

Eozinofilik Gastrointestinal Hastalıklar

Ufuk Barış KUZU, Aydın Şeref KÖKSAL

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Sıhhiye, Ankara

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, gastrointestinal sistemde bir ya da daha fazla katmanı tutabilen eozinofilik infiltrasyonla karakterize hastalıklardır. Gastrointestinal sistem (GİS)'de, herhangi bir organda görülebilirler. İlk olarak 1937 yılında Kaijser tarafından ilaç reaksiyonu, paraziter hastalık ve malignite yok iken gastrointestinal sistemde oluşan inflamatuvar olay olarak tanımlanmıştır. Hastalığın tanı kriterleri (1-3):

1. Gastrointestinal sistemin bir veya birden fazla bölgesinden yapılan biyopside eozinofilik infiltrasyonun olması,
2. Gastrointestinal sisteme ait semptomların olması,
3. Paraziter enfeksiyon olmaması,
4. Gastrointestinal sistem dışında eozinofilik infiltrasyon olmamasıdır.

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar, eozinofilik gastroenterit, eozinofilik özofajit ve eozinofilik kolit olarak sınıflandırılabilir. Bu derlemede eozinofiller hakkında kısa bir bilgi verildikten sonra üst gastrointestinal sistem ile ilişkili eozinofilik gastroenterit ve eozinofilik özofajitten bahsedilecektir.

EOZİNOFİL

Eozinofil Büyümesi ve Olgunlaşması

Eozinofiller kemik iliğinde myeloid hücrelerden meydana gelir ve periferik dolaşıma geçerler. Bu gelişim GATA-1, GATA-2, IL-3, IL-5 ve GM-CSF gibi faktörlerin kontrolünde ortalama sekiz gün içinde meydana gelir. IL-5 eozinofil serisi için majör sitokin olup eozinofillerin üretimi ile kemik iliğinden peri-

ferik dolaşıma geçmesinden sorumludur (4). Eozinofiller lökositlerin %2-4'ünü oluşturur ve yarı ömrü 8-12 saattir (5).

Gastrointestinal Kanalda Eozinofiller

Eozinofillerin kemik hematopoietik dokular dışında fizyolojik olarak bulunduğu majör organ gastrointestinal sistemdir. Gastrointestinal sistemde en fazla çekum ve apendikte olmakla beraber özofagus dışında gastrointestinal kanaldaki tüm organların lamina propriasında görülebilirler. Özofagus- ta inflamatuvar durumların haricinde eozinofiller bulunmaz (1-6).

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 (2,7). Gastrointestinal sistemdeki eozinofillerin paraziter enfeksiyonlara karşı defans görevi dışında aynı zamanda immünmodülatör etkileri de mevcuttur. Eozinofiller antijen ile karşılaştıklarında eozinofil sentezinde artış ve yoğun bir göç meydana gelir. Bu inflamasyon IL-5, IL-1 gibi sitokinler tarafından aktive edilir. Aktive olan eozinofillerin içinde bulunan granüllerden, birçok sitokin [tümör nekrozis faktör (TNF), interlökinler], majör basic protein (MBP), eozinofil peroksidaz, eozinofil kökenli nörotoksin gibi proteinler açığa çıkar. Bu proteinler mikroorganizmaları öldürmekle beraber intestinal hücrelere de toksik etki yapmaktadır. Bununla beraber gastrointestinal kanalda sadece lamina propriada bulunan eozinofiller, eozinofilik gastroenteritte peyer plakları ve intraepitelyal alanlara da infiltre olurlar (1,2,8-9).

EOZİNOFİLİK GASTROENTERİT

Etyopatogenez

Eozinofilik gastroenterit (EG)'nin patogenezi tam olarak aydınlanmamıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmekle beraber ilk yıllarda öne sürülen allerji ve gıda hipersensitivitesi geçerliliğini hala korumaktadır. Hastaların %25-75'inde atopi hikayesi bulunması, steroid tedavisi ile semptomlarda düzelme olması ve bazı hastalarda saptanan artmış Ig E düzeyi bu hipotezi desteklemektedir. Ancak özellikle erişkin hasta grubunda atopik özelliklerin bulunmaması EG'in farklı mekanizmalarla da (Ig E dışı) etkili olabileceğini düşündürmektedir (10-11) (Tablo-1).

Tanı

EG'nin insidansı yaş ile değişmez. Erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü vardır. EG'ye ait spesifik bir semptom bulunmamaktadır (12). Semptomlar genelde uzun süreli ve aralıktır. Hastalığın belirti ve bulgularını, eozinofilik inflamasyondan etkilenen doku katmanı ve infiltrasyonun derecesi belirler. Halsizlik, karın ağrısı, kusma, ishal, disfaji, makrositer anemi, hipoproteinemi, büyüme gelişme geriliği gibi pek çok semptom ve bulgu görülebilir. Bu tür semptom ve bulguları olup aile öyküsü ve eozinofilisi olan hastalar EG açısından değerlendirilmelidir (1-3). EG tanısının konulması genellikle oldukça zor olup hastalar yıllarca tanı alamayabilir. Talley'in yaptığı bir çalışmada tanı koyma süresinin 9 yıla kadar uzayabildiği (mukozal tutulumda 5.1 yıl, musküler tutulumda 2.1 yıl ve serozal tutulumda 2.9 yıl) bildirilmiştir (8).

