

Non-reflü Özofajit; Güncel Tanı ve Tedavi

Non-reflux Esophagitis; Current Diagnosis and Treatment

● Melek ÖZDEMİR¹, ● Feyzi BOSTAN¹, ● Ferda Akbay HARMANDAR²

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

Özet • Non-reflü özofajit, reflü hastalığı dışında çeşitli etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişen özofagus inflamasyonlarını kapsayan heterojen bir hastalık grubudur. Eozinofilik ve lenfositik özofajit, enfeksiyöz nedenler, ilaç kaynaklı özofajit ve otoimmün hastalıklarla ilişkili özofajitler bu gruba dahildir. Klinik semptomlar genellikle disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı şeklinde ortaya çıkarken, tanı koymada endoskopik bulgular ve histopatolojik değerlendirme büyük önem taşır. Tedavi, altta yatan nedene yönelik olarak planlanır ve farmakolojik ajanlar, diyet değişiklikleri veya immünomodülatör tedaviler içerebilir. Bu derlemede; non-reflü özofajitin etiyolojisi, klinik ve histolojik bulguları, tanı yöntemleri ve güncel tedavi yaklaşımlarının anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Eozinofilik özofajit, ilaç ilişkili özofajit, enfeksiyöz özofajit, radyasyon özofajiti, korozif özofajit

Abstract • Non-reflux esophagitis encompasses a heterogeneous group of esophageal inflammations that develop due to various etiological factors other than reflux disease. This group includes eosinophilic and lymphocytic esophagitis, infectious causes, drug-induced esophagitis and esophagitis associated with autoimmune diseases. Clinical symptoms typically present as dysphagia, odynophagia, and chest pain, while endoscopic findings and histopathological evaluation play a crucial role in diagnosis. Treatment is planned based on the underlying cause and may involve pharmacological agents, dietary modifications or immunomodulatory therapies. This review aims to describe the etiology, clinical and histological findings, diagnostic methods, and current treatment approaches for non-reflux esophagitis.

Key words: Eosinophilic esophagitis, drug-induced esophagitis, infectious esophagitis, radiation esophagitis, corrosive esophagitis

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) en sık görülen özofajit nedeni olsa da son yıllarda, endoskopi sırasında alınan özofagus biyopsilerinde saptanan inflamatuvar değişiklikler eozinofilik ve lenfositik özofajit gibi farklı özofajit türlerini gündeme getirmiştir. Endoskopik biyopsilerde saptanan bu patolojik değişiklikler; eozinofiller, lenfositler veya nötrofillerin baskın olduğu infiltrasyonlarla karakterizedir. Tanıda morfolojik bulguların sistematik analizi yanlış teşhisleri önleme açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, son yıllarda tanı kriterleri güncellenmiş ve yardımcı tanı tekniklerinin rolü giderek artmıştır. Bu derlemede, reflü özofajiti dışındaki klinik ve patolojik durumları ele alarak, özofagus mukozasında oluşan inflamatuvar paternleri ve bunlarla ilişkili etiyolojilerin anlatılması amaçlanmıştır.

EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusun eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize edilen ve giderek daha fazla tanınan kronik, immünite aracılı alerjik kökenli inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1977'de tanımlanmış, 1990'larda bağımsız bir klinik antite olarak kabul edilmiştir (1). İlk tanı ve tedavi kılavuzu 2007 yılında yayınlanmış (2) ve güncellenip geliştirilerek 2020 yılından sonra yeni tanı ve tedavi kılavuzları düzenlenmiştir (3). Geçmiş yıllarda EoE tanısında proton pompası inhibitörü (PPI) ile tedaviye rağmen, özofageal eozinofilinin sebat etmesi bir tanı kriteri olarak değerlendirilmekte iken, son 10 yılda yapılan çalışmalar bu bilginin tanı kriteri olmaktan çıkartılmasını sağlamıştır. EoE tanısı almış hastalarda, yüksek doz PPI tedavisinin özofagus eozinofilisinde iyileşme sağladığı ancak bu durumun GÖRH ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bu has-

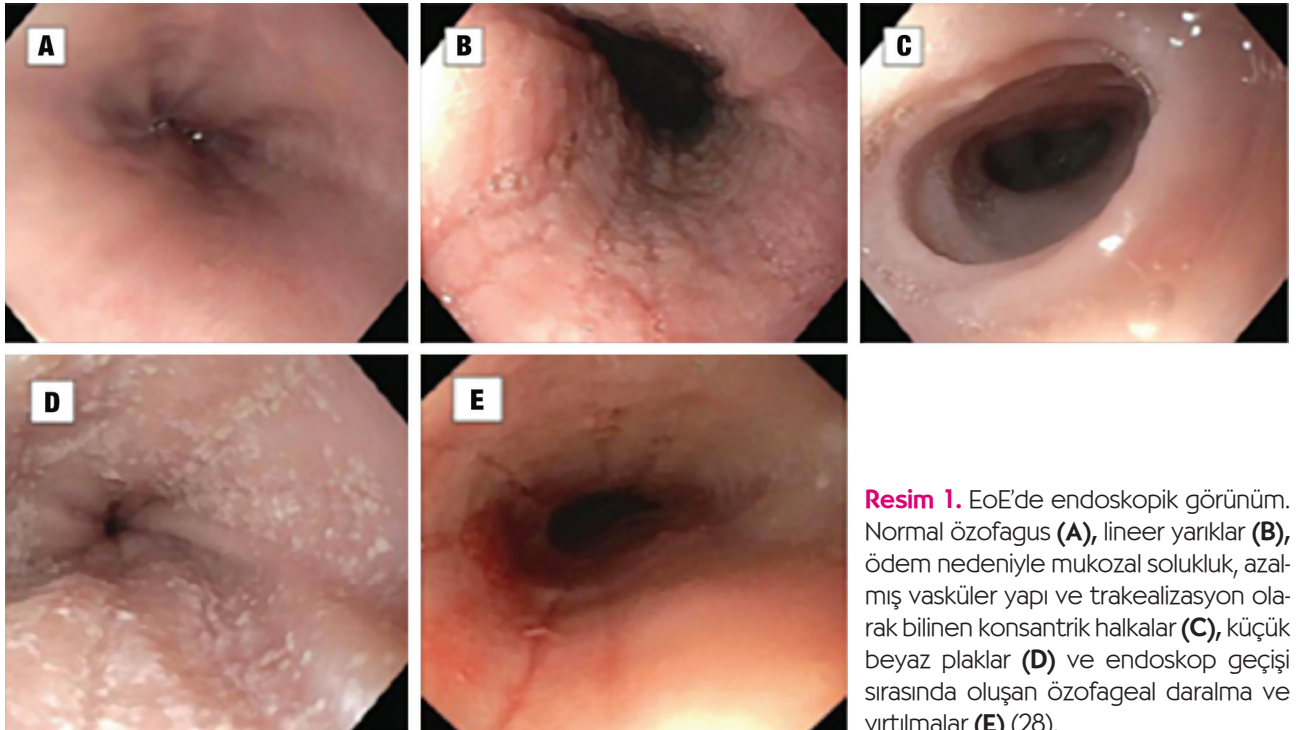
talar, semptomatik ve histolojik olarak PPI tedavisine yanıt veren özofagus eozinofilisi gösterdiklerinden, “proton pompa inhibitörlerine duyarlı özofageal eozinofili (PPI-REE)” olarak tanımlanmıştır. Bu yeni tanım, EoE’nin bir alt tipi olarak kabul edilmektedir (4). EoE, erkeklerde kadınlara kıyasla 3 kat daha yaygın görülmektedir (5). EoE’nin patogenezinde, T-helper 2 (Th2) hücre yanıtı ön plandadır. Th2 hücrelerinin salgıladığı sitokinler eozinofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu artırarak özofagus mukozasında eozinofilik inflamasyona yol açar (6). Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlıkların yanı sıra özellikle gıda alerjenleri gibi çevresel tetikleyiciler önemli rol oynar. Çocuklarda ve gençlerde, belirli gıdalar (örneğin süt, yumurta, buğday, fındık) EoE’nin tetikleyicileri olarak sıklıkla tanımlanmaktadır (7).

Eozinofilik özofajitte semptomlar, eozinofillerin salgıladığı biyolojik aktif maddelerin neden olduğu dismotilite ile ilişkilidir ve endoskopik-histolojik bulgularla doğrudan korele değildir. Klinik tablo yaşa göre farklılık gösterir; çocuklarda gelişme geriliği, bulantı-kusma, pirozis ve beslenme reddi yaygınken, erişkinlerde disfaji, gıda takılması, pirozis ve göğüs ağrısı daha sık görülür. Bu farklılık, çocuklarda inflamatuvar fazın baskın olmasına, erişkinlerde ise hastalığın fibrostenotik faza ilerlemesine bağlanmaktadır. Bazı çalışmalar, EoE

hastalarında alerjik rinit, astım, atopik dermatit ve immünoglobulin E (IgE) aracılı besin alerjisinin yüksek oranda görüldüğünü göstermektedir (8). Bu yüzden, erişkinlerde disfaji ve atopik hastalıkların varlığı, EoE şüphesini güçlendirir. EoE’li hastalarda periferik kanda hafif eozinofili ve total IgE seviyelerinde belirgin olmayan bir artış görülebilir (9). Ancak, kan analizlerinin tanısal değeri sınırlıdır.

EoE tanısında başlıca testler; endoskopik, histopatolojik ve radyolojik incelemeler, mukozal impedans, fonksiyonel lümen görüntüleme (endoFLIP) ve minimal invaziv özofageal örneklem tekniklerini içermektedir.

Eozinofilik özofajit tanısında endoskopik bulgular, hastalığın varlığını ve şiddetini değerlendirmede kritik bir rol oynar. EoE’de özofagus mukozasında belirgin ödem ve kalınlaşma gözlenebilir, bu durum özofagus duvarının normalden daha kalın ve sert görünmesine neden olabilir. İnflamasyon sonucu mukozada beyaz eksüdatlar veya plaklar oluşabilir ve uzunlamasına fissürler (yarıklar) gelişebilir (Resim 1). Mukozada Schatzki halkası gibi soliter halkalar veya polip benzeri yapılar ortaya çıkabilirken, hastalık şiddetlendikçe özofagusun belirli bölgelerinde darlıklar gelişebilir ve bu da disfajiye neden olabilir (10). Histopatolojik tanı için özofagus mukozasında



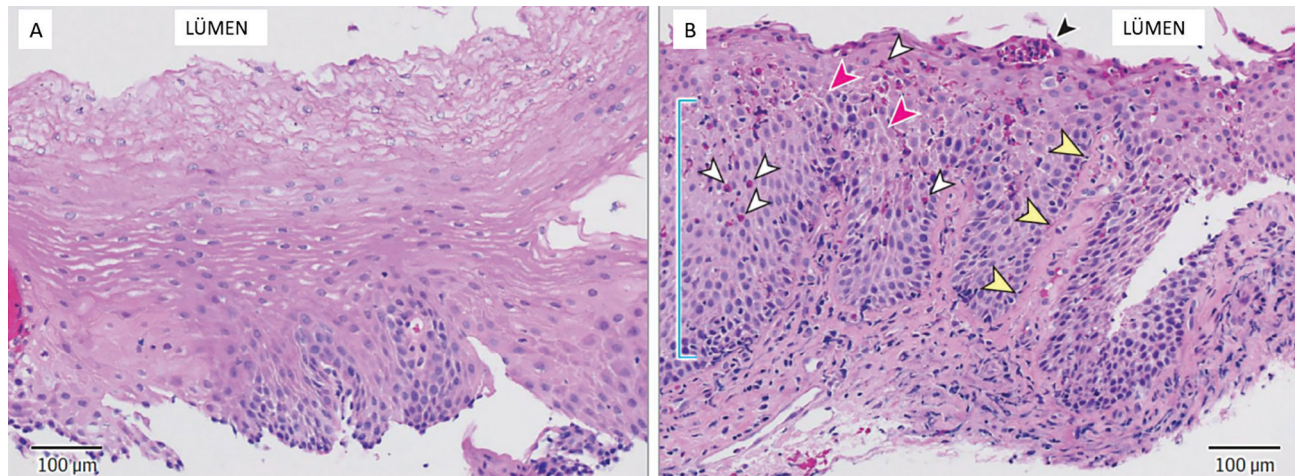
Resim 1. EoE’de endoskopik görünüm. Normal özofagus (A), lineer yarıklar (B), ödem nedeniyle mukozal solukluk, azalmış vasküler yapı ve trakealizasyon olarak bilinen konsantrik halkalar (C), küçük beyaz plaklar (D) ve endoskop geçişi sırasında oluşan özofageal daralma ve yırtılmalar (E) (28).

bir büyük büyütme alanında ≥ 15 eozinofil saptanması gereklidir ve bu kriter %100 duyarlılık, %96 özgüllüğe sahiptir (11). Eozinofilik infiltrasyon homojen dağılmadığından, tanı doğruluğunu artırmak için birden fazla biyopsi alınması önemlidir. Tek biyopsi ile tanı oranı %55 iken, beş biyopsi ile bu oran %100'e ulaşmaktadır (11). EoE'de histopatolojik bulgular majör ve minör kriterler olarak sınıflandırılır. Majör bulgular, intraepitelyal eozinofil birikimi, mikroapseler, yüzey katmanlaşması ve eozinofil degranülasyonunu içerirken; minör bulgular arasında bazal hücre hiperplazisi, lamina propria fibrozisi, intraepitelyal lenfosit ve mast hücre artışı yer alır (12) (Resim 2). Mukozal impedans (MI), epitel bariyer bütünlüğünü ölçerek GÖRH ve EoE ayırımında kullanılan bir testtir (13). GÖRH'de MI distal özofagusta düşükken proksimalde normaldir, EoE'de ise tüm özofagus boyunca düşüktür (14). Ancak bu test henüz yaygın kullanıma girmemiştir. EndoFLIP, EoE ve diğer özofagus hastalıklarının değerlendirilmesinde önemli bir araçtır. İmpedans planimetrisi ise özofagusun lümenal özelliklerini gerçek zamanlı olarak değerlendirir ve EoE'nin tanı ve yönetiminde potansiyel bir rol oynar (15). EoE, fibrostenozan bir hastalık olup, inflamasyon tedavi edile bile birçok hasta semptomatik kalabilir. Özofagustaki stenozların histamin aracılı asetilkolin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir ve bu stenozlar endoskopide gözden kaçabilir. Baryumlu özofagografi, özellikle lümen çapı ≤ 13 mm olan hastalarda stenoz tespitinde endoskopiden daha duyarlıdır (16).

EoE tanısı koyarken mutlaka GÖRH, enfeksiyöz özofajit, ilaç kaynaklı özofajit, eozinofilik gastroenterit, otoimmün hastalıklar, hipereozinofilik sendrom (HES) ve kostik madde-radyasyon hasarı gibi durumların dışlanması gerekmektedir. Özellikle GÖRH ve PPI-REE ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu klinik durumların ayırıcı özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. GÖRH, PPI tedavisine yanıt ile ayırt edilirken, enfeksiyonlar spesifik testlerle doğrulanabilir. İlaçlar, otoimmün hastalıklar ve HES ise klinik öykü ve laboratuvar bulgularıyla ayırt edilebilir.

EoE, çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. En yaygın komplikasyon yutma güçlüğüdür; inflamasyon ve daralma nedeniyle yiyecek tıkanmaları oluşabilir. Uzun süreli inflamasyon özofagus striktürüne neden olabilir. GÖRH ile birlikte görülebilir, mukozal hasarı artırabilir. Beslenme yetersizliği özellikle çocuklarda büyüme geriliğine yol açabilir. Psikolojik stres ve anksiyete gelişebilir. Ayrıca eozinofilik gastroenterit gibi diğer eozinofilik hastalıklarla birlikte görülebilir. Uzun vadeli takip gereklidir (7).

EoE tedavisinin temel hedefleri klinik ve histolojik düzelme sağlamak, fibrozisi geriletmek ve hastalık progresyonunu önlemektir. Tedavi yaklaşımları ilaçla tedavi, eliminasyon diyetleri ve endoskopik girişimleri içerir. EoE ilaçla tedavisinde ilk seçenek PPI'dir (17). Meta-analizler, PPI tedavisinin klinik ve histolojik düzelme sağladığını ancak tüm hastalarda etkili



Resim 2. EoE'de histolojik görünüm. Hematoksilin-eozin boyaması ile incelendiğinde, normal özofagus mukozası (A) belirgin olmayan bazal tabaka, lümeneye doğru skuamöz farklılaşma ve inflamasyonun yokluğu ile karakterizedir. EoE'li hastalarda (B) ise uzamış papillalar (sarı ok uçları), bazal hücre hiperplazisi (mavi çizgi), infiltrasyon yapan eozinofiller (beyaz ok uçları), eozinofilik mikroapseler (siyah ok ucu) ve epitel spongiozisi (pembe ok uçları) gözlemlenir (28).

Tablo 1. Eozinofilik özofajit, gastroözofageal reflü hastalığı ve proton pompası inhibitörüne duyarlı eozinofilik özofajitin karşılaştırmalı tablosu

Özellikler	GÖRH	PPI'ya Duyarlı Özofageal Eozinofili	Eozinofilik Özofajit
İlk başvuru yaşı	> 40 yaş	Çocuklar/genç yetişkinler	Çocuklar/genç yetişkinler
Cinsiyet	Cinsiyet farkı yok	Çoğunlukla erkekler	Çoğunlukla erkekler
Yaygın semptomlar	Mide yanması, regürjitasyon	Disfaji	Disfaji
Katı gıda takılması	Nadir	Yaygın	Yaygın
Normal endoskopi görülen hasta oranı	%70-80	< %10	< %10
Yaygın endoskopik bulgular	Erozyonlar, ülserler, darlıklar	Halkalar, oluklar, beyaz plaklar	Halkalar, oluklar, beyaz plaklar
Eozinofilik infiltrasyon	Genellikle < 10 eoz/HPF	> 15 eoz/HPF	> 15 eoz/HPF
Etiyoloji	Gastrik içeriğin reflüsü	Bilinmiyor	Alerjenler
Proinflamatuvar yanıt türü	Th1	Th2	Th2
Sitokinler	IL-8, MCP-1, RANTES	Eotaksin-3, IL-5, IL-13	Eotaksin-3, IL-5, IL-13
Birincil tedavi	PPI, fundoplikasyon	PPI tedavisi (H2 inhibitörlerinin etkisi bilinmiyor)	Topikal kortikosteroidler/eliminasyon diyeti

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı; PPI: Proton pompası inhibitörü; HPF: High power field (Yüksek Güçlü Mikroskop Görüntüsü).

olmadığını göstermiştir (18). EoE'li hastalar için 8 haftalık bir PPI tedavisi önerilir. Çoğu hasta günde 1 kez tam doz PPI ile tedaviye başlar, semptomlar 4 hafta içinde düzelmezse doz günde 2'ye çıkarılır. Alternatif olarak, tedaviye doğrudan günde 2 doz PPI ile başlanabilir. 8 hafta sonunda semptomatik, endoskopik ve histolojik iyileşme değerlendirilir (19). PPI'ye yanıt veren hastalarda, semptomları kontrol eden en düşük dozda PPI tedavisine devam edilir. PPI'ye yanıt vermeyen veya agresif seyirli hastalarda topikal kortikosteroidler kullanılabilir (18). Aktif EoE'li 583 yetişkin ve pediatrik hastada topikal glukokortikoidleri plasebo ile karşılaştıran 6 çalışmanın meta-analizinde topikal glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların 2 ila 12 haftalık tedaviden sonra semptomatik iyileşme gösterme olasılığı daha yüksek bulunmuştur [risk oranı (RR) 1.74, %95 GA 1.08-2.80] (20). Benzer şekilde, aktif EoE'li 978 hastayı içeren 12 çalışmanın meta-analizinde, topikal glukokortikoidlerle tedavi edilen hastaların histolojik iyileşme gösterme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (RR 11.94, %95 GA 6.56-21.75). Topikal glukokortikoidlerden budesonid ve flutikazon propiyonat, mukozal eozinofili ve striktür gelişimini azaltmada etkili bulunmuştur (21). Bu iki topikal glukokortikoid ile ilgili iki çalışmanın birincisinde 48 hafta boyunca günde iki kez 0.5 mg veya 1 mg budesonid ağızda dağılan tablet ile tedavi edilmiş ve ikincisinde 50 hafta boyunca günde iki kez 0.25 mg budesonid ile tedavi edilmiş ve sürdürülebilir klinik remisyon oranları plaseboya kıyasla daha yük-

sek bulunmuştur (22). Dupilumab (IL-4 ve IL-13 inhibitörü), 2023 yılında EoE tedavisi için onaylanmış olup, histolojik ve semptomatik düzelme sağlamıştır (23). Mepolizumab, benralizumab ve omalizumab gibi diğer biyolojik ajanlar istenen başarıyı gösterememiştir (24). Sistemik kortikosteroidler ve diğer immünomodülatör ajanlar tutarsız sonuçlar vermiştir.

EoE diyet tedavisinde elementel diyet, ampirik eliminasyon diyeti ve alerji testine dayalı eliminasyon diyeti olmak üzere üç farklı diyet yaklaşımı bulunmaktadır. Elementel diyet, amino asit bazlı sıvı besinlerden oluşur ve tedaviye dirençli hastalar için önerilse de düşük hasta uyumu nedeniyle yaygın kullanılmaz. Ampirik eliminasyon diyeti, inek sütü, buğday, soya, yumurta, kuruyemişler ve deniz ürünleri gibi atopik reaksiyonlara neden olabilen besinleri diyetten çıkararak yüksek etkinlik gösterir, ancak uzun süreli kısıtlamalar yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, diyetisyen kontrolü önerilmektedir (25). Alerji testine dayalı eliminasyon diyeti, düşük histolojik remisyon oranı (%45.5) nedeniyle önerilmektedir (26).

EoE geç komplikasyonlarının tedavisi açısından özofagus çapı <17 mm olan hastalarda dilatasyon önerilmektedir. Buji, balon ve bougie cap (buji cap) yöntemleriyle uygulanabilen dilatasyon, obstrüktif semptomları hafifletirken inflamasyonu tedavi etmez, bu nedenle antiinflamatuvar tedavilerle birlikte kullanılmalıdır. Bu yöntemlerin en sık yan etkisi göğüs ağrı-

şı olup, perforasyon riski $< \%1$ 'dir. Çalışmalar, farmakolojik veya diyet tedavisi gören hastalarda 2 yıl içinde dilatasyon ihtiyacının %65 azaldığını göstermektedir (24).

EOE tedavi yanıtı; tam normalleşme, tedaviye yanıtı ve yanıt-sız olarak sınıflandırılmaktadır (27). Semptomlar her zaman endoskopik ve histolojik bulgularla uyumlu olmayabilir. Tedavi sonrası 8-12 hafta içinde hastalar hem klinik semptomların hem de özofagus iyileşmesinin değerlendirilmesi amacıyla endoskopi ve biyopsilerle yeniden incelenmelidir. Özofagus fibrozisini daha az invaziv yöntemlerle değerlendirme çalışmaları (Cytosponge, EndoFLIP) devam etmekte olup, klinik kullanımları henüz netlik kazanmamıştır. Remisyon sağlandıktan sonra düzenli klinik ve endoskopik takip önerilmektedir, ancak ideal takip süresi konusunda kesin bir rehber bulunmamaktadır (24,26).

İLAÇ ÖZOFAJİTİ

İlaçlar, doğrudan özofageal mukozaya zarar vererek ve sistemik etkiler yoluyla özofageal anormalliklere neden olabilir. Bu sistemik etkiler arasında gastroözofageal reflünün tetiklenmesi ve ilaç kaynaklı enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi bulunmaktadır. İlaç kaynaklı özofajitlerin çoğu tespit edilmez veya bildirilmez; genel olarak yalnızca ciddi vakalar tıbbi yardım alır, bu da insidansın doğru belirlenmesini zorlaştırır (29). İlaç özofajiti en çok orta özofagusta meydana gelir (30). İlaç özofajiti, ilacın özofageal mukozayla uzun süre temas etmesi ve özofageal geçişin gecikmesi sonucu gelişir. Yutulmuş ilacın boyutu ilaç özofajiti gelişimi açısından çok önemlidir. Büyük ilaçların yetersiz sıvı alımıyla veya sırtüstü pozisyonda yutulması, özofagusta takılma olasılığını artırır (31). Özofageal motilite bozukluğu, darlık veya genişlemiş sol atriyum gibi anatomik değişiklikler de ilaç özofajiti gelişme olasılığını artırabilir. Bu durum özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülmektedir.

İlaç özofajitine 100'den fazla ilaç neden olabilir (29). En yaygın suçlular arasında antibiyotikler (doksisisiklin, tetrasiklinler, klaritromisin, klindamisin, ampicilin ve rifampin vs.), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve bifosfonatlar yer alır. Antibiyotiklerden özellikle tetrasiklinler, vakaların %50'sinden sorumludur (32). NSAİİ'ler vakaların %10'undan azını oluşturmalarına rağmen hemorajik komplikasyon riski yüksektir (29). Bifosfonat ilaçlardan alendronatın kullanımının ilk yıllarında ciddi özofajit ve darlık vakaları bildirilmiş, bu

nedenle ilacın bol su ile alınması ve dik pozisyonda yutulması önerilmiştir (33) (Tablo 2).

Tablo 2. İlaç özofajiti tanısı alan hastalarda sorumlu ilaçlar (30).

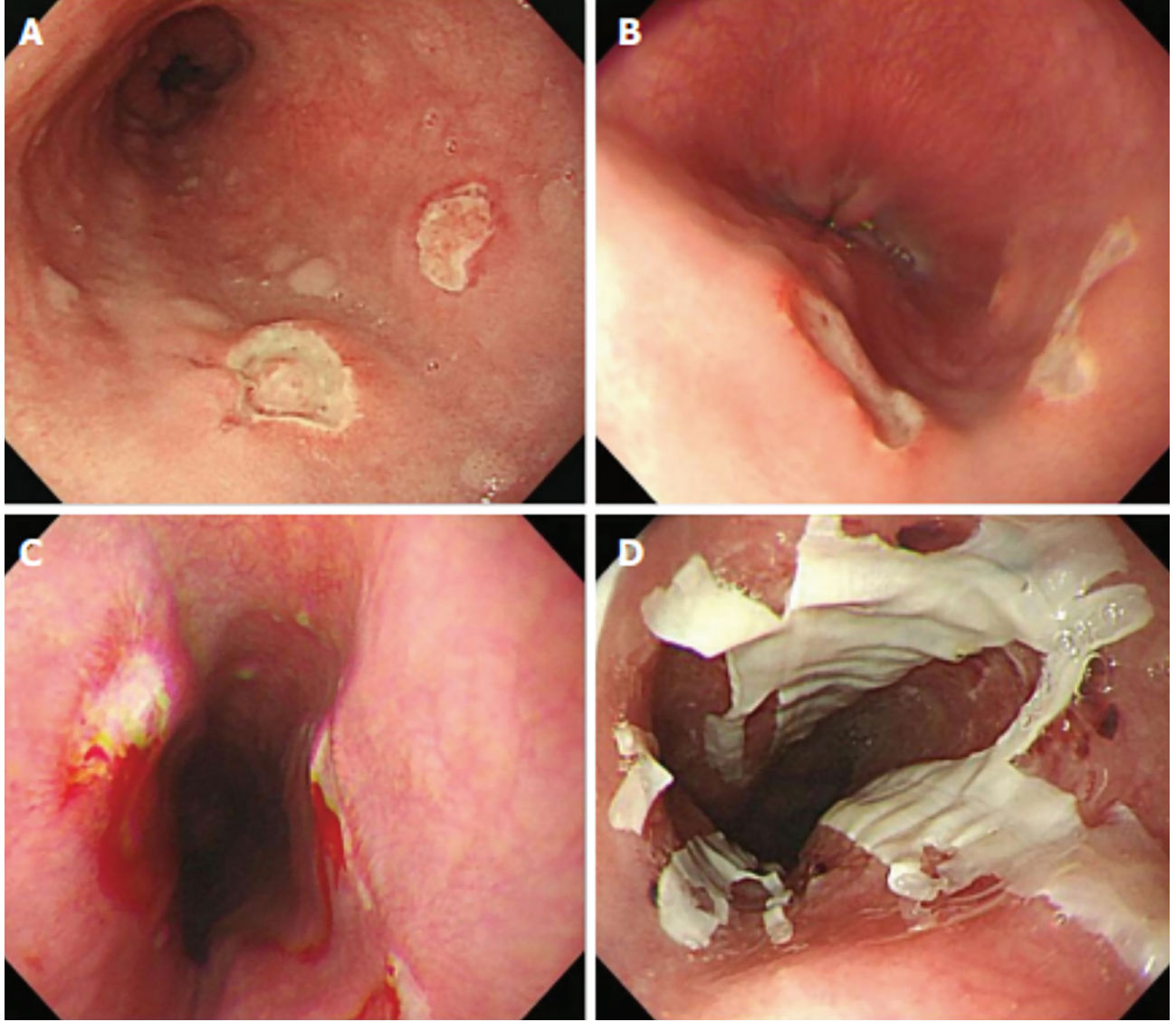
İlaç	n (%)
Antibiyotikler	28 (35.9)
NSAİİ	27 (34.6)
Antihipertansif	9 (11.5)
Asetaminofen	7 (9.0)
Oral hipoglisemik	4 (5.1)
Bifosfonat	4 (5.1)
Askorbik asit	2 (2.6)
Varfarin	2 (2.6)
Diğer ilaçlar*	4 (5.1)

* tiopramide, pinaverium bromür, mosaprid, esomeprazol

İlaç özofajitinin en sık görülen belirtileri retrosternal ağrı ve odinofajidir. Şiddetli vakalarda hastalar tükürük yutmakta zorlanabilir. Belirtiler genellikle ilacın alınmasından sonraki üç gün içinde, bazen ise birkaç saat içinde ortaya çıkabilir (34).

İlaç özofajiti tanısı, retrosternal ağrı, odinofaji veya disfaji şikayetleri olan ve bilinen riskli ilaçları kullanan hastalarda öyküye dayanarak konulabilir, özellikle yatmadan önce susuz ilaç yutma öyküsü tanıyı destekler. Şiddetli veya atipik semptomlar (hematemez, karın ağrısı, kilo kaybı) ya da ilacın kesilmesine rağmen bir hafta süren semptomlar varlığında üst endoskopi önerilir. Endoskopide orta özofagusta izole ülserler veya öpüşme ülserleri görülse de bulgular spesifik değildir (Resim 3). Histopatolojik olarak, eozinofilik mikropapseller, intraepitelyal püstüller ve genişlemiş hücreler arası boşluklar ile reflü özofajitinden ayırt edilebilir; inflamatuvar infiltrasyon T hücreleri tarafından domine edilir ve ardından ortama eozinofiller gelir.

İlaç özofajiti tedavisinde ilk adım suçlu ilacın kesilmesidir; çoğu vaka 7-10 gün içinde iyileşirken, semptomlar bir haftadan uzun sürerse üst endoskopi önerilir. Gastroözofageal reflünün hasarı artırmasını önlemek için semptomlar geçene kadar proton pompası inhibitörleri kullanılabilir. Şiddetli odinofajisi olan ve beslenemeyen hastalarda ise kısa süreli parenteral hidrasyon veya beslenme desteği gerekebilir. Tekrarın önlenmesi açısından ilaç özofajiti sonrası yatkınlığı olmayan hastalar ilaca devam edebilirken, riskli hastalarda sıvı form tercih edilmelidir.



Resim 3. İlaç özofajitinin endoskopik bulguları. (A)'da özofagusun orta üçlüsünde tipik "kissing" ülserleri; (B)'de başka bir tipik "kissing" ülseri; (C)'de kendiliğinden kanayan "kissing" ülserleri; (D)'de ilaç materyali ile kaplanma (30).

ENFEKSİYÖZ ÖZOFAJİT

Kandida Özofajiti

Kandida enfeksiyonları, mukoza zarlarını (örneğin, orofarınjit, özofajit ve vulvovajinit) tutabilen, fokal veya sistemik olarak invaziv olabilen mantar enfeksiyonudur. Özofageal kandidiyazisin etken organizması neredeyse her zaman *Candida albicans*'tır ama diğer türler (*Candida glabrata* veya *Candida krusei*) ara sıra tanımlanabilmektedir. Kandidal özofajit, genellikle ileri immünsüpresyonu olan, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV-Human Immunodeficiency Virus) hasta-

larında ($CD4 < 100$ hücre/ μ l) yaygındır. Ayrıca hematolojik malignitesi bulunanlar, hematopoiyetik hücre nakli alıcıları, solid organ kanseri olanlar ve sitotoksik kemoterapi alan hastalar risk altındadır. Daha nadir olarak inhale kortikosteroid kullananlarda da görülebilir (35).

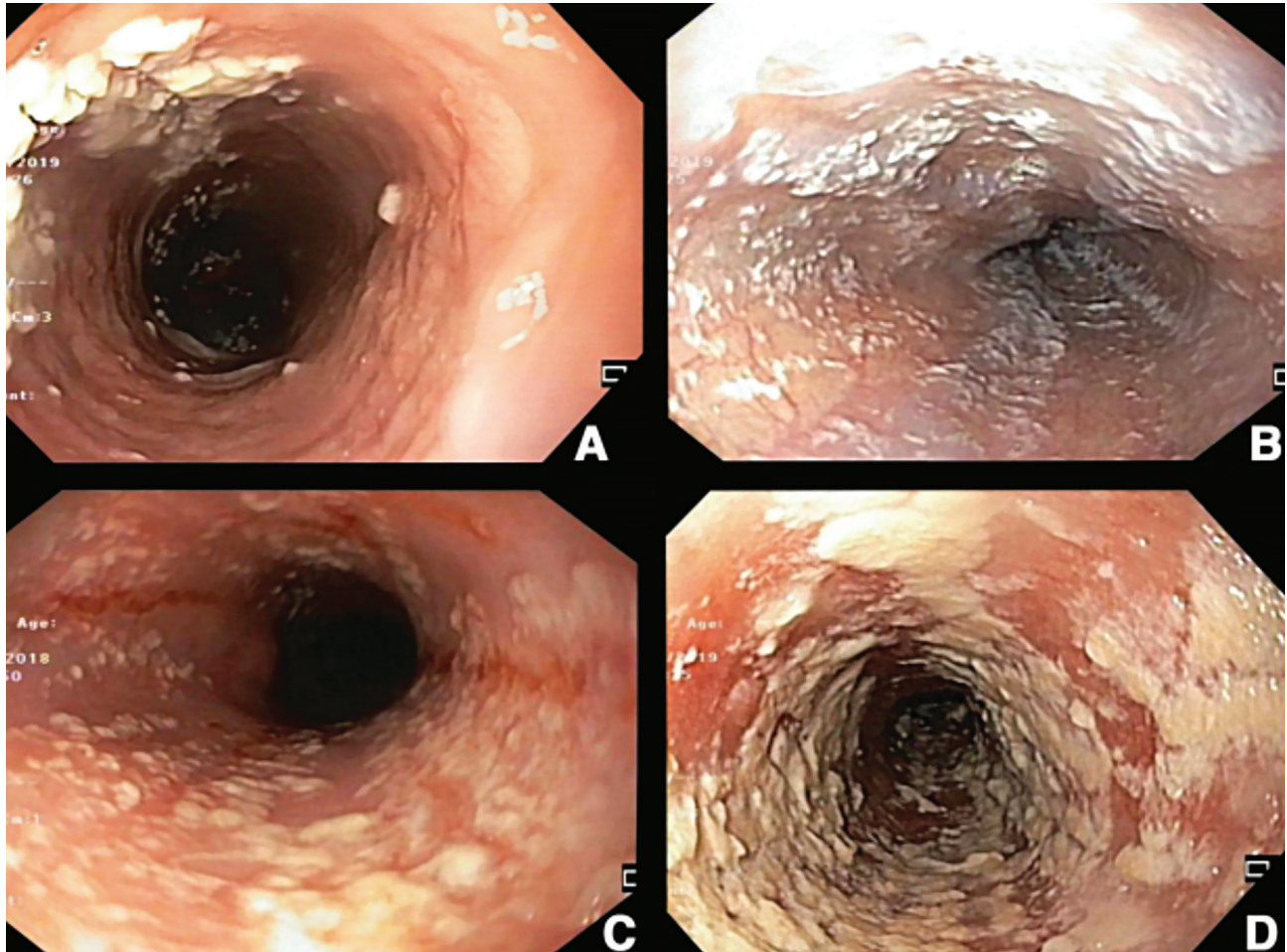
Özofageal kandidiyazisin temel belirtisi odinofaji veya yutma güçlüğüdür. Kesin tanısı genellikle endoskopi ile konur. Makroskopik olarak, endoskopide temizlenemeyen beyaz

plaklar veya kremamsı lezyonlar tespit edilir (Resim 4). Histolojik inceleme özofagus mukozasında hifler ve pseudohif varlığı ile karakterizedir.

Kandida özofajiti olan semptomatik hastalar antifungal tedavi gerektirir. Ancak, bazı hastalarda belirti olmayabilir ve Candida, başka bir işlem sırasında alınan özofageal fırçalama örneklerinde saptanabilir. Bu durumda, kolonizasyon ile aktif hastalığı ayırt etmek için vaka bazında değerlendirme yapılmalıdır.

Kandida özofajiti hastaları sistemik antifungal tedavi gerektirir (37). Genel tedavi süresi 14 ila 21 gündür (38). İlk tercih, etkinliği ve düşük toksisite riski nedeniyle, flukonazoldür (ilk gün 400 mg, ardından günlük 200-400 mg). Oral tedavi alamayan ağır hastalar için intravenöz antifungaller gerekebilir (38). Flukonazol ile tedavi edilen bazı özofageal kandidiyazis vakaları, non-albicans Candida türleri veya flukonazol direnci nedeniyle yanıtı kalabilir (39). HIV hastalarında, ileri immü-

nosupresyon ve uzun süreli azol maruziyeti direnç gelişiminde rol oynar (39). Flukonazol tedavisine 5-7 gün yanıt alınmazsa, endoskopi ve kültür ile duyarlılık testleri yapılmalıdır. *C. albicans* kaynaklı dirençli vakalarda, öncelikle flukonazol dozu 800 mg/güne kadar artırılır, semptomlar devam ederse alternatif antifungaller başlanır. Oral tedavi alabilen hastalar için vorikonazol, posakonazol, itraconazol veya isavukonazol önerilir (40). Flukonazol direnci, genellikle diğer azollere de direnç anlamına gelebileceğinden, kültüre göre tedavi düzenlenmeli ve tedavi 28 gün sürmelidir. İleri hastalık veya oral tedavi alamayan hastalarda, ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin) önerilir. Amfoterisin B ciddi yan etkileri nedeniyle ilk seçenek değildir (41,42). Mikafungin yüksek dozda (150 mg/gün) kullanıldığında, flukonazol ile benzer başarı sağlamıştır (%85-89) (41). Ayrıca, kaspofungin, flukonazole dirençli özofageal kandidiyazis vakalarında etkili bulunmuştur (43).



Resim 4. A-D'de Candida özofajiti üst endoskopik bulgularına ait örnekler; özofagusta beyaz renkli, yıkamakla geçmeyen, eksudatif plaklar ile karakterize atılmış pamuk manzarası görülmektedir (36).

Gebelikte özofageal kandidiyazis tedavisinde, ilk trimesterde amfoterisin B tercih edilir, lipid formülasyonları toksisiteyi azaltabilir (44). Oral azoller teratojeniktir ve ilk trimesterde kullanılmamalıdır. Daha sonraki dönemlerde, tedavi risk-fayda değerlendirmesine göre belirlenmelidir. Ekinokandinlerin gebelikte güvenliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

VİRAL ÖZOFAJİT

Herpes Simpleks Virüsü Özofajiti

Özofagusun *Herpes simpleks* virüsü (HSV) enfeksiyonu genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde görülse de, nadiren bağışıklık sistemi sağlam olan kişilerde de ortaya çıkabilir. Vakaların çoğu HSV tip 1 ile ilişkiliyken, zaman zaman HSV-2'ye bağlı enfeksