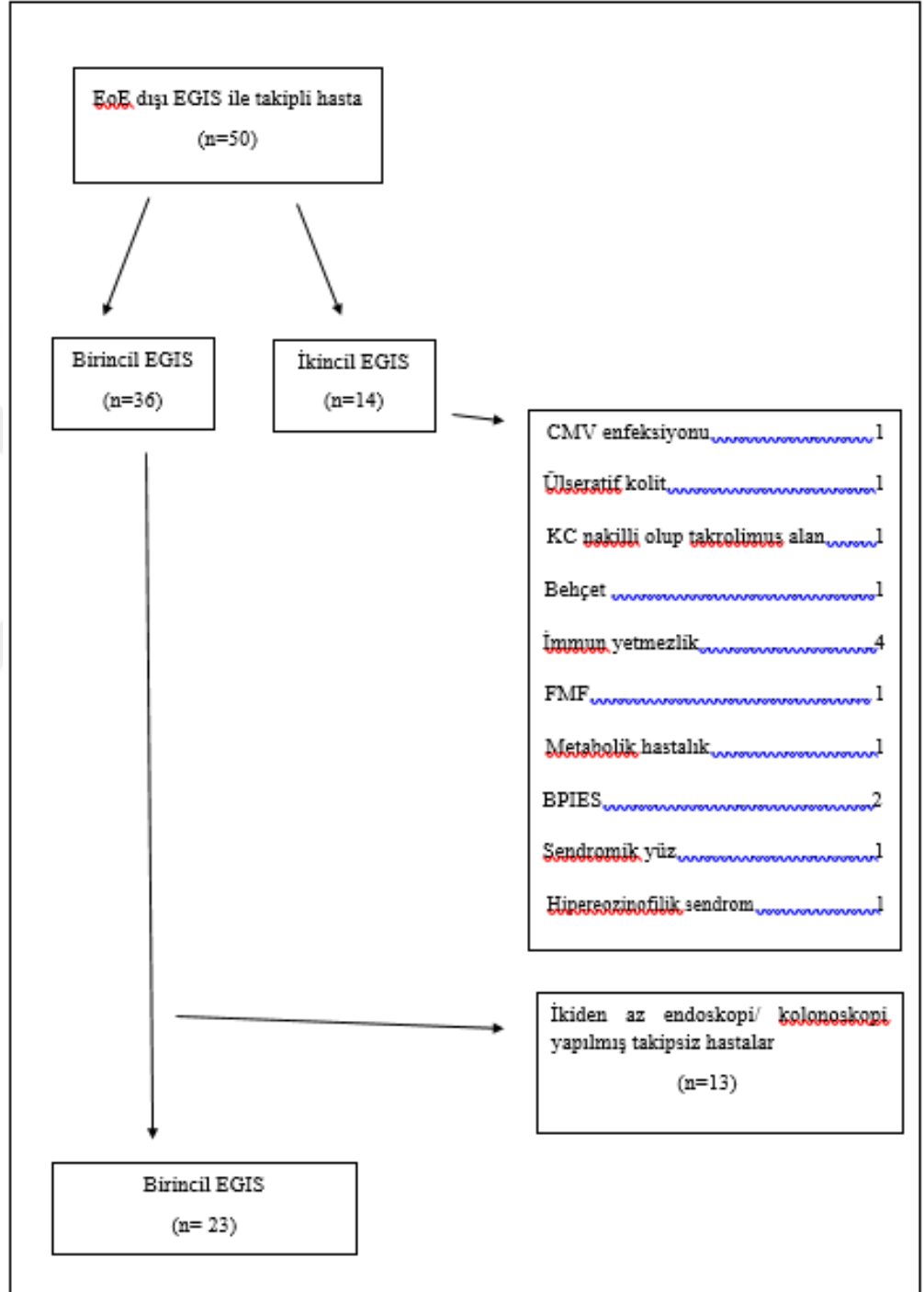
Allerji öyküsüne bakıldığında sekiz hastada (%34.7) atopik dermatit, altı hastada (%20) allerjik rinit, beş hastada (%21.7) astım, iki hastada (%8.6) rinokonjuktivit, bir hastada (%4.3) bir hastada (%4.3) inek sütüne bağlı proktokolit, saptandı.

Tablo 1. EGİS hastalığı dağılım oranları



Birincil EGİS-H tanılı 35 hastaya çalışma süresince 125 endoskopik ve 21 kolonoskopik işlem uygulandı. Birincil EGİS ile takip edilen hastaların 15'i (%65.2) EE, dördü (%17.3) EGE, üçü (%13.04) EK, biri (%4.34) tanılıydı.

Şekil 13. EGİS-H hasta seçimi şablonu



Tablo 2. Birincil EGİS hastaların özellikleri

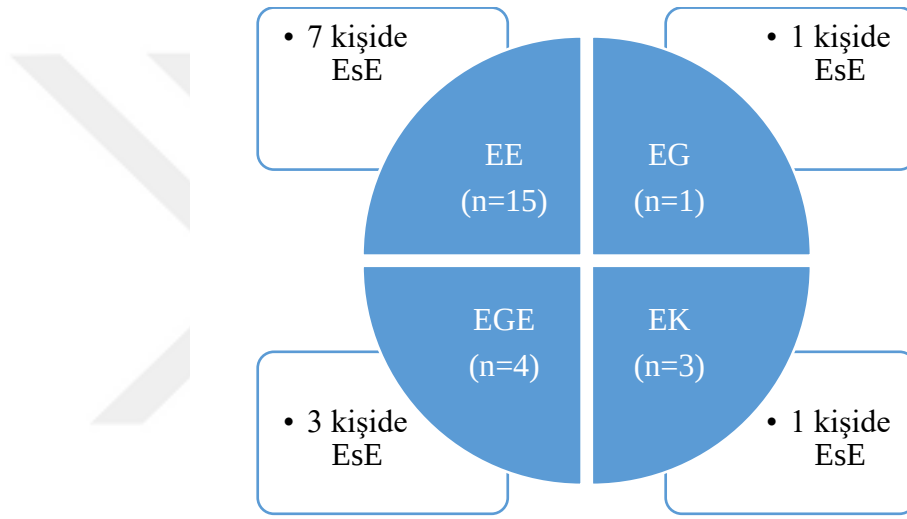
de	Cinsiyet	Yaş	Başvuru Semptomu	Geçmiş Eo Tanısı /Eşlik eden allerji dışı ek hastalık	Tanısı	Eşlik eden Allerjik Hastalık	Biyopsideki PİK Eozinofil Sayısı	Endoskopi (E)/ Kolonoskopi (K) Sayısı	Son E/K biyopsi	Sistemik Steroid	Topikal Steroid	Şuanki Tedavisi	Takip Süresi (yıl)	Kontrol	Remisyon
1.	E	1	Kusma, Mukuslu dışkılama	-	EE + EsE → EoE	Atopik Dermatit	Ö:15- 35, D:38	E2	Ö:20	-	-	Süt Süt Ürünü Açılmış, K İlaç Yok, Hala Baklagil Fındık Fıstık Balık Diyetinde(Ppı-6ay almıyor şaun)	3	- E: - H:- K+	-
2.	E	6 ay	Kusma, İştahsızlık, Erken doyma, Kanlı mukuslu ishal	+	EoE → EE +EsE	Atopik Dermatit	Ö:16, D:33	E3/ K1	Ö:40, D: 12, Tİ:22, İK:9 ÇK: 8 R:7	-	-	Diyet (ppı yantısız 6 ay)	2	aktif şikayet yok, çok çiğneme ağızda bekletme bazen oluyor) E: - H: - K:-	-
3.	K	2.5	Kusma, Bulantı, Yutma güçlüğü, Şişkinlik, Kanlı dışkılama	+	EoE → EK +EsE	Astım, Atopik Dermatit İgE aracılı besin allerjisi	Ö: 18, Ç:25, TK:44, İK:65, R:39	E9/ K6	N	3 ay	20 ay	Diyet	10	+ evet(kabuzluk, k ağrısı arada oluyor) ilaç almıyor. kruyemişler yemeye başladı E: + H:+ K:-	-
4.	E	7.5	Bulantı Kusma, İştahsızlık,	-	EG +EsE	Allerjik rinit	Eozinofilik Gastrit (Sayı Yok)	E4	N	-	3yıl	-	8	E: ? H:+ K:?	+
5.	E	10,5	Çok çiğneme, Bulantı, Kusma, Takılma Hissi	+ (Malnutrisyon, Boy kısıklığı)	EoE → EE+ EsE	-	Ö:60-70, M:80	E5	Ö:7, D:15	-	7 + 5 ay	- (PPI 2ay)	2	E: - H: + K: -	-
6.	E	9	Takılma hissi, Yavaş çiğneme, İştahsızlık, Karın ağrısı, Kusma	+	EoE → EGE+ EsE	Astım Allerjik rinit	Ö:100 D:25-M:11	E5	Ö:6, D:18	8 ay	-	PPI	5	E: + H:+ K:?	-
7.	E	1.5	Doğumdan itibaren kusma, Yutmada güçlük, Besin reddi	-	EE +EsE	Astım	Ö:70, D:48	E2 /K2	N	1 ay	-	Diyet 2 yıl + PPI 6 ay	4	E:+ H:+ K: -	-
8.	K	8.5	Rektal Kanama, Kanlı mukuslu ishal	+	EoE→EE+ EsE→EoE	-	Ö: 46-100, D:38,	E6	Ö: Alt: 100, Orta:110	+ 3ay dtc	-	Diyet süt yumurta3 ay+ 1 sene ppı	2	E: - H: - K:+	-
9.	E	2	İştahsızlık, Kabızlık, Büyüme gelişme geriliği	+ (DHEB)	EoE→EGE+ EsE	Atopik Dermatit İnek sütüne bağlı roktokolit	Ö: 25-25-30, D: 27, M: 30	E8	N	-	8 ay	Çoklu Glutem Diyet 6 aydır + PPI 5 yıl +Atomoksetin + topikal steroid	6	E:- H:+ K:-yutme zor, iştahsız	-
0.	E	13.5	Karın ağrısı, Kilo Alamama	+ (Boy kısıklığı)	EoE→EE+ EsE	Atopik Dermatit Allerjik Rinit	Ö:35, D: 20	E6	D:20	-	-	-	4	E:- H: - K: +	-
1.	E	7	Mukuslu ishal, Karın ağrısı, Bulantı, Yumurta ve mercimek sonrası kusma	-	EE	-	D:30	E2/K2	D:14 Çekum:17 Tİ:13, TK:40, R:30	-	-	İlaç yok(+Süt diyeti kısmen fayda grms+ 2 ay PPI almış)	2	E: - H:- K-	-
2.	E	8	İshal, karın ağrısı	(Çölyak)	EGE+ EsE→EoE	-	Ö:45, M:100, D:20,	E5	Ö:32	-	-	PPI (PPI+diyet1.5 yıl)	4	E: - H:- K:+	-
3.	E	15	Kusma, Doluluk hissi, kabızlık	- (Çölyak, Boy kısıklığı)	EK	Allerjik Rinit	Duedonum Eozinofil+	E2/K1	TK: 60, Ç:70	-	-	Ppı2 hafta, Diyet	5	E: - H:- K:-	-
4.	K	10	Kusma, Ağızda bekletme, Çok yediğinde karın ağrısı	-	EK	-	ÇK: 50,Tİ: 20	K2	N	-	-	(Ppı Diyet Almış)	1	E:+ H:+ K:-	-
5.	E	13	Karın ağrısı, Bulantı, Kabızlık, Katı gıdaları yutarken zorlanma, Çok Çiğneme	-	EE	Allerjik Rinit Astım Allerjik Rinokonjuctivit	D: 80	E2	N	-	-	-	2.5	E:- H: + K:+	-
6.	K	16	Yenidoğanda bol mukuslu ishal, Karın ağrısı	- (Çölyak)	EE	-	D:22	E2	N	-	-	Ç.Diyeti	1	E: - H: + K: -Arada k ağrısı	-
7.	E	3	Mukuslu ishal, İştahsızlık, Kusma, Kilo alamama, Yavaş yeme	Boy kısıklığı kilo alamama)	EE+ EsE	Atopik Dermatit	Ö:21-27-51, D:35	E3	Ö:19-16, D:12	-	-	İlaç yok (PPI 6 ay)	4	E: - H:- K:+(iştahsızlık devam)	-
8.	K	12	Karın ağrısı, Bulantı, Yutma güçlüğü, Dizlerde sabah katılığı	-	EE	Allerjik rino konjuctivit	Tİ: 40	E3/K3	N	-	-	(PPI 4 ay şik azalıyor)	4	E:+ H: + K:-şik azalma var	-

9.	E	8	Mide bulantısı, Kabızlık, Takılma hissi	(S.Skleroderma)	EE	Atopik dermatit	D:33	E2	Ö:4, D:6	-	-	Ppı 3 ay aalmış kesilmiş -	2	E:- H:+ K: +	-
10.	E	11	Mide bulantısı, iştahsızlık	-	EE	Allerjik rinokonjuktivit, Akut rekürren ürtiker anjioödem	D:33	E2	B:23	-	-	Şuan ilaç almıyor (PPI 3ay)	6 ay	E: - H:- K: -	-
11.	K	6	Kusma günde 15-20, Karın ağrısı, iştahsızlık, ağızda bekletme	- Gelişim geriliği	EE	-	D:22	E2	Korpus:41	-	-	PPI (6 ay)	1.5	E:+ H:- K: +	-
12.	E	10	Kusma, Karın ağrısı	-	EE	-	D: 23, TK:48	E2/K1	D:7, B:24	-	-	PPI 2 ay takibe gelmemiş	5 ay LFU	E:- H:- K:- k. azalma var devam	-
13.	E	16	Karın ağrısı, kusma, Ağızda bekletme, Cıvık dışkılama	-	EK	Astım, A.rinit	D:20, Ç:35, TK:35, İK:45, Tİ>50	E3/K3	İK:52, R:46	+ PFAPA sebebiyle ayda bir 16 mg 50 mg-2-3 ay	-	Diyet + az fayda görmüş ppi 6 ay kullanmış, diyet düzensiz ilaç düzensiz	17 ay	E:- H:- K:-	-

E: erkek, K: kız; A: antrum, B:bulbus, Ç: çekum, Ö: özefagus, D: duodenum, ÇK: çıkan kolon, M: mide, İK: inen kolon, Tİ: terminal ileum, TK: transvers kolon, R: rektum; N: normal; E/K: endoskopi/kolonoskopi sayısı; E/ H/ K: Endoskopik/ Histolojik/ Klinik (- yanıt yok/ + yanıt var)

Birincil EGİS hastalarına bakıldığında tanı anında 12 hastaya EsE eşlik ettiği görülmüştür. Tanı anında en çok EsE eşlik ettiği EGİS hastalıklarının ise sırasıyla EE, EGE, EG, EK olduğu görüldü.

Tablo 3. EGİS hastalarına tanı anında EsE eşlik eden hasta sayısı



Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları tanısı ile izlenen toplam 23 hastanın yedisinin (%30.4) EoE'den diğer EGİS-H'na ilerlediği görüldü. Bunun yanı sıra tanı anında özofagus ile birlikte diğer GİS bölgesinden herhangi birinin eozinofilik infiltrasyonunun eşlik ettiği iki hastanın (EE+EsE ve EGE+EsE) izlemde tedavi sonrası (%8.7) EoE'ye dönüştüğü gözlemlendi.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığına sahip olanların başvuru semptomlarının sıklığı incelendiğinde sırasıyla, %60.8 ile en sık kusma (n=14/23), %43.4 ile ikinci sıklıkla yutma güçlüğü/takılma hissi olduğu saptandı. (Tablo-5)

Tablo 4. EGİS hastalıklarında semptomların dağılım oranları

Hastalıklar \ Semptomlar	EGİS (n=23)	EE (n=15)	EGE (n=4)	EG (n=1)	EK (n=3)
Kusma	%60.8	%53.3	%50	%100	%100
Yutma güçlüğü	%43.4	%33.3	%50	-	%100
Karın ağrısı	%43.4	%33.3	%75	-	%66.6
İştahsızlık	%30.4	%26.6	%50	%100	-
Mukuslu ishal	%26.1	%26.6	% 25	-	%33.3
Bulantı	%26.1	%26.6	-	%100	%33.3
Kanlı ishal	%17.4	%20	-	-	%33.3
Erken doyma	%13.04	%20	-	-	-
Büyüme geriliği	%13.04	%13.3	%25	-	-
Boy kısalığı	%13.04	%20	-	-	-

n=hasta sayısı, tabloda tanı anında EsE eşilik eden ya da öncesinde EoE tanısı almış hastalar izole edilmemiştir

Eozinofilik gastroenterit ile takip edilen dört hastanın semptomları ve yüzdeleri kendi içlerinde incelendi. Semptom sıklığı sırasıyla %75’inde karın ağrısı, %50’sinde iştahsızlık, %50’sinde kusma, %50’sinde yutma güçlüğü, %25’inde mukuslu ishal, %25’inde büyüme geriliği olarak saptandı.

Eozinofilik kolit ile takip edilen üç hastanın semptomları sırasıyla; kusma, yutma güçlüğü, karın ağrısı, mukuslu ishal, bulantı ve kanlı ishal şikayetlerinin olduğu görüldü.

Çalışmamızda 23 hastaya uygulanan tedaviler incelendiğinde %78.2’si PPI, %52.2’si diyet ,%21.7’si sistemik steroid, %17.4’ü topikal kortikosteroid kullandığı görüldü.

Bu hastalardan EoE ile takip edilen ve sonrasında diğ er EGİS-H'ları formlarına dönüş en yedi hastanın %57.1'ine sistemik steroid ve %57.1'i topikal kotrikosteroid tedavisi almaya ihtiyaç duymuştur.

Son olarak çalışmamıza bakıldığında hastaların birinde remisyon, %34.7'sinde (n=8/23) parsiyel kontrol olduğu, %60.8'inde ise kontrolün sağlanamadığı görülmüştür. Remisyona giren EK'li hastaya tanı anında EsE eşlik ediyordu ve geçmişte EoE tanısı ile izleniyordu. Hasta üç ay sistemik steroid, 20 ay topikal steroid ve diyet tedavileri almıştı.

Öncesinde EoE olmayan ilk kez tanı anında EsE eşlik eden hasta sayısı beş iken hastaların ortalama tanı alma yaşı ± 4.2 yıl olduğu saptandı ve takip süresi ortalama ± 4.6 yıl olduğu görüldü. Hastaların % 60'ı diyet tedavisi almış, % 80'i PPI tedavisi aldığı görülmüştür.

Eozinofilik özefajit ile takip edilirken takipleri sırasında EGİS-H tanısı alanların sayısının yedi olduğu, ortalama tanı alma yaşı ± 6.6 yıl ve takip süresinin ortalama ± 4.4 yıl olduğu görüldü. Hastaların tedavilerine bakacak olursak %71.4'ünde PPI ve diyet tedavisi almış. Takipteki yedi hastanın içinden üç tanesi (%42.8) ortalama 4.6 ay sistemik steroid, dört tanesi (%57.1) ortalama ± 11.5 ay topikal steroid kullanmış.

Birincil EGİS-H tanısı alıp tanı anında ya da öncesinde EsE eşlik etmeyen 11 hastanın sekizinde (%72,7) PPI tedavisi yeterli olurken, beş hastaya (%45.4'üne) PPI tedavisi yanına ek olarak diyet tedavisi de eklenmek durumunda

kalmıştır. Hastaların tanı alma yaşı ortalama ± 11.2 yıl iken ortalama takip süreleri ± 1.48 yıl olduğu görüldü.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalına 10 yıllık süreçte eozinofilik gastrointestinal sistem hastalık semptomları ile başvuran ve bu süre zarfında takip ve tedavi edilen hastaların birincil ve ikincil EGİS-H ayırımı, klinik, endoskopik/kolonoskopik ve histolojik değerlendirme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İkinci olarak, yapılan uzun süreli takip sonucunda eozinofilik özefajit tanılı zaman içinde EGİS-H'na dönüştüğü, EGİS-H'nın zamanla tedavi altında EoE'e döndüğü görülmüştür.

Eozinofilik özefajit geçmişi olan veya birincil EGİS-H tanısı aldığında EsE'nin eşlik ettiği görülen hastaların tedavi ve takipte diğer hastalara oranla kontrolünün daha zor olduğu ve steroid kullanım oralanının daha fazla olduğu görüldü.

Literatürde çocuklarda birincil EGİS-H sıklığına ilişkin güçlü bir veri bulunamamış ancak yapılan araştırmalara bakıldığında birincil ve ikincil EGİS-H sıklığının sırasıyla oranları %0.23 ve % 0.1 olduğu görülmüştür [13] [75]. Mansoor ve arkadaşlarının Amerika'da 2012-2017 yılları arasında yaptığı çok merkezli çalışmadan alınan verilere göre EGİS-H epidemiyolojisi incelenmiş 100.000 kişide 5.1'i EGE tanısı, 100.000 kişide 2.1'inin EK tanısı aldığı saptanmış. Jensen ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış olduğu çok merkezli bir

çalışmada ise EG, EGE ve EK için sırasıyla 100.000 üzerinden 6,3, 8,4 ve 3,3 olduğu ve ABD’de toplam EGİS-H’na sahip hasta sayısının 50.000’den az olduğu tahmin edilmiş [42] [75].

Çalışmamızın sonuçlarına bakılacak olursa hastaların %43,4 EG, %17,3 EGE, %13,04 EK tanısı almış olduğu görüldü. Literatürdeki ve çalışmamızdaki epidemiyoloji çalışmaları arasındaki farklı oranların muhtemel sebebi ırk, yaş grupları farklılığı, takip süreleri ve ya kabul edilen tanı eozinofil sayılarının farklılıklarından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Her ne kadar çalışmamız tek merkezli bir deneyime ait prevalansı belirlemeye uygun bir yapıda olmasa da, hastaları ilk tanılarından başlayarak şu ana kadar tüm aşamalarda aynı pediatrik gastroenterolog, pediatrik allerjist ve patoloji ekibiyle birlikte takip edildiği için literatürde bahsedilen iş birliği ve takip açısından verilerimiz güvenilirdir.

Literatüre de Mansur E. ve arkadaşlarının çalışmasında eozinofilik özefajit dışı EGİS-H tanısı alanların Kafkaslarda; Afrikalı Amerikalılara ve Asyalılara göre ve kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yaygın olduğu görülmüş [75]. Bu araştırmada eozinofilik gastroenterit tanısı alan 18 yaş altı çocuklarda tanı alma oranı eozinofilik gastroenteritli yetişkinlere göre daha fazla olmasına rağmen, eozinofilik kolit 18 yaş üstü yetişkinlerde çocuklara kıyasla daha fazla oranda saptanmış [75].

Çalışmamızda ikincil EGİS-H’ları dışlandığında tanı alan hastalardan erkeklerin (n=17) kızlardan (n=6) daha fazla oranda birincil EGİS-H tanısı almış

olduğu görüldü. Bu sonuca bakılacak olursa tanı alan erkek ve kadın oranlarının literatürden farklı sonuç elde edilmesinin ırksal farklılıklardan doğmuş olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza erişkin popülasyon dahil edilmediği için ilerleyen yaşlarda hangi sıklıkta hangi EGİS hastalıkları ön planda görüldüğüne dair yeterli bilgi sahibi olunamamıştır.

Eozinofilik özefajit diğer gastrointestinal dokularda eozinofilik infiltrasyon olmaksızın sadece özofagusta görülen eozinofilidir. Eğer özofagusla birlikte gastrointestinal bölgenin diğer bölgelerinden birinde dokuda eozinofilik infiltrasyon görülürse bu EoE 'den farklıdır ve özofageal eozinofili adını alır.

Spergel J.M. ve arkadaşlarının 2009'da Philadelphia'da yapmış olduğu çalışmada EoE, nüfusun %10'undan azının gıda alerjilerine karşı tolerans geliştirdiği kronik bir hastalıktır ve diğer gastrointestinal hastalıklara ilerlemez tezini öne sürmüştür [78]. 2014 yılında Cadwell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada sınırlı sayıda EoE hastasının EGİS-H'larına yönelebileceğini ortaya koymuştu. EoE tanısı alan hastalarda karın ağrısı, ishal, şişkinlik hissi gibi EGİS-H bulgularının olmaması ilerleyen dönemde olmayacağı anlamına gelmediği için hastalar kontrol muayenelerinde semptomların baştan sorgulanması ve özofagus distalinden de örnekleme yapılması gerekliliğinin EGİS-H'na ilerlemesi açısından tekrar değerlendirmenin önemini ortaya koymuştur [79].

Çalışmamızda 23 hastanın altısının (%26) EoE'den EGİS-H'na ilerlediği, yani zamanla özofagus dışında da tutulum gerçekleştiği görüldü. Bunun yanı sıra tanı anında özofagus ile birlikte diğer gastrointestinal sistem (GİS) bölgesinden

herhangi birine eozinofilik infiltrasyonunun eşlik ettiği iki hastanın (EE+EsE ve EGE+EsE) (%8.7) EoE'ye dönüştüğü gözlemlendi. Yani özetle EoE'in EGİS-H'na veya EGİS-H'larının EoE'e evrilebileceğini gözlemlemiş olduk. Hastaların kontrol muayenelerinde tekrar tekrar semptomlarının sorgulanması, son muayenesindeki tanı durumunda değişiklik olmadığı elde edilen bu sonuca göre takip ve tedavi modalitesinde değişiklik planladığımız hastalar olduğu gözlemlendi. Birincil EGİS-H'na sahip kişileri belirlemek için standartlaşmış bilimsel bir terminolojinin kullanılması gerektiği düşünülmüş. Histopatolojik sınıflandırma standardizasyonundan, semptomların sorgulanmasına kadar tüm aşamaların standart tüm dünyada ortak basit bir ölçeklendirme ile geliştirilmesi evrensel bir tanı tedavi yönteminin oluşturulması gerektiği ön görülmüştür.

Literatüre bakıldığında Egan M. ve arkadaşlarının 2018'de yaptığı çalışmada eozinofilik gastritli hastaların öncelikle bulantı, kusma ve erken doyma semptomları ile başvurduğu görülmüş [12]. 2016'daki Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında, EG'li 774 hasta incelenmiş en sık belirttiği semptomlar karın ağrısı, göğüs ağrısı ve boğaz ağrısı ile bulantı ve kusma olduğu görülmüş. Dikkat çekici bir şekilde, EG'li hastaların %10,2'sinde, EGE'li hastaların %12'sinde, EK'li hastaların %10,9'unda eş zamanlı EoE'nin olduğu kaydedildi ve bu da hastaların takılma hissinin belirginliğini bu sebebe bağlı oluşabileceği düşünülmüş [12] [58].

Yapmış olduğumuz çalışmada da EG ve EGE ile takipli olan toplam dört hastanın bir tanesinde öncesinde EoE görülmüş takiplerinde EGE ve EsE tanısı almış olup bu hastanın EGE tanısı almadan önce öncesinde takılma hissi

şikayetinin olduğu görüldü. Araştırmamızdaki EGİS-H sahip hastaların başvuru semptomlarının sıklığına bakacak olursak en sık kusma (%60.8), daha sonrasında sırasıyla karın ağrısı, yutma güçlüğü/takılma hissi (%43.4), iştahsızlık, mukuslu ishal, bulantı, erken doyma, büyüme gelişme geriliği, boy kısalığı görülmesiyle literatür çalışmalarıyla benzer sonuçlar ortaya konmuş olduğu görülmüş ve literatür taramasıyla korele sonuca varılmıştır.

Literatür çalışmalarına bakıldığında; Ko ve arkadaşlarının 2014'te EG 'li hastalar üzerine yapmış olduğu çalışmada EsE ve EG arasındaki ilişkinin senkron veya merakron olarak gelişebileceğini, tedaviye yanıt alınamayan hastalarda ise EsE'nin de novo olarak geliştiğini bildirmişlerdir [13, 76]. Reed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise EGE'li 44 hastanın yaklaşık iki buçuk sene incelemesi yapılmış ve %76'sının bir aydan fazla tedaviye ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Tedavi sonrası hastaların %60'ında semptomların düzelmesi ve %51'inde histolojik iyileşme görülmüştür. En etkili tedavi yönteminin kortikosteroid kullanan 36 hastanın 22'sinde (%61) semptomatik iyileşme olmuş ve histolojik remisyon değerlendirilmesi yapılan 28 hastanın 19'unda remisyon sağlanmış, bunlardan dokuzu kortikosteroidler ile altısı diyet tedavisiyle ve steroid kombinasyonu ile dördüne diyet tedavisi verilmiş [77].

Egan M. ve arkadaşlarının araştırmasına göre henüz tanı ya da tedavi açısından bir kılavuz olmasa da EoE dışı EGİS hastalarının tedavi yönetiminde sistemik steroid ya da topikal steroid kullanımının temel tedavi yöntemlerinden olduğu bilinmektedir [12].

Çalışmamızda bulunan 23 hastanın almış olduğu tedaviler incelendiğinde % 78.2'si PPI (n=18/23), %52.2'si diyet (n=12/23), %21.7'si sistemik steroid (n=5/23), %17.4'ü topikal kortikosteroid kullandığı görüldü. Bu hastalardan EoE ile takip edilen ve sonrasında zamanla diğer EGİS-H formlarına dönüşen hastaların %57.1'i sistemik steroid (n=4/7) ya da %57.1'i topikal kotrikosteroid (n=4/7) tedavisi almaya ihtiyaç duymuştur.

Sonuç olarak EoE olarak tanı alan ve diğer EGİS-H tanısına ilerleyen hastaların çoğunda çoklu tedavi yöntemi hatta topikal ya da sistemik steroid tedavisi alması gerektiği gözlemlenmiştir. EoE ile takip edilirken diğer EGİS-H'larına dönüşen yedi hastanın altısında topikal ya da sistemik steroid kullanım ihtiyacı olduğu görülmüştür. Dolayısı ile geçmişte EoE tanısı almak kötü prognostik faktör olarak kabul edilebileceği ön görülmüştür.

Çalışmamıza bakıldığında hastaların %4.3'ünde (n=1/23) tam remisyon, %34.7'sinde (n=8/23) parsiyel kontrol, %60.8'inde (n=14/23) kontrol sağlanamadığı görülmüş, EsE eşlik ettiği birincil EGİS-H (EE, EG, EGE, EK) kontrolünün EsE eşlik etmeyen gruba göre daha zor sağlandığı görülmüş. Tanı anında ve takibinde EsE eşlik etmesinin çoklu medikal tedavi ve steroid ihtiyacının daha fazla olabileceğine işaret ettiğini düşündürmektedir.

Ayrıca Ko ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada eozinofili sayısı en az 70 gastrik eos/hpf olarak tanımlanan EG'li 30 çocuğa diyet tedavisi değerlendirilmiş hastaların %43'ünde eşzamanlı EoE ve %21'inde eşzamanlı EGE varmış. Diyet tedavileri arasında temel bir diyet, yedi gıdadan oluşan bir

eliminasyon diyeti (süt, yumurta, buğday, soya, yer fıstığı ve ağaç yemişleri, balık ve kabuklu deniz ürünleri ve kırmızı et) ve bir ile üç gıdadan kaçınılması yer alıyordu. Genel olarak hastaların %82'sinde diyet tedavisine klinik yanıt ve %78'inde histolojik yanıt elde edilmiş. Ancak her diyet tedavisi grubunda histolojik remisyonun değerlendirildiği maksimum çocuk sayısı yalnızca beş olması sonuçların daha büyük popülasyon için tahmin edilmesini zorlaştırmış. Hastaların %86'sının çeşitli gıdalara karşı duyarlılığı olduğu bilinmesine rağmen diyet tedavisine yanıtta hastaların gıda duyarlılığı arasında ilişki yoktu [76].

Justinich C. ve arkadaşları EoE için bir tedavi seçeneği olan diyet tedavisinin etkinliğini göz önüne alındığında, EGİS'li çocuklarda elementel diyetlerle başarılı tedavi bildirmiştir ve bu da bazı hastalarda faydalı olabileceğini göstermektedir [80].

Çalışmamıza % 60.8 kişiye en az bir kere diyet tedavisi verilmiş bunlar arasından %8.6'sının sadece diyet eliminasyonu ile takip edildiği görüldü. Literatür çalışmalarıyla benzer şekilde çoğunlukla diyet tedavisi verildiği görülmüş olmakla beraber yüzdelerine bakıldığında sınırlı sayıda hasta popülasyonuna sahip olduğumuz için oranların daha düşük saptanmış olabileceği düşünüldü.

Eozinofilik özefajit dışında EGİS-H ile takip edilen hastaların diyetle olan cevabı steroide göre daha az olduğu bilinse de diyet ve PPI tedavisi başlanıp kontrollerde steroid tedavisinin eklendiği tedavi modalitesi tercih edildi. Steroide

bağlı yan etkilerden korumak ve minimum tedavi çeşitliği ile hastaların uyumunu sağlayarak kontrol altında tutmak hedeflenmiştir.

Çalışmamızda birincil EGİS-H sahip olanlarda sadece PPI kullanan üç hastanın iki tanesi EE biri EGE tanısı ile izlenmekteydi. PPI kullanım sürelerine bakılacak olursa en fazla altı ay en az iki ay kullandığı görülen bu üç hastadan sadece birinde EGE tanısı konularak klinik ve endoskopik yanıt alınmıştır. Fakat geri kalan (2 EE) hastaların ikisinde de klinik histolojik ve endoskopik yanıt alınamamış, kontrolsüz hastalardı.

Çalışmamızda sadece diyet tedavisi alan iki EE ile takipli hastada klinik ve histolojik yanıt olmasına rağmen endoskopik yanıt alınamamıştı. Bu hastalarda takip süresi iki yıl ve daha az olduğu için endoskopik yanıtın cevabı için daha uzun zaman gerektiği söylenebilir.

Pineton ve arkadaşlarının çalışmasında EGE'li 43 hasta da oral kortikosteroid kullanımı sonrası hızlıca dozun azaltıldığı ve bu hastaların %95'inde (19'un 18'inde) remisyona sebep olduğu görülmüş [17]. Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka çalışmada 15 hastadan oral kortikosteroid verilmesi ardından iki hafta sonra hastaların klinik semptomlarının azaldığı, beş hastada 12 ay sonra relaps görüldüğü ortaya koydular [81].

Eozinofilik özefajit eşlik etmeyen EGİS-H'larında tedavi hedefleri semptomların çözümlenmesi, endoskopik ve histolojik anormalliklerin iyileştirilmesi ile birlikte çocuklarda normal büyüme ve gelişmenin sağlanıp komplikasyonların azaltılması olmalıdır. Endoskopik ve histolojik

değerlendirmelerle tedavi şeması bireysel olarak değerlendirilip uygulanmalıdır. Sınırlı sayıda yapılan çalışmada EoE dışı EGİS hastalarında sistemik ya da topikal steroid kullanımı sonrası tedavi bırakıldığında klinik ve histolojik remisyona sebep olduğu görülmüştür ve hangi hastalara ne dozda uygulanacağı konusunda yeterli veri ve ortak görüş elde edilememiştir.

Pesek R.D. ve arkadaşlarının 10 yıllık verilere dayalı yapılan araştırmasında 18 yaşından küçük 317 çocuk ve 56 yetişkin dahil olmak üzere toplam 376 kişide spesifik tedaviye verilen yanıtlar incelenmiş. EG'li 40 (%32), EGE'li 42 (%42) ve EK'li 14 (%15) hastaya tedaviye başladıktan sonraki 6 ay içinde tekrar endoskopi yapılmış. Topikal kortikosteroidler, sistemik kortikosteroidler veya gıda eliminasyon diyetleri ile tedavi edilenlerin hepsinde gastrik eozinofillerde önemli azalmalar görülmüş, duodenal eozinofililer tüm tedavilerde azalmış ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüş. EK'li hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için yeterli takipli vaka bulunamamış. Herhangi bir diyet tedavisinin etkinliği herhangi bir kortikosteroid formuyla karşılaştırıldığında, klinik semptomlarda, endoskopik bulgularda veya doku eozinofillerinin sayısındaki değişiklikte anlamlı bir fark görülmemiş. Takip edilen denek sayısının sınırlı olması nedeniyle farklı diyet tedavisi biçimleri arasında doğrudan karşılaştırma yapılamamış [73].

Holguín L. ve arkadaşlarının Kolombiya'da yaptığı tek merkezli bir çalışmada, 65 çocuğun 13'ünde EK'yi tedavi etmek için sistemik kortikosteroidler kullanılmış dört çocukta immunosupresanların kullanıldığı bildirilmiştir. Bu da

muhtemelen idame tedavisinin gerekliliğine işaret ettiği düşünülmüştür [86]. EK'li yetişkin hastaların çeşitli bireysel vaka raporları, EK'nin remisyonunun sistemik steroidlerle sağlandığını bildirmiştir.

Tüm bu literatür bilgileri ışığında çalışmamızda bulunan 23 hastanın 15'i EE, dördü EGE, üçü EK, biri EG tanısı almış. Eozinofilik kolit ile takip edilen üç hastanın ikisinde sistemik steroid kullanım ihtiyacı olmuş aralarından sadece birinde on yıllık takibi sonrası remisyona girdiği görülmüş. Diğer ikisinin klinik izlem süresi kısalığı ve sonrasında diğer hastada ülseratif kolit tanısı alması sebebiyle steroid sonrası etkisinin net ayırımı yapılamamaktadır. Sistemik steroid alan beş hastanın üçü EK tanılı, ikisi EE, biri EGE ile izlemekteydi. Bu hastalar sistemik steroid tedavisi öncesi PPI ve diyet tedavileri almış steroid tedavisi sonrası eozinofil sayısında belirgin azalma gözlemlenmiştir. Tedavi modalitelerine bakıldığında topikal steroid alan hastaların hepsinde EsE eşlik ettiği ve bazılarında öncesinde EoE mevcut olduğu görülmüş. Sonuç olarak hasta sayısı azlığı sebebiyle belirli hasta gruplarında tedavi etkinlikleri karşılaştırmak anlamlı olmadığı gibi literatürde belirgin bir tedavi konsensusunun oluşturulması gerektiği ortadadır.

Literatüre baktığımızda yalnızca mast hücre inhibitörü ve H₂ antagonisti ve lökotrien reseptör antagonisti ile tedavi edilen hiç bir hastada semptomatik veya histolojik iyileşme gözlemlenmemiştir [77]. Yapmış olduğumuz çalışmadaki hasta popülasyonunda antihistaminik ya da löktrien reseptör antagonisti alan hastamız yoktu.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastaları sıklıkla atopi ya da allerji öyküsü olan kişilerde ortaya çıktığı için anti-IgE monoklonal antikoru olan omalizumab EGE'li dokuz hastada tedavi amacıyla verilmiş ve periferik eozinofiliye faydalı olduğu fakat doku eozinofilisinde azalma olmadığı görülmüş. Bu sebeple EGİS-H tedavisinde omalizumab önerilmemektedir [82].

Açıklanamayan gastrointestinal semptomları olan allerjik hastalıklara sahip atopik dermatitli hastaların EoE dışı EGİS-H olması olasılığı mutlaka göz önüne alınmalıdır. Laboratuvar testlerine bakılınca periferik kan sayımında %70-80 oranında eozinofili görülebileceği unutulmamalı ve endoskopi planlamaları yapılmalı şüpheli her segmentten en az beş biyopsi örneği olacak şekilde alınmalıdır [83].

Li K. ve arkadaşlarının EGE'li hastalarla yapmış olduğu çalışmada benralizumab, dupilumab gibi EGE'ye karşı oluşturulan monoklonal tedavilerin yanı sıra yeni biyolojik ajan çalışmaları da devam etmektedir. Aynı zamanda yapılan bu araştırmada EGE'li hastaların gastrik antrumunda yüksek düzeyde eksprese edilen potansiyel belirteçlerden yedi tane gen (*TXN* , *PRDX2* , *NR3C1* , *GRB2* , *PIK3C3* , *AP2B1* ve *REPS1*) tanımlanmış olduğu anlaşılmaktadır [1].

Ayrıca Caldwell ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada EG'deki transkriptomun EoE'dekinden farklı olduğunu gösterdi ve altta yatan mekanizmalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu ve farklılıkların mevcut olabileceğini savundu [79].

Hastalarımızda monoklonal antikor tedavisi alan bireyler yoktu fakat ilerleyen zamanda daha çok araştırma yapıldıkça hastalık mekanizmalarının ve sebeplerinin ortaya çıkmasıyla hedefe yönelik tedavilerin ve genetik çalışmaların gelişeceği düşünülüyor.

Eozinofilik özefajitte montelukast tedavisinin etkili olduğu gösterilmemiştir dolayısıyla, montelukast EGİS-H tedavisi için standart değildir [84].

Genel olarak EGİS-H'ları geçmiş göz önüne alındığında, bireysel vaka raporlarında açıklanan remisyonların ilaçlara mı yoksa spontan remisyona mı bağlı olduğu açık değildir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, lökotrien reseptör antagonistleri, kromolin, proton pompası inhibitörleri veya ketotifenin EGİS-H'ları için monoterapi şeklinde kullanımını desteklememektedir [76].

En az ikili kombinasyonlar halinde ya da birden çok tedavi modaliteleri denenmiştir. Yapılan araştırmalarda da monoterapinin etkili bir tedavi olmadığı yönünde veriler ortaya konmuştur [76].

Eozinofilik gastroenteritli 44 hastanın incelendiği bir çalışmada kusma ve karın ağrısının en sık görülen semptomlar olduğu sırasıyla %71 ve % 62'sinde meydana geldiği kaydedildi. Jensen E.T. ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada 954 EGE'li hastada en sık görülen semptomların karın ağrısı, ishal, dörtte birinden fazlasında ise bulantı ve kusma olduğunu bildirmişlerdir. EK'li hastalarda %41 ishal ve %14'ünde gastrointestinal kanama bununla birlikte %60'ında karın ağrısı mevcuttu [58].

Jensen ET. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada allerjik hastalıkların EGİS-H'na eşlik etme sıklığı EG'li hastalarda %38,5, EGE %45,6, EK %41,8'ti. En sık bildirilen allerjik durum allerjik rinitti (%28-30). Astım ise EG'li hastaların %16'sında, EGE'li hastaların %19'unda, EK'li hastaların %15'inde görülmüş [58].

Fonksiyonel dipepsi oranlarına bakılacak olursa eozinofilik gastrit için %0.7, eozinofilik gastroenterit için %0.4, eozinofilik kolit için %1.2'sine eşlik eden dispeptik yakınmaları olduğunu görüyoruz [12].

Eozinofilik özefajit olmayan EGİS-H'na sahip hastalarda obstrüksiyon olabilse de, EoE'de darlıkların görülme olasılığının daha çok olduğu bilinmektedir [12].

Hollanda'da Muir, A. ve arkadaşlarının yapmış olduğu eozinofilik özofajitli 721 hastayı içeren çalışmada, tanı anında 21 yıldan fazla eozinofilik özofajit semptomları olan hastalarda, striktür ve özofagusta gıda sıkışması olan hastaların oranlarının sırasıyla %52 ve %57 olduğunu bildirmiştir. Tanı anında semptom süresi iki yıldan az olan hastalarda oranlar sırasıyla %19 ve %24 idi. Tedavi edilmeyen eozinofilik özofajit semptomlarının olduğu her yıl için darlık riskinin %9 arttığı tahmin edilmiştir. EoE'li hastalar tipik olarak iyice çiğneyerek, daha yumuşak yiyecekleri seçerek ve yemek sırasında sık sık içerek yeme davranışlarını değiştirirler. Bu davranışlar tanının gecikmesine sebep olabilir. Muir ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı eozinofilik özefajitli hastaları

inceleyen çalışmasında EoE'li yetişkinlerde tipik olarak semptomların başlamasından ortalama yedi yıl sonra teşhis konur [28].

Çalışmada bulunan birincil EGİS-H'ların semptomlarına bakıldığında ilk üç sıradakilerin kusma, karın ağrısı ve yutma güçlüğü şikayetleri ile ön planda başvurdıkları görülmüştür. Zamanla EoE ve diğer EGİS hastalıklarının birbirlerine dönüşebildiğini gördüğümüz için her başvuruda hastaların klinik semptomlarının tekrar sorgulanması gerektiği ortaya konmuştur. Her EGİS hastalığında var olan başvuru semptomlarını kıyaslamak için yeterli sayıda hasta elde edilemediği için net bir kanıya varılamamıştır.

Gastrointestinal eozinofili nedenleri için dikkate alınması gereken bir diğer husus, inflamatuvar barsak hastalıklarıdır. Bu kronik hastalıklardan herhangi biri, kanlı ishal, karın ağrısı veya büyüme geriliği semptomları ve anemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein gibi semptom ve sonuçlarla ortaya çıkabilir [12].

Yapmış olduğumuz çalışmada ikincil EGİS-H'na sebep olan hastaların immün yetmezlikli ve besin protein ilişkili kolit hastalarının olduğu görülmüştür. Fakat hastaların daha uzun dönemde izlemleri ve kontrolleri olması durumunda oranların inflamatuvar bağırsak hastalıkları sonucuna alınan hasta sayısında artış olacağı ön görülmüştür. Bu sebeple hastaların uzun soluklu izlemlerine gelmeleri gerekmektedir.

Eozinofilik özefajitte görüldüğü gibi, alerji uzmanları ve gastroenterologlar arasında güçlü işbirliğinin olduğu gelecekteki yüksek kaliteli

çalışmalara, EGİS-H tedavi seçeneklerinin prevalansını, doğal seyrini ve etkinliğini daha yeterli bir şekilde değerlendirmek için ihtiyaç vardır [12].

Eozinofilik ezefajit dışı EGİS hastalarının doğal seyiri henüz net olarak bilinmemektedir ve tanı için ikincil sebeplerin dışlanmasıyla alınan yol ve tedavi seçenekleri için yeni araştımlar ve seçenekler değerlendirilmektedir. EoE de topikal steroid tedavisinin etkinliği berliğin iken EoE dışı EGİS hastalıklarında henüz steroid etkinliğini anlamak için yeterli veri toplanamamıştır.

Literatürde Chamburn ve arkadaşlarının EGE tanılı 43 hasta ile yapmış olduğu 13 yıllık takiplere dayanan çalışmada, hastaların yaklaşık %40'ının hastalığın nksetmeden kendiliğinden düzeldiğini bunların daha çok subserozal tabakayı tutan hastalar olduğu ve gerilerken hastaların yaklaşık %50'sinin sebebi bilinmeyen nksetmelerle kronik seyrettiği görülmüş, bu hastaların ise muskuler ve mukozal tabakayı tutan hastalar olduğu saptanmış [85].

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada takipte olan en az bir yıldır diyet ve ilaç kullanımı gerektirmeyen klinik, endoskopik ve histolojik iyleşme görülen hastaları remisyonda olduğunu kabul ettik ve önceden EoE ile takip edilirken zamanla EK ve EsE tanısı alan bir hastamızın remisyonda olduğunu gördük. Remisyonda olan hastamızın 20 ay topikal, üç ay sistemik steroid ve diyet tedavileri aldığını saptadık. Bizim alışmamızda yetişkinlerin aksine ortalama $\pm$ 3.3 yıllık takipte herhangi bir spontan remisyona rastlanmadı.

Pesek ve arkadaşlarının 317'si ocuk, 56'sı yetişkin EGİS-H ile takipli toplam 373 hastadan oluşan çalışmada 142'sinde EG, 123'nde EGE ve 108'inde

ise EK tanısı vardı. Hastaların %62'sinde normal endoskopik görünüm vardı. Başlangıçtaki doku eozinofil sayımları ortalaması EG'te 105 (%74), EGE'te 36 (%29) ve EK'te 80 (%74) olarak ölçüldü. Tüm bölgelerdeki ortalama zirve eozinofil sayıları EG için 87 eos/hpf, EGE için 78 eos/hpf ve EK hastalarında ise 76 eos/hpf (10-500 arası) idi. Tedavi sonrası takip edilen hastaların %29'unda, kullanılan tedaviden bağımsız olarak klinik, endoskopik ve histolojik bulgularda iyileşme görüldü. Doku eozinofilisindeki azalmalar, klinik semptomların yanı sıra endoskopik ve histolojik bulgulardaki iyileşmelerle de ilişkili bulundu. Hastaların tedavi sonrasında histopatolojik ve klinik iyileşmenin %79'unda kontrollü ve klinik iyileşmenin ise %37'sinde ise kısmen kontrollü olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda takip süresinin uzun olması ve hastaların tek merkezli takibinin yapılıyor olması klinik deneyim, tecrübe ve aynı doktorlar tarafından muayene ve tetkik ediliyor olması standart tedavi yaklaşımı açısından önemli olduğu yönündedir. Hastaların tedaviye uyumsuzluğu ya da kontrollerine uygun zamanda gelmemeleri tedavi ve takip açısından olumsuz ve verilerin analizi, hastalık seyri hakkında bilgi açısından kısıtlayıcı olmuştur.

Vaka sayısı çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktör olmuştur bu durum çok merkezli çalışmalara dahil olarak aşılabilir. İkinci olarak, EoE dışında birincil EGİS-H tanısına veya tedavisine yönelik bir kılavuzun bulunmaması çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Üçüncüsü, hastaların uzun süreli takipleri yapılabilir olduğunda kısa süreli takip edilen hastalar hakkında elde edilecek bilgiler hastalık seyri ve remisyon hakkında daha çok bilgi elde etmemize yardımcı olur ve takip

süresi kısa olan dokuz hastadan gelecek ek bilgilerle hastalık kontrolü ve remisyona ilişkin yorumlar değişebilir. Ayrıca henüz geliştirilmemiş olan birincil EGİS-H için semptomlar, endoskopiler, kolonoskopiler ve histolojik değerlendirmeler için standartlaştırılmış skorları kullanamadık. Üstelik tedavi yanıtlarını ve diğer sonuçları belirlemek için herhangi bir genetik veya moleküler test yapamadık.

Sonuç olarak çocuklarda EoE harici birincil EGİS-H sıklığı oldukça düşük ve tedavi seçenekleri henüz standardize edilememiştir. Hastalık kontrol düzeyi sınırlı takip süresi ve remisyon oranının az olması sebebiyle doğru değerlendirilememiştir. Çocuklar için birincil EGİS-H tanısı, takibi, yönetimi için standart modaliteler ve çok merkezli işbirliğine dayalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2010 – Aralık 2020 tarihleri arasında Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen EGİS hastalığı tanısı almış 50 hasta birey dosya üzerinden tarandı. İkincil EGİS hastalığı tanısı alan 10 hasta ve takiplerine gelmeyen, bir kez endoskopi olmuş ve sadece EGİS-H tanısı almış tedavi etkinliği değerlendirilememiş olan 17 hasta, çalışma dışı bırakıldı. Birincil EGİS-H tanısı almış ve takipli olan 23 hasta incelendi.

Birincil EGİS-H ile takip olan 23 hastanın ortalama tanı alma yaşı ± 8 yıl 3 ay olduğu görüldü.

Tüm hastalara toplamda 146 adet girişimsel işlem yapılmış bunların 125'i (%85.6) endoskopi, 21'i (%14.4) kolonoskopydi.

Hastaların takip süresinin en az beş ay en çok 10 yıl ve ortalama ± 3.3 yıl olduğu saptandı.

Birincil EGİS-H ile takip olan 23 hastanın 17'si (%73.9) erkek, altısı (%26.1) kız hastaydı.

Geçmişte EoE ile takip edilen yedi hastanın (%30.4) zaman içinde birincil EGİS-H tanısı aldığı saptandı.

Birincil EGİS-H ile takip edilen toplam 23 hastanın ikisinin (%8.7) takipleri sırasında EoE tanısı aldığı görüldü.

Toplam 23 EGİS-H biri (%4.1) EG tanılı, dördü (%17.3) EGE tanılı, 15'i (%65.2) EE tanılı, üçü (%13.1) EK tanılı olduğu görüldü. Birincil EGİS-H takip edilen hastaların 11'inde (%47.8) EsE eşlik ettiği görüldü.

Allerji öyküsüne bakıldığında sekiz hastada (%34.7) atopik dermatit, altı hastada (%20) allerjik rinit, beş hastada (%21.7) astım, iki hastada (%8.6) rinokonjuktivit, bir hastada (%4.3) bir hastada (%4.3) inek sütüne bağlı proktokolit, saptandı.

EGİS-H sahip hastalarının semptomları değerlendirildiğinde; 14 hastada (%60.8) kusma, altı hastada (%26.1) bulantı, 10 hastada (%43.4) karın ağrısı, 10 hastada (%43.4) yutma güçlüğü (takılma hissi, ağızda bekletme, yavaş yeme), altı hastada (%26.1) mukuslu ishal, yedi hastada (%30.4) iştahsızlık, dört hastada (%17.4) kanlı ishal, üç hastada (%13.04) erken doyma (besin reddi) şikayetleri eşlik ettiği görüldü.

EE ile takip edilen 15 hastanın semptomları ve yüzdeleri kendi içlerinde incelendi. Semptom sıklığı sırasıyla %53.3'ünde kusma, %33.3'ünde yutma güçlüğü, %33.3'ünde karın ağrısı, %26.6'sında iştahsızlık, %26.6'sında bulantı, %26.6'sında mukuslu ishal, %20'sinde erken doyma, %20'sinde kanlı ishal, %20'sinde boy kısalığı ve %13.3'ünde büyüme gelişme geriliği saptandı.

EGE ile takip edilen dört hastanın semptomları ve yüzdeleri kendi içlerinde incelendi. Semptom sıklığı sırasıyla %75'inde karın ağrısı, %50'sinde iştahsızlık, %50'sinde kusma, %50'sinde yutma güçlüğü, %25'inde mukuslu ishal, %25'inde büyüme gelişme geriliği olarak saptandı.[58]

Eozinofilik kolit ile takip edilen üç hastanın semptomları ve yüzdeleri kendi içlerinde incelendi. Semptom sıklığı sırasıyla üçünde de (%100'ünde) kusma ve yutma güçlüğü, ikisinde (% 66.6'sında) karın ağrısı %33.3'ünde mukuslu ishal, bulantı ve kanlı ishal şikayetlerinin olduğu görüldü. EG ile takip edilen bir hastada ise bulantı, kusma ve iştahsızlık şikayetinin olduğu görüldü.

Birincil EGİS-H ile takip edilen üç hastada (%13.04) büyüme gelişme geriliği ve üç hastada da (%13.04) boy kısalığı ile takip edildiği görüldü.

Birincil EGİS-H ile takip edilen 23 hastanın içinde sistemik steroid alan beş hastanın (%21.7) ortalama steroid kullanım süresi $\pm$ 3.6 aydır. Sistemik steroid alan beş hastanın üçünde (%60) EoE geçmişi mevcut ve EoE geçmişi olmayan bir hastada (%20) EsE eşlik ediyordu.

Topikal kortikosteroid alan dört hastanın ortalama ilaç kullanım süresi $\pm$ 19 aydır. Topikal steroid alan dört hastanın üçünde (%75) EoE geçmişi ve EsE mevcut, EoE geçmişi olmayan diğer bir hastada (%25) ise tanı anında EsE eşlik ediyor.

23 hastadan bir tanesinde (%4.3) hem topikal ve hem de sistemik steroid kullanımı mevcut ve bu hastanın geçmişte EoE tanısı vardı ve tam kontrollü olduğu görüldü.

Tanı anında EsE eşlik eden 12 hastanın; dört tanesi (%33.3) sadece sistemik steroid, üç tanesi (%25) sadece topikal steroid, bir tanesi (%8.3) hem sistemik hemde topikal steroid tedavisi almış. EsE eşlik eden toplamda 12

hastanın sekizinde (%66.6) steroid kullanımı (topikal ya da sistemik fark etmeksizin) mevcut.

PPI alan 18 hastanın ortalama PPI kullanım süresi ± 8.7 ay olduğu görüldü. Sadece PPI tedavisi alan üç hasta mevcuttu ve bunlardan bir tanesinde tam kontrol olduğu görüldü.

Diyet tedavisi almış olan 12 hastanın (%52.2) ortalama tedavi süresinin ± 2.2 yıl olduğu görüldü. Sadece diyet tedavisi alan iki EE ile takipli hasta mevcuttu.

Birincil EGİS-H ile takipli olan 23 hastanın bir tanesi (%4.34) histolojik, klinik ve endoskopik olarak yanıt alınmış olup bir senedir ilaç kullanmamaktadır yani hasta remisyonudur.

Hastaların %4.3'ünde (n=1/23) tam remisyon, %34.7'sinde (n=8/23) parsiyel kontrol, %60.8'inde (n=14/23) kontrol sağlanamadığı görülmüştür.

8. ÖZET

EOZİNOFİLİK GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARINDA KLİNİK İZLEM

Primer eozinofilik gastrointestinal hastalıkları eozinofiliye sebep olan ikincil durumların (gastroözefagial reflü, ilaçlar, malignite, paraziter enfeksiyonlar, crohn, ülseratif kolit, romatolojik hastalıklar vb.) dışlanması ile tanı alır. Gastrointestinal sistemin farklı bölgelerini seçici olarak etkileyen bu hastalık klinik bulguları ve tutulum yerlerine göre eozinofilik gastrit, eozinofilik enterit, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik koliti ve eozinofilik gastroenterokolit olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2010 - Aralık 2020 tarihleri arasında eozinofilik gastrointestinal hastalık tanısı almış hastaların etyolojisi, aldığı tedaviler, tedaviye yanıt gibi uzun dönemde klinik izlemi geriye dönük olarak dosya üzerinden değerlendirildi. Eozinofilik özefajit tanısı dışında eozinofilik gastrointestinal sistem hastalığı ile takip edilen 50 hastanın 15'i ikincil sebepler, 12'si iki aydan kısa süreli takipli ve iki endoskopiden daha az tetkik yapılmış olduğu için dışlandı ve toplamda 23 hastanın klinik izlem incelemesi yapıldı.

Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıklarında biyopside tanı anında GİS'in her bölgesi için görülen eozinofilik hücre sayısı yüksek çözünürlüklü büyütmede; özofagus için $\geq 15/\text{hpf}$, mide için $>30/\text{hpf}$, duodenum ve jejunum için

$\geq 20/\text{hpf}$, çıkan kolon için $>50/\text{hpf}$, transverse kolon için $>35/\text{hpf}$, inen kolon için $>25/\text{hpf}$ üzerindeydi.

Hastaların takibinde aralıklı muayene, semptom takibi, endoskopi ve/veya kolonoskopi uygulama yapıldı. Elde edilen bilgiler doğrultusunda öncelikle diyet, PPI tedavisinden fayda görmezse topikal ya da sistemik steroid tedavi modaliteleri aldığı görüldü.

Eozinofilik özefajit ile takipli iken EGİS-H ile diğer bölgelerinde de tutulumu gerçekleşen ya da tanı anında özofageal eozinofili eşlik eden hastaların klinik izleminde steroid kullanım ihtiyaçlarının daha fazla olduğu ve tedaviye yanıt kontrolünün daha güç olduğu görüldü özofagus tutulumunun kötü prognostik faktör olarak düşünülebileceği görüldü.

Literatüre bakıldığında EGİS hastalıklarının tanısı ve tedavisinde yeni tedavi modaliteleri geliştirmek konusunda çalışmaların devam edilmesi gerektiği ve tanı için prognostik faktör olabileceği düşünülen endoskopik bulgular ve yardımcı tanı tetkikleri açısından ortak tedavi modalite görüşleri ve çoklu merkezlerde yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, eozinofilik özefajit, özofageal eozinofili

9. SUMMARY

CLINICAL FOLLOW-UP IN EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL SYSTEM DISEASE

Primer eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) receive their diagnosis by excluding secondary conditions that cause eosinophilia (such as gastroesophageal reflux, medications, malignancy, parasitic infections, Crohn's disease, ulcerative colitis, rheumatological disorders, etc.). These diseases, which selectively affect different regions of the gastrointestinal tract, are classified according to clinical manifestations and sites of involvement as eosinophilic gastritis (EG), eosinophilic enteritis (EE), eosinophilic gastroenteritis (EGE), eosinophilic colitis (EC), and eosinophilic gastroenterocolitis (EGEC).

In our study, the etiology, treatments received, and long-term clinical follow-up, including treatment response, of patients diagnosed with eosinophilic gastrointestinal diseases at Gazi University Faculty of Medicine Hospital between January 2010 and December 2020 were retrospectively evaluated based on medical records. Among 50 patients followed up for eosinophilic gastrointestinal system disease, 15 were excluded due to secondary causes, 12 were excluded due to follow-up periods of less than two months, and two were excluded due to fewer than two endoscopies conducted, resulting in a total of 23 patients whose clinical follow-up was analyzed.

In EGID diseases, the eosinophil counts observed in biopsies at the time of diagnosis were as follows on high-resolution magnification: $\geq 15/\text{hpf}$ for the

esophagus, >30/hpf for the stomach, $\geq$ 20/hpf for the duodenum and jejunum, >50/hpf for the ascending colon, >35/hpf for the transverse colon, and >25/hpf for the descending colon.

Patients were followed up through intermittent examinations, symptom monitoring, and endoscopy and/or colonoscopy procedures. Based on the information obtained, it was observed that primarily diet adjustments were made, and if no benefit was derived from proton pump inhibitor (PPI) therapy, topical or systemic steroid treatment modalities were administered.

It was observed that the need for steroid use was higher and the response to treatment was more challenging in the clinical follow-up of patients who had involvement of other regions in EGID while being followed up for eosinophilic esophagitis or who had concurrent esophageal eosinophilia at the time of diagnosis. Esophageal involvement may be considered a poor prognostic factor.

When reviewing the literature, it is believed that further studies are needed to develop new treatment modalities for the diagnosis and treatment of EGID diseases. Common treatment modality perspectives based on endoscopic findings and ancillary diagnostic tests, which are considered prognostic factors for diagnosis, and multicenter studies are considered necessary.

Keywords: Eosinophilic gastrointestinal system disease, eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia.

10. ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU						
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu				
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara				
	TELEFON	0312 202 69 58				
	FAKS	0312 202 46 73				
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları tanısı ile takip edilen hastaların etiyoloji, tedaviye yanıt ve uzun dönemde klinik izlemi				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ödül EĞRİTAŞ GÜRKAN				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / GÜTF				
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları - Uzmanlık tezi				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver. No	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	29.05.2023	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐		
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 476					
	Toplantı tarihi: 05.06.2023					
	Eozinofilik gastrointestinal sistem hastalıkları tanısı ile takip edilen hastaların etiyoloji, tedaviye yanıt ve uzun dönemde klinik izlemi başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğu GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr Ebru ARHAN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast. AD. Nöroloji BD.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

11. ÖZ GEÇMİŞ

Adı: Betülhan

Soyadı: SÖNMEZ BÜYÜKSAYIN



7. KAYNAKÇA

1. Pesek, R.D., et al., Association Between Endoscopic and Histologic Findings in a Multicenter Retrospective Cohort of Patients with Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis Sci*, 2020. **65**(7): p. 2024-2035.
2. Ekşi, N. and B. Dalgıç, Eozinofilik Gastrointestinal Hastalık: Tanı-İzlem Eosinophilic Gastrointestinal Diseases : Diagnosis and Follow-up. 2021. p. 42-60.
3. Steinbach, E.C., M. Hernandez, and E.S. Dellon, Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018. **6**(5): p. 1483-1495.
4. Licari, A., et al., Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Curr Pediatr Rev*, 2020. **16**(2): p. 106-114.
5. Ömür ARDENİZ, A.S., Türkiye Klinikleri Allerji Astım Dergisi Türkiye Klinikleri J Allergy-, 2003. **5**: p. 96-102.
6. Özgür KARTAL , A.Z.Ç., Osman ŞENER ,, Eosinophilic gastrointestinal diseases. *Asthma Allergy Immunology* 2010 **8**: p. 139-149.
7. Ufuk Barış KUZU, A.Ş.K., Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji* 2014. **18**: p. 342.
8. K, T.N., K. Prasad, and B.M.K. Singh, Analysis of red blood cells from peripheral blood smear images for anemia detection: a methodological review. *Med Biol Eng Comput*, 2022. **60**(9): p. 2445-2462.

9. Dellon, E.S., et al., Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*, 2018. **155**(4): p. 1022-1033.e10.
10. Peter F Weller, M., MACPAmy D Klion, MD. Approach to the patient with unexplained eosinophilia 2023 24.03.2022 [cited 2023 10.11.2023]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-unexplained-eosinophilia?search=Eozinophilia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H7345339.
11. Li, K., et al., Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin Med J (Engl)*, 2023. **136**(8): p. 899-909.
12. Egan, M. and G.T. Furuta, Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018. **121**(2): p. 162-167.
13. Egritas Gurkan, O., et al., Primary Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond Eosinophilic Esophagitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021. **72**(2): p. 294-299.
14. Turner, K.O., et al., Primary Colonic Eosinophilia and Eosinophilic Colitis in Adults. *Am J Surg Pathol*, 2017. **41**(2): p. 225-233.
15. Bates, A.W., Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity? *Scientifica (Cairo)*, 2012. **2012**: p. 682576.
16. Lowichik, A. and A.G. Weinberg, A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. *Mod Pathol*, 1996. **9**(2): p. 110-4.
17. Pineton de Chambrun, G., P. Desreumaux, and A. Cortot, Eosinophilic enteritis. *Dig Dis*, 2015. **33**(2): p. 183-189.
18. E. Mahir Gülcan , A.V., Eosinophilic esophagitis. *Turkish Archives of Pediatrics*, 2010. **45**(3): p. 232-237.

19. Lucendo, A.J. and A. Arias, Eosinophilic gastroenteritis: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012. **6**(5): p. 591-601.
20. Spergel, J.M., et al., Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011. **52**(3): p. 300-6.
21. Leigh, L.Y. and J.M. Spergel, An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019. **122**(1): p. 65-72.e1.
22. Hruz, P., Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*, 2014. **32**(1-2): p. 40-7.
23. Ahmed, M., Eosinophilic esophagitis in adults: An update. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016. **7**(2): p. 207-13.
24. Alexander, E.S., et al., Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **134**(5): p. 1084-1092.e1.
25. Düşünür Günsen, F., Bor, S., Sezak, M., Sin, A. Z. , Alerjik rinitli bir olguda eozinofilik özofajit. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2018. **17**(1): p. 41-43.
26. Lee, K., G.T. Furuta, and N. Nguyen, Eosinophilic Esophagitis Is an Underlying Cause for Gastrointestinal Concerns in Children. *Frontiers in Pediatrics*, 2018. **6**.
27. Lwin, T., S.D. Melton, and R.M. Genta, Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol*, 2011. **24**(4): p. 556-63.
28. Muir, A. and G.W. Falk, Eosinophilic Esophagitis: A Review. *Jama*, 2021. **326**(13): p. 1310-1318.

29. Dellon, E.S., et al., ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*, 2013. **108**(5): p. 679-92; quiz 693.
30. Katzka, D.A., et al., Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. **13**(1): p. 77-83.e2.
31. Wechsler, J.B., et al., Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018. **16**(7): p. 1056-1063.
32. Dellon, E.S., et al., Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(1): p. 31-9.
33. Chew, D.M. Endoscopic ReFERENCE Score (EREFS). 2021 2021 [cited 2023 15.10.2023]; Available from: <https://www.grepmed.com/images/11515/erefs-classification-reference-eoe-gastroenterology>.
34. Collins, M.H., et al., Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*, 2017. **30**(3): p. 1-8.
35. Gonsalves, N.P. and S.S. Aceves, Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020. **145**(1): p. 1-7.
36. Molina-Infante, J., et al., Long-Term Loss of Response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia Is Uncommon and Influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*, 2015. **110**(11): p. 1567-75.
37. Cheng, E., et al., JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal

Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0157376.

38. Rank, M.A., et al., Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology*, 2020. **158**(6): p. 1789-1810.e15.
39. Lucendo, A.J., Á. Arias, and J. Molina-Infante, Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. **14**(1): p. 13-22.e1.
40. Vaezi, M.F., Y.X. Yang, and C.W. Howden, Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterology*, 2017. **153**(1): p. 35-48.
41. Hirano, I., et al., AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*, 2020. **158**(6): p. 1776-1786.
42. Gonsalves, N., et al., Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*, 2012. **142**(7): p. 1451-9.e1; quiz e14-5.
43. Molina-Infante, J., et al., Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018. **141**(4): p. 1365-1372.
44. Kliewer, K.L., et al., One-food versus six-food elimination diet therapy for the treatment of eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023. **8**(5): p. 408-421.
45. Reed, C.C., et al., Combined and Alternating Topical Steroids and Food Elimination Diet for the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*, 2018. **63**(9): p. 2381-2388.

46. Dellon, E.S., et al., Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*, 2019. **157**(1): p. 65-73.e5.
47. Lucendo, A.J., et al., Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*, 2019. **157**(1): p. 74-86.e15.
48. Philpott, H., et al., Systematic review: adrenal insufficiency secondary to swallowed topical corticosteroids in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018. **47**(8): p. 1071-1078.
49. Hirano, I., et al., Budesonide Oral Suspension Improves Outcomes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022. **20**(3): p. 525-534.e10.
50. Schoepfer, A.M., et al., Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*, 2013. **145**(6): p. 1230-6.e1-2.
51. Nguyen, N., et al., Transnasal Endoscopy in Unsedated Children With Eosinophilic Esophagitis Using Virtual Reality Video Goggles. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. **17**(12): p. 2455-2462.
52. Ferré-Ybarz, L., S. Nevot Falcó, and A.M. Plaza-Martín, Eosinophilic oesophagitis: clinical manifestations and treatment options. The role of the allergologist. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2008. **36**(6): p. 358-65.
53. Netzer, P., et al., Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2007. **19**(10): p. 865-9.
54. Stein, M.L., et al., Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. **118**(6): p. 1312-9.

55. Straumann, A., et al., Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*, 2010. **59**(1): p. 21-30.
56. Loizou, D., et al., A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*, 2015. **10**(3): p. e0113483.
57. Dellon, E.S., et al., Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*, 2022. **387**(25): p. 2317-2330.
58. Jensen, E.T., et al., Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016. **62**(1): p. 36-42.
59. Fulya GÜLERMAN, B.G., Eozinofilik Gastroenteropatiler. *Güncel Gastroenteroloji*, 2015. **19**(1): p. 34-41.
60. Hirano, I., et al., Prospective Endoscopic Activity Assessment for Eosinophilic Gastritis in a Multisite Cohort. *Am J Gastroenterol*, 2022. **117**(3): p. 413-423.
61. Güneş Bayır, A. and M.B. Çelik, Eozinofilik Gastroenterit Hastalığının Beslenme Tedavisi *Euroasia Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Sciences*, 2021. **8**(15): p. 71-86.
62. Disorders, A.P.f.E. American Partnership for Eosinophilic Gastritis 2023 [cited 2023 14.10.2023 10.30]; Available from: <https://apfed.org/about-ead/egids/eg/>.
63. Klein, N.C., et al., Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)*, 1970. **49**(4): p. 299-319.
64. Abou Rached, A. and W. El Hajj, Eosinophilic gastroenteritis: Approach to diagnosis and management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016. **7**(4): p. 513-523.
65. Khan, S. and S.R. Orenstein, Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs*, 2002. **4**(9): p. 563-70.

66. Uğur, E., Eozinofilik Gastroenterit: Disfaji ile Başvuran Bir Olgu. Sakarya Tıp Dergisi., 2019. **9**(4): p. 721-724.
67. UptoDate. Eosinophilic gastrointestinal diseases. 2024 2024 [cited 2024 02.01.2024]; Topic 2536 Version 25.0:[Available from: https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-gastrointestinal-diseases?search=eosinophilic%20gastirt&source=search_result&selectedTitle=1~54&usage_type=default&display_rank=1#H11].
68. Jimenez-Saenz, M., et al., Biliary tract disease: a rare manifestation of eosinophilic gastroenteritis. Dig Dis Sci, 2003. **48**(3): p. 624-7.
69. Alfadda, A.A., M.A. Storr, and E.A. Shaffer, Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. Therap Adv Gastroenterol, 2011. **4**(5): p. 301-9.
70. Disorders, A.P.f.E. Eosinophilic Colitis. 2023 [cited 2023 14.10.2023]; Available from: <https://apfed.org/about-ead/egids/ec/>.
71. Chong, S.K.F., et al., Prospective Study of Colitis in Infancy and Early Childhood. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1986. **5**(3): p. 352-358.
72. Lake, A.M., Food-induced eosinophilic proctocolitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2000. **30** Suppl: p. S58-60.
73. Pesek, R.D., et al., Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. Am J Gastroenterol, 2019. **114**(6): p. 984-994.
74. Dellon, E.S., et al., Anti-Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. N Engl J Med, 2020. **383**(17): p. 1624-1634.
75. Mansoor, E., M.A. Saleh, and G.S. Cooper, Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017. **15**(11): p. 1733-1741.

76. Ko, H.M., et al., Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol*, 2014. **109**(8): p. 1277-85.
77. Reed, C., J.T. Woosley, and E.S. Dellon, Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis. *Dig Liver Dis*, 2015. **47**(3): p. 197-201.
78. Spergel, J.M., et al., 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009. **48**(1): p. 30-6.
79. Caldwell, J.M., et al., Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **134**(5): p. 1114-24.
80. Justinich, C., et al., Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996. **23**(1): p. 81-5.
81. Chen, M.J., et al., Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients. *World J Gastroenterol*, 2003. **9**(12): p. 2813-6.
82. Foroughi, S., et al., Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 2007. **120**(3): p. 594-601.
83. Kinoshita, Y. and T. Sanuki, Review of Non-Eosinophilic Esophagitis-Eosinophilic Gastrointestinal Disease (Non-EoE-EGID) and a Case Series of Twenty-Eight Affected Patients. *Biomolecules*, 2023. **13**(9).
84. Lucendo, A.J., et al., Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(12): p. 3551-8.

85. Pineton de Chambrun, G., et al., Natural History of Eosinophilic Gastroenteritis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2011. **9**(11): p. 950-956.e1.
86. Holguin, L., et al., Caracterización epidemiológica, clínica y diagnóstica de niños con gastroenteropatía eosinofílica. Estudio retrospectivo de tres instituciones de salud de alta complejidad. *Revista Alergia México*, 2018. **65**: p. 148.