EG tanısı alan hastaların %25-75'inde atopi ve allerjik hastalıklar görülür. Deri prick ve radyoallergosorbent testleri allerjik hastalıkların tanısında önerilmekte fakat erişkinlerde yalancı negatiflik oranı daha yüksektir (1-3). EG şüphesi olan hastalar paraziter hastalıklar yönünden değerlendirilmeli, anamnezde seyahat veya evcil hayvan beslenmesine dikkat edilmelidir. Gaitada parazit ve yumurtaları aranmalı, endoskopi ve kolonoskopi ile intestinal aspirasyon örnekleri alınmalı veya serumda spesifik kan antikor düzeyleri ölçülmelidir (1-3) (Tablo 1).

Laboratuvar Bulguları

Genelde sedimantasyon hızı normal veya hafif derecede artmıştır. Mukozal tutulumda demir eksikliği anemisi meydana

gelebilir. EG protein kaybettiren bir hastalık olup, %20-30 hastada hipoalbuminemi ve hipoproteinemi görülebilir. Hastaların %80'inde periferik eozinofili mevcuttur. Eozinofili en sık serozal tutulumda görülmektedir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri nadiren yükselebilir. Dışkıda bazen Charcot-Leiden kristalleri saptanabilir ama spesifitesi bilinmemektedir (1,13).

Lokalizasyon

EG, eozinofilik infiltrasyonun etkilediği tabakaya göre mukozal, musküler ve serozal tutulum olarak sınıflandırılabilir (Klein sınıflaması). Birden fazla tabaka aynı anda etkilenebilmektedir. Semptomlar tutulan tabakaya ve tutulumun yaygınlığına göre değişir. Eozinofilik infiltrasyon gastrointestinal sistemde en çok mide ve ince barsaklarda görülmektedir. EG tanısı alan 220 vakalık bir çalışmada en sık mide (%43), ileum (%33), jejunum (%31), duodenum (%31), kolon ve rektum (%11), özofagus (%1.3) ve appendiksin (%1.3) tutulduğu gösterilmiştir (1-3,8,14,15).

1. Mukozal tutulum

En sık tutulan formdur. Klinik olarak genellikle halsizlik, yorgunluk, erken doyma hissi, kilo kaybı, bulantı ve kusma, mide motilite bozuklukları, kolik tarzı karın ağrısı, malabsorpsiyon, ishal, protein kaybettirici enteropati, dışkıda gizli kan ve demir eksikliği görülebilir (1-3,16).

Tablo 1. Eozinofil ilişkili gastrointestinal hastalıklar düşünüldüğünde yapılması gereken tanısal testler

Genel
<ul style="list-style-type: none">• Tam kan sayımı ve diğer ayırt edici testler• Total Ig E• Eritrosit sedimantasyon hızı• Deri prick ve Ig E RAST• Enfeksiyona yönelik testler• Üst-alt gastrointestinal endoskopi ve biyopsi
Hipereozinofili varlığında
<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği analizi• Serum triptaz• Vitamin B12• EKO• Genetik analiz (FIP1L1-PDGFRα füzyon geni)• İnfiltrat olmuş dokulardan biyopsi

Normal şartlarda kanda eozinofil sayısı $300/\text{mm}^3$ 'ün altındadır. Mukozal tutulumda eozinofil sayısı normal sınırlarda olabileceği gibi $2.000/\text{mm}^3$ seviyelerinde de görülebilir (8). Alınan biyopsi materyalinde normal şartlarda her sahada 25'den az eozinofil görülür. EG'de histolojik olarak yoğun eozinofil infiltrasyonunun olması veya eozinofillerin normalde görülmemesi gereken alanlarda saptanması (intraepitelyal alan ve kriplerde) tanıyı desteklemektedir.

Endoskopide hastaların çoğunda nodüler veya polipoid gastrik mukoza, pililerde kalınlaşma ve eroziv/eritematöz alanlar görülür. Yama tarzı tutulumdan dolayı mide ve ince barsaktan hem normal hem de patolojik görünümlü alanlardan biyopsi alınmalıdır. Klinik bulgulara rağmen histolojik sonuçların normal gelmesi tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Biyopsi materyalinde MBP'nin immunofloresanla gösterilmesi tanıyı desteklemektedir (8,17,18).

2. Müsküler tutulum

Yaklaşık olarak olguların %13-70'inde görülmektedir. Eozinofilik infiltrasyon sonucunda barsaklarda rijidite ve duvar kalınlaşması meydana gelir. Bu da barsak tıkanmasına yol açarak bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve kramp şeklinde karın ağrılarına sebep olur. Bazı hastalarda mide boşalmasında gecikme ile ilişkili semptomlar gözlenebilir. En sık jejunal bölgede tıkanma görülmektedir. Müsküler tutulumda eozinofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ civarındadır. Müsküler tutulumda diğer tutulumlara göre gıda alerjisi ve atopi varlığına sık rastlanmaz. Tanı genelde obstrüksiyon sonucu yapılan operasyon sonrasında histopatolojik olarak konur. Akut dönemde yapılan baryumlu incelemede gastrointestinal kanalda düzensiz yapıda bir daralma gösterilebilir. Mukozal tutulumun olmaması nedeni ile endoskopik incelemeler faydasızdır. Bu nedenle tanıya yönelik gastrointestinal sistemin tüm katmanlarından biyopsi yapılmalıdır. Bazen eşlik eden mukozal veya serozal tutulum görülebilmektedir (1-3,8,14,17).

3. Serozal tutulum

En nadir görülen tutulum olup genelde yüksek oranda eozinofil içeren asit tablosu ile ortaya çıkar. Nadiren plevral effüzyon veya perforasyon kliniği görülebilir. Serozal tutulumda alerjik hastalık öyküsü olabilir ve periferik eozinofili daha belirgin olup $8.000/\text{mm}^3$ civarındadır. Steroid tedavisine cevap diğer formlardan daha iyidir (1-3,8,19,20). Korkmaz ve arkadaşlarının yayınladığı bir vakada karında şişlik ve ağrı şikayeti ile başvuran 28 yaşında bir erkek hastaya periferik eozinofili, Ig E yüksekliği, asit sıvısında %90 oranında eozinofil hakimiyeti gösterilip diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra EG tanısı konmuş. Steroid tedavisi başlanan hastanın, tedavi sonrası klinik ve laboratuvar değerlerinde düzelme olduğu gözlemlenmiştir (21).

Ayırıcı Tanı

1. Paraziter hastalıklar

Paraziter hastalıklarda periferik eozinofili ve gastrointestinal şikayetler görülebilir. Doku eozinofilisine neden olan parazitlerin başında *Ancylostoma caninum* gelmektedir. Bunun dışında *Enterobius vermicularis*, *Giardia lamblia*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichura* gibi paraziter enfeksiyonlarda da doku eozinofilisi görülebilir. *Toxocora canis* ve *Strongyloides stercoralis* eozinofilik asite sebep olabilir (1,22).

2. İlaç

İlaç alerjisine sekonder GİS'de eozinofilik infiltrasyon görülebilir. Azathioprin veya gemfibrozil GİS'de eozinofil infiltrasyonuna, ko-trimaksazol eozinofilik asite sebep olabilir (23).

3. Kollajen-vasküler hastalıklar

Skleroderma, dermatomyozit, polimiyozit, gastrointestinal kanalda doku eozinofilisine neden olabilirler. Vaskülitik hastalıklardan Churg-Strauss ve poliarteritis nodoza da benzer kliniğe sebep olabilir (1-3).

4. Malignansiler

5. Hipereozinofilik sendrom

6. Çölyak hastalığı

Tedavi

Belli bir besine karşı alerjisi olan hastalarda ilgili besinin diyetten çıkarılması uygun olabilir fakat genellikle hastalardan bu şekilde bir hikaye alınmamaktadır. Cilt testleri ile teyit edilmiş hastalarda eliminasyon diyeti (deri prick test ve patch testi ile saptanan besinsel alerjenlere göre yapılan diyet), kullanımı önerilebilir ama genelde başarılı olunamaz ve tedavinin aminoasit temelli elementer diyet (aminoasit bazlı elementel hazır mama ile uygulanan diyet) ile desteklenmesi gerekmektedir. Erişkin hastalar sıklıkla çok sayıda allerjene karşı hassas olduklarından geniş spektrumlu gıda kısıtlaması hasta uyumunu güçleştirebilir ve yaşam kalitesini

belirgin şekilde bozabilir. Bu nedenle erişkin hastalarda diyet tedavisi medikal tedaviye rağmen semptomları kontrol altına alınamamış hastalarda düşünülmelidir. EG'de ana tedavi kortikosteroidlerdir. Prednizolon, 1-1.5 mg/kg dozunda 6-8 hafta devam edildikten azaltılarak kesilir. Tedavi sonrası hastaların yaklaşık yarısında nüks meydana gelir. Nüks eden bu hasta grubuna düşük dozda idame prednizolon tedavisi verilebilir. İleum ve proksimal kolon tutulumu olan hastalarda sistemik steroidlerin yerine lokal etkili steroidler (budenoside) kullanılabilir. Ciddi veya dirençli vakalarda tedaviye azathiopurin gibi immunsupresif ilaçlar eklenebilir (1-3,16). Mast hücre inhibitörleri (kromolin sodyum, ketotifen), lökotrien reseptör antogonisti (montelukast), suplastat tosilat, mikofenolat mofetil gibi ilaçlar denenmiş olup tedavi etkinlikleri tartışmalıdır (16,24). Yeniova ve arkadaşlarının yayınladığı bir vakada ishal, karın ağrısı ve kilo kaybı şikayeti ile başvuran 68 yaşında bir hastada periferik kanda eozinofil sayısı 9.000/ μ l (%45), duodenum biyopsisinde yoğun eozinofil infiltrasyonu ve her büyük büyütme alanında 50'nin üzerinde eozinofil saptanarak EG tanısı konularak hastaya önce ketotifen tedavisi verilmiş. Ketotifen tedavisine yanıt vermeyen hastaya steroid tedavisi verildiğinde şikayetlerinin ve periferik eozinofilisinin gerilediği gözlemlenmiştir (25).

EG'li hastalarda cerrahi operasyonlardan kaçınmak gerekir. Ciddi kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlarda operasyon planlanabilir. Musküler tutulumla bağlı obstrüksiyonlarda hasta steroidle dirençli ise cerrahi tedavi gerekebilme fakat cerrahi eksizyon sonrası kas tutulumu olan hastalarda nüks görülebilmektedir (26).

EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT (EÖ)

Eozinofil ilişkili özofajitler primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmaktadır. Primer grubun atopik, atopik olmayan ve ailesel olmak üzere 3 formu vardır. Ailesel form otozomal dominant bir geçiş gösterir ve EÖ'li hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir (12).

Etyopatogenez

EÖ kronik immün aracılıklı bir hastalık olup özofagus mukozasının eozinofillerce infiltrasyonu disfonksiyona sebep olur. İnsidans ve prevalansı giderek artmaktadır. Prevalansının genel popülasyonda 100.000'de 43-52 arasında olduğu

tahmin edilmektedir (27). Türkiye'de erişkin hastalarda EÖ insidansı ile ilgili bir çalışma bulunmamakla beraber Arga ve arkadaşların çocukluk yaş grubunda yaptığı bir çalışmada 2009-2011 yılları arasında gastroenteroloji kliniğine başvuran hastalar değerlendirilmiş ve endoskopi endikasyonu olan hastalara üst GİS endoskopisi yapılmış. Hastalardan sadece 7'sine histopatolojik olarak EÖ tanısı konmuştur. Tanı konan 7 çocuğun 6'sının (% 85.7) başvuru şikayeti gastroözofajial reflü (GÖR) semptomları iken hiçbir hastada aile öyküsü saptanamamıştır (28). Çulcu ve arkadaşlarının yayınladığı başka bir çalışmada ise 2005-2010 yılları arasında gıda sıkışma bulgusu ile acil servise başvuran 44 hastaya üst GİS endoskopisi yapılmış. Endoskopide özofagusun farklı seviyelerinden biyopsiler alındığında, 44 hastanın 28'inde yoğun eozinofilik infiltrasyon tespit edilmiş (12 hastada büyük büyütme alanında 20-30 eozinofil, 16 hastada ise 30'dan fazla eozinofil). Steroid tedavisi sonrası 25 hastada lezyonların kaybolduğu, 3 hastada ise azalmakla birlikte eozinofil infiltrasyonunun devam ettiği bildirilmiştir (29).

EÖ'nün etyolojisi kesin olarak belirlenememiştir. Bazı hastalarda besin veya aerosollara bağlı allerji olduğu testlerle ispatlanmış olmasına rağmen gıda hipersensitivitesi çok nadirdir (30). İnfiltrat olan özofajial dokudan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde özellikle IL-5 başta olmak üzere IL-4 ve IL-13 ekspresyonunda artış görülür. Gıda ve aerosol allerjenler T hücre aktivasyonu ve IL-5 ile IL-13 ekspresyonuna sebep olur. Bu artış eozinofil aktivasyonu ile beraber, Ig E ve eotaksin-3 salınımlarında artışa sebep olur. Eotaksin-3, damar hücre adezyon molekülü-1 aracılığı ile vasküler yapıda artış ve eozinofil kemotaksisine sebep olur. Bu inflamasyon sonucunda transforming büyüme faktörü (TGF- β)1 gibi pro-fibrotik ajanların eozinofillerden salgılanması subepitelial fibroza sebep olabilmektedir (31,32).

Klinik

EÖ çocuklarda ve 40 yaşından gençlerde daha sık görülür. Erkeklerde kadınlara göre 3-4 kat daha sık görülür. Hastalar bulantı, epigastrik veya göğüs ağrısı, disfaji ve solunum şikayetleri ile başvururlar. Yutma güçlüğü genellikle belirgin bir kilo kaybına yol açmaz. Erişkinlerde en sık başvuru şikayeti katı gıdalara karşı disfajidir. Gıda takılması nedeni ile acil servise başvuran hastaların en az %50'sinde neden EÖ'dür (33,34). Vakaların %25'ine pH monitorizasyonu ile doğrula-

nabilen GÖR eşlik eder. Proton pompası inhibitörü (PPI)'ne refrakter reflü semptomları olan hastaların %1-8'inde sebep EÖ'dür (35,36). Hastalarda bazen müküler tabakanın tutulumu sonucu özofajial dismotiliteye bağlı semptomlar meydana gelebilir (37,38). EÖ ile astım, alerjik rinit, sinüzit, atopik dermatit ve gıda allerjileri gibi atopik hastalıklar arasında kuvvetli ilişki vardır.

Tanı

EÖ tanısında endoskopik ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Tanı özofageal disfonksiyona ait semptomların varlığında, biyopside büyük büyütmede 15'den fazla eozinofil görülmesi ve PPI tedavisi sonrası sebat etmesi, eozinofil infiltrasyonunun özofagusa sınırlı olduğunun ve diğer özofajial eozinofili sebeplerinin ekarte edilmesi ile konulur. Büyük büyütme alanında 15'den fazla eozinofil sayısının olmaması tanıyı ekarte ettirmemekte olup bir çalışmada ilk biyopside büyük büyütme alanında low-grade eozinofili (1-14 eozinofil) bulunan hastalara tekrar biyopsi yapıldığında hastaların %36'sında 15 veya daha fazla eozinofil görüldüğü bildirilmiştir (39).

Histopatoloji

Fizyolojik durumlarda özofagusta eozinofil bulunmayıp; eozinofilik özofajit, eozinofilik gastrit, GÖR, tekrarlayan kusmalar, hipereozinofilik sendrom, vaskülitler (SLE, Churg-Strauss sendromu), gıda allerjileri, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, akalazya, ilaç duyarlılığı, PPI kullanımı, graft versus host hastalığı, malignensiler, parazit ve fungal enfeksiyonlar gibi hastalıklarda özofagusta eozinofil infiltrasyonu görülebilir (40). EÖ'de özofagus biyopsisinde en az bir büyük büyütme sahasında 15 ve daha fazla sayıda eozinofil infiltrasyonu görülmektedir. Özofajial reflü hastalığında eozinofilik infiltrasyon özofagus distalinde iken, EÖ'de ise özofagusun tüm bölümlerinde olabilir. Bu nedenle EÖ düşünülen hastalarda özofagusun proksimalinden ve distalinden 2-4 biyopsi alınmalıdır (37,40). Biyopsilerin sayısı 6-9'a yaklaştıkça tanı duyarlılığı %100'e yaklaşır (41). Biyopsilerin halka, plak, kırışıklık gibi anormal alanlardan alınması daha makuldür. Ayrıca tanı anında diğer özofajial eozinofili sebeplerini ekarte etmek amacı ile antrum ve/veya duodenumdan da biyopsiler alınmalıdır. Eozinofilik özofajitte biyopside aynı zamanda, eozinofilik mikroabseler ve fibrozis de görülebilir (42). EÖ'de GÖR ile karşılaştırıldığında degranüle eozinofiller, eozinofillerin di-

füz olarak intraepitelyal dağılımı, bazal hücre hiperplazisi ve lamina propriada fibrozis daha sık görülür.

Endoskopik İnceleme

Endoskopide; sabit veya geçici ring formasyonu (trakealizasyon, felinizasyon), longitudinal kırışıklıklar, özofajial candidaya benzeyen küçük beyaz plak veya eksüdatlar, vaskülaritede azalma, özofagus kalibrasyonunda azalma veya lümeni daraltan fokal striktürler izlenebilir. Ek olarak özofagus mukozasının travmalara karşı çok hassas olması ve darlık alanlarının dilatasyonunda kolay hasar gelişmesi nedeni ile özofagus mukozası parşömen kağıdına benzetilmektedir (43,44) (Resim 1). Genç çocuklarda saban izi benzeri lineer kırışıklıklar, beyaz plaklar, vaskülaritede azalma gibi inflamatuvar bulgular daha sık iken erişkinlerde halka ve striktür gibi fibrotik bulgular daha sıktır. Hastaların %10'una varan kesiminde özofagus mukozası normal görülebilmekte olup biyopsi almanın önemini göstermektedir (45).

Ayırıcı Tanı

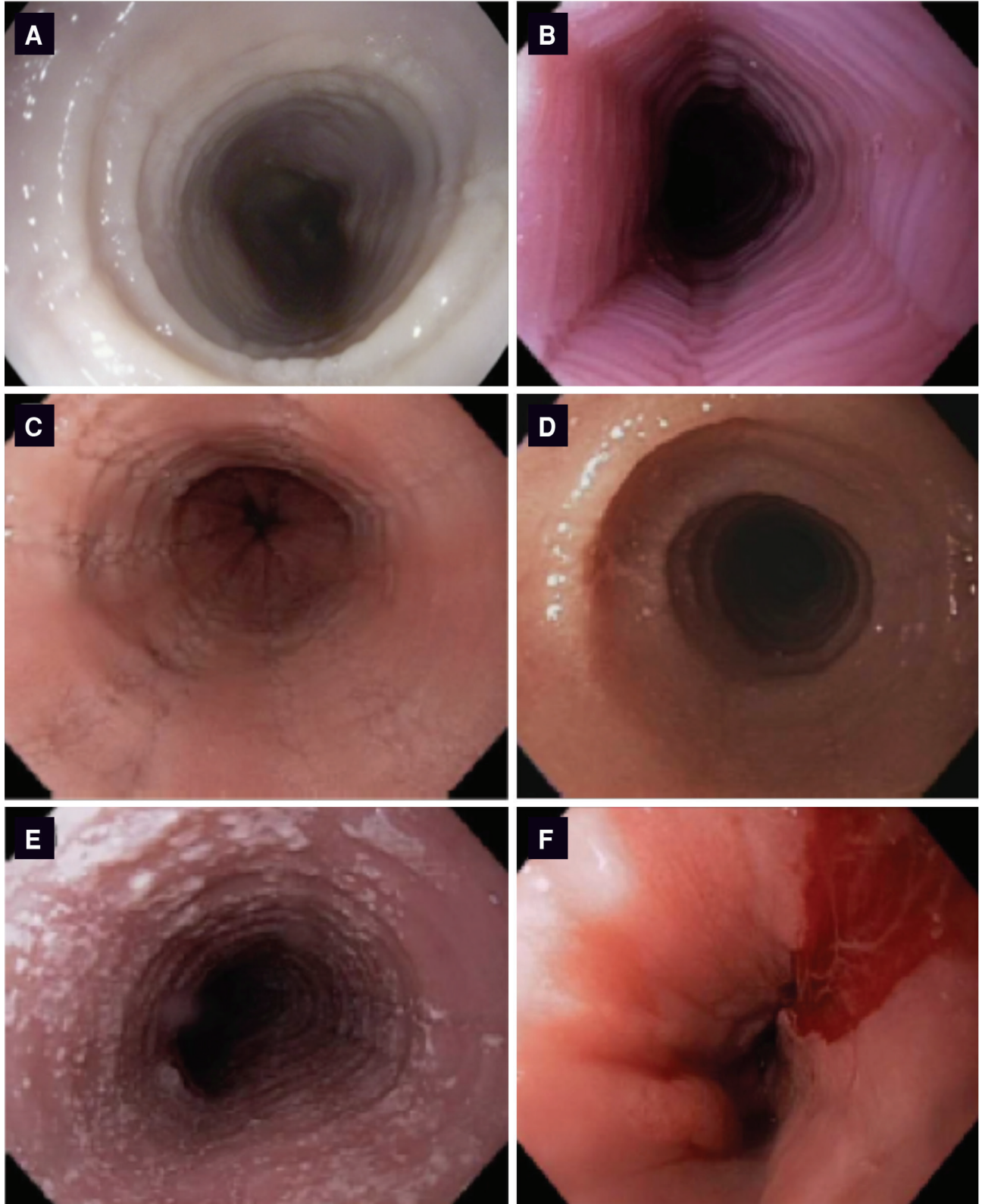
Ayırıcı tanıda özofajial eozinofili yapan sebeplerin yanı sıra GÖR ve PPI-yanıtlı EÖ göz önünde bulundurulmalıdır. GÖR ve EÖ'nün klinik ve biyopsi bulguları örtüşebilir. Biyopside bulunan eozinofil sayısına bakılarak ayırıcı tanı yapılamaz. Ayrıca EÖ düşünülen hastaların 1/3'ün veya daha fazlasında PPI tedavisine klinik ve histolojik cevap görülebilir. Bu duruma PPI yanıtı EÖ denilmekte olup bu durumun ayrı bir klinik antite, GÖR'ün subtipi veya EÖ'nün fenotipi olup olmadığı bilinmemektedir. Tanı konulabilmesi için biyopside özofajial eozinofili bulunduğu önce 8 hafta süre ile yüksek doz PPI verilir. 8 hafta sonunda sebat eden klinik bulgular ve histolojik yanıt (>15/büyük büyütme alanı eozinofil bulunması) bulunur ise EÖ teşhisi konulur. Klinik ve histolojik düzelme olan olgularda GÖR ve PPI yanıtı EÖ ayırıcı tanısı yapılabilmesi için pH metre yapılıdır (46).

Tedavi

EÖ tedavisi diyet, farmakolojik tedavi ve endoskopi girişimleri kapsamaktadır.

Genel tedavi prensipleri (47-49):

- Allerjene maruziyeti azaltmak için eliminasyon diyeti,
- EÖ'yü taklit eden veya eşlik eden GÖR'ü tedavi etmek için asit supresyonu,



Resim 1. Eozinofilik özofajitte endoskopik bulgular

A. Özofageal halkalar, **B.** Felinizasyon, **C.** Lineer kırışıklıklar, saban izi görünümü, **D.** Özofagus kalibrasyonunda daralma
E. Beyaz plak ve eksüdalar, **F.** Parşömen kağıdı görünümü

- Özofageal inflamasyonu azaltmak için topikal kortikosteroid tedavisi
- Darlıkların tedavisinde endoskopik dilatasyon olarak özetlenebilir.

Tedavi ile klinik semptomlarda ve eozinofilik infiltrasyonda düzelme hedeflenir. Semptom ve histolojide tam düzelme ideal bir sonlanım noktası ise de klinik pratikte semptom ve histolojide makul ölçüde düzelme daha gerçekçi bir beklentidir.

Diyet Tedavisi

Eliminasyon diyeti (deri prick test ve patch testi ile saptanan besinsel alerjenlere göre yapılan diyet), elementel diyet (eozinofilik özefajitli hastalarda aminoasit bazlı elementel hazır mamalar) ve EÖ'yü tetiklediği düşünülen 6 gıda (soya, süt, yumurta, buğday, deniz ürünleri ve fındık, ceviz gibi sert kabuklu yemişler) eliminasyon diyeti olmak üzere 3 tip diyet tedavisi uygulanabilir. Çocuklarda diyet ile hastaların semptomlarında iyileşme ve özofagus biyopsi örneklerinde eozinofil sayısında azalma olduğu gösterilmiştir. 4-8 haftalık diyet tedavisi remisyona ulaşıldıktan sonra aralıklar ile hastanın semptom ve endoskopik bulguları takip edilerek tek veya bir grup gıda tekrar verilmeye başlanabilir. Erişkinlerde diyet tedavilerinin uygulanması zor ve başarı şansı çocuklara göre daha düşüktür (38-40). Elli erişkin EÖ'lü hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 6 hafta süresince 6 gıda eliminasyon diyeti sonrasında hastaların %94'ünde semptom skorlarında azalma ve %64'ünde biyopside büyük büyütmadaki eozinofil sayısında 5'in altına düşme görülmüştür (50).

Medikal tedavi

a. Asit supresyonu

GÖR ve EÖ arasındaki ilişki belirsizdir. GÖR ile EÖ birlikte olabilir veya EÖ mevcut olan GÖR semptomlarını ağırlaştırabilir. Eozinofilik özofajit tanısı için genellikle proton pompa inhibitörü ile iki aylık tedavi sonrası kalıcı özofagus eozinofilisinin gösterilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak PPI tedavisi GÖR'ü olan hastalarda asit üretimini azaltarak ya da henüz tanımlanmamış antiinflamatuvar mekanizmalar yoluyla EÖ'sü olan hastalarda yararlı olabilir (51,52).

b. Kortikosteroidler

Yan etkileri nedeniyle sistemik kortikosteroidler sadece daha hızlı düzelme gereken hastalarda ve topikal tedaviye yanıtız

hastalarda kullanılırken uzun dönem tedavide genellikle topikal kortikosteroidler kullanılır. Çoğu EÖ'lü hasta topikal steroid tedavisine histolojik ve semptomatik yanıt vermektedir. Topikal steroidlerin EÖ için özel bir formülasyonu bulunmamakta olup tedavi erişkinlerde astım için kullanılan inhaler aerosolların yutulması şeklindedir. Uygulamadan sonra hasta yarım saat gıda almamalıdır (53-55).

Flutikazon propionat: American College of Gastroenterology (ACG) önerisine göre erişkinlerde 880 ile 1.760 mcg/gün dozlarında kullanılır. Tedavi genelde rahat tolere edilebilir. Tedaviye 2 gün ile 1 hafta içerisinde yanıt alınabilmektedir. Yanıt alınamayan hastalarda tedavi 8 haftaya kadar devam edilmelidir (51). Mungan ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka 42 yaşında erkek hasta çocukluktan beri devam eden disfaji ve gıda takılma hissi nedeni ile başvurmuş. Üst GİS endoskopide özofagusta ring formasyonu saptanan hastadan alınan biyopsilerde belirgin eozinofil infiltrasyonu saptanması üzerine 6 hafta boyunca flutikazon tedavisi verilmiş. Tedavi sonrası hastanın disfaji şikayeti gerilemiş ve 12 ay boyunca remisyonda izlenmiştir (56). Steroid tedavisi sonrası relaps oranı %14 ile 91 arasında değişmektedir. Relaps olan hastalarda topikal steroid tedavisininin tekrar verilmesi ve/veya diyet tedavisi önerilebilir (57).

Budesonide: Randomize çalışmalarda EÖ tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Flutikazon gibi inhaler cihaz yardımı ile yutularak kullanılır. Budesonid; çocuklarda 1-2 mg/gün 3-4 ay, erişkinlerde 2-12 mg/gün 6 hafta dozunda verilebilir (58,59). Topikal steroid tedavileri genelde güvenilirdir. Hastaların %5-30'unda özofajial candidiasis, %1'inde oral candidiasis gelişebilir.

İdame tedavi: İdame tedavisi topikal steroidler ve/veya diyet kısıtlaması ile yapılmaktadır. İdame tedavisi özellikle ciddi disfaji ile yüksek dereceli özofagus darlığı olan ve ilk tedavinin ardından hızlı semptomatik/histolojik nüksü olan hastalarda düşünülmelidir. Fakat idame tedavi ile ilgili bilgiler tam olarak oturmamıştır. Hastanın kliniği ve mevcut kaynaklar göz önünde bulundurulmalıdır. ACG tarafından yayınlanan bir kılavuzda idame tedavisinde flutikazon (880 mcg/gün) veya oral visküz budesonid (1 mg/gün) kullanımı önerilmektedir (57).

c. Diğer tedavi seçenekleri

Lökotrien inhibitörleri: Lökotrienlerin inhibisyonu eozinofil kemotaksisini azaltır. Montelukast ile yapılan 2 çalışmanın bi-

risinde tedavi etkili bulurken diğerinin sonuçları ilki gibi yüz güldürücü bulunmamıştır (60,61).

Kromolin sodyum: Mast hücre inhibitörü olup çocuklarda 14 vaka içeren bir seride semptomatik ve histolojik düzelme görülmemiştir (62).

Biyolojik ajanlar: Mepolizumab ve reslizumab IL-5'e selektif olarak bağlanan Ig G yapısında human monoklonal antikordur. Mepolizumabın sistemik kortikosteroid dirençli hastalarda hem periferik kandaki hem de mukozadaki eozinofil seviyesinde anlamlı azalma sağladığı görülmüştür (63). Fakat tedavi grubunda plasebo grubuna göre semptomlarda gerileme görülmemiştir. Omalizumab, Ig E'ye karşı monoklonal antikordur. EÖ'sü olan 30 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada EÖ'de etkinliği gösterilememiştir (64).

Pürin analogları: Azathiopürin ve 6-merkaptopürin gibi immunsupresifler ile yapılan çalışmalarda steroid bağımlı 3 hastada semptomatik ve histolojik cevap alındığı gözlenmiştir. Potansiyel yan etkileri ve bilgi birikiminin yetersiz olmasından dolayı rutin kullanımı önerilmemektedir (65).

Endoskopik dilatasyon

Dilatasyon özofagus darlıklarında yutma güçlüğünü gidermede etkilidir. Altta yatan inflamasyon üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Genelde medikal veya diyet tedavilerine cevap vermeyen darlıklarda önerilmektedir. Yüksek derecede darlığı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak yapılabilir (66-68). Dilatasyona ortalama yanıt süresi 1 yıldan uzundur. İlk çalışmalarda dilatasyon sonrası özofagus perforasyonu, mukozal

kırılma, göğüs ağrısı için hospitalizasyon sık bildirilmişken deneyimin artması ile dilatasyonun sanıldığından daha güvenilir olduğu görülmüştür. Bu durum ilk çalışmalarda EÖ tanısı konulmadan, agresif yapılan dilatasyonlara bağlanmaktadır. Bu konu ile ilgili yayınlanan son derlemelerde perforasyon oranı ilk çalışmalara göre daha düşük olup %1'den az olduğu bildirilmiştir (69). Yine de bu düşük perforasyon oranlarının EÖ hastalarında dilatasyon tecrübesi üst düzeyde olan akademik merkezlerin sonuçları olduğu akıldaki tutulmalıdır. Hastanın yaşının genç olması, striktürün üst özofagusta bulunması, çok sayıda dilatasyon yapılması ve darlığın endoskop ile geçilememesinin perforasyon açısından riski arttırdığı bildirilmiştir (70). Dilatasyon esnasında direnç alındıktan sonra 3 mm ya da daha az dilatasyon yapılması ve 18 mm'den daha fazla dilatasyon yapılmaması tavsiye edilmektedir. Dilatasyon esnasında buji veya balonun çapı arttırılmadan önce mukozaya bakılması ve kırılma, laserasyon görülür ise daha ileri dilatasyon yapılmaması önerilmektedir. İşlem sonrasında gelişebilecek göğüs ağrısı (%75), kanama ve perforasyon hakkında hastaları iyi bilgilendirmek gereklidir (71-74).

Tedaviye Yanıtsızlık

Tedavi yanıtsızlığı tedavi uyumsuzluğu, ilaç dozunun yetersiz olması, candida özofajit gelişmesi, sebat eden özofagus darlığı, eklenen özofagus dismotilitesi veya gerçek yanıtsızlığa bağlı olabilir. Gerçek yanıtsız olgularda biyopside özofageal eozinofili sebat eder. Topikal stereoide yanıtsız hastalarda süre uzatılabilir, doz arttırılabilir, sistemik steroidlere geçilebilir veya diyet, diyet tedavisine geçilebilir.

KAYNAKLAR

1. Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis. In: Gastrointestinal and Liver Diseases. (Ed) Feldman M, Sleisenger M H. WM Saunders Company, Philadelphia 1998,pp:1679-88.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:11-28.
3. Khan S. Eosinophilic gastroenteritis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19:177-98.
4. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S, et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. J Exp Med 2002; 195:1379-86.
5. Rothenberg ME. Eosinophilia. N Engl J Med 1998; 338:1592-600.
6. Straumann A, Simon HU. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. Allergy 2004; 59:15-25.
7. Matthews AN, Friend DS, Zimmermann N, et al. Eotaxin is required for the baseline level of tissue eosinophils. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:6273-8.
8. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, musclelayer and subserosal tissues. Gut 1990; 31:54-8.
9. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, et al. Fundamental signals regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest 1999; 103:1719-27.
10. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick test and patch tests to identify ausative foods in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:363-8.
11. Weshil BK, Walker A. The mucosal barrier, Ig E mediated gastrointestinal events and eosinophilic gastroenteritis. Gastroent Clin North Am 1992; 21:387-404.
12. Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, et al. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. J Pediatr 2002; 141:576-81.

13. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis a complex disease entity. *Am J Med* 1979; 67:1097-104.
14. Chen MJ, Chu CH, Lin SC, et al. Eosinophilic gastroenteritis: Clinical experience with 151 patients. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2813-6.
15. Brandwein SL, Fridman LS: Eosinophilic Gastroenteritis. In *Clinical practice of Gastroenterology*. (Ed) Brandt LJ. Current Medicine Inc, Philadelphia 1999; 552-8.
16. Kahn S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Pediatr Drugs* 2002; 4:563-70.
17. Klein NC, Hargrove RL, Slesinger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:299-319.
18. Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, et al. Deposition of eosinophil major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterology* 1992;103:137-45.
19. Franciosi JP, Markowitz JE, Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis, gastroenteritis and colitis. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA (eds). *Food Allergy Adverse Reactions to Foods and Food Additives*. 4th ed. Massachusetts: Blackwell, 2008:182-94.
20. Tajima K, Katagiri T. Deposits of eosinophil granule proteins in eosinophilic cholecystitis and eosinophilic colitis associated with hypereosinophilic syndrome. *Dig Dis Sci* 1996; 41:282-8.
21. Korkmaz U, Duman A. E, Bozkurt N. Serozal tutulumlu eozinofilik gastroenterit ve siklik notropeni. *Abant Med J* 2013; 2:151-5.
22. Walker NI, Croese J, Clouston AD, et al. Eosinophilic enteritis in northeastern Australia. Pathology, association with *Ancylostoma caninum*, and implications. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:328-37.
23. Lee JY, Medellin MV, Tumpkin C. Allergic reaction to gemfibrozil manifesting as eosinophilic gastroenteritis. *South Med J* 2000; 93:807-8.
24. Bolukbas FF, Bolukbas C, Uzunkoy A, et al. A dramatic response to ketotifen in case of eosinophilic gastroenteritis mimicking abdominal emergency. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1782-5.
25. Yeniova AO, Nazligül Y, Çağlar F, et al. İshalin nadir bir nedeni: Eozinofilik gastroenterit. *Dicle Tip Dergisi* 2011; 38:244-6.
26. Erdem I, Akbayır N. Eozinofilik gastroenterit. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2004; 8:252-60.
27. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32:712-9.
28. Bakırtaş A, Arga M, Eğritaş O, et al. Türk çocuklarında eozinofilik özofajit: İlk deneyim. *Türk J Gastroenterol* 2012; 23:1-7.
29. Çulcu O, Doğan Y. Eozinofilik özofajit: Gıda sıkışması sendromu'nun en sık rastlanan nedeni mi? *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27:78-81.
30. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: It's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:260-70.
31. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:274-8.
32. Chedade M, Aveves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:231-7.
33. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:795-801.
34. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:356-61.
35. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55:28-31.
36. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis* 2011; 43:204-8.
37. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:390-6.
38. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High resolution EUS in children with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:30-6.
39. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, et al. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1981-6.
40. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:891-4.
41. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:774-83.
42. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:319-28.
43. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:801-5.
44. Straumann A, Degen L, Felder S, et al. Budesonide as induction treatment for active eosinophilic esophagitis in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2008; 134 (Suppl 1):A-104.
45. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:988-96.
46. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:110-7.
47. Kukuruzovic RH, Elliott EE, O'Loughlin EV, Markowitz JE. Non-surgical interventions for eosinophilic oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004065.
48. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009; 137:1238-49.
49. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1066-78.
50. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012; 142:1451-9.
51. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:3-12.
52. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1301-6.
53. Faubion WA Jr, Perrault J, Burgart LJ, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27:90-3.

54. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006; 131:1381-91.
55. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:742-9.
56. Mungan Z Pınarbaşı B, Kaymakoğlu S. Eosinophilic esophagitis: Case report. *Türk J Gastroenterol* 2007; 18:100-2.
57. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidence-based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-92.
58. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 139:418-29.
59. Uygun A. Eozinofilik özofajiti atlıyor muyuz? *Güncel Gastroenteroloji Dergisi* 2010; 14:186-8.
60. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using montelukast. *Gut* 2003; 52:181-5.
61. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56:3551-8.
62. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:1198-206 .
63. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010; 59:21-30.
64. Fang JC, Hilden K, Gleich GJ, et al. A pilot study of the treatment of eosinophilic esophagitis with omalizumab. *Gastroenterology* 2011; 140(Suppl 1):AB Sa1143.
65. Netzer P, Gschossman JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:865-9.
66. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1062-70.
67. Robles-Medranda C, Villard F, le Gall C, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:516-20.
68. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-63.
69. Bohm ME, Richter JE. Review article: oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:748-57.
70. Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:706-12.
71. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:433-7.
72. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:15-21.
73. Eisenbach C, Merle U, Schirmacher P, et al. Perforation of the esophagus after dilation treatment for dysphagia in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2006; 38 (Suppl 2):E43-4.
74. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:713-20.



**FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)**

Okulda okuduklarıyla yetinenler, yalnız mürebbiyeleriyle konuşabilen çocuklara benzerler.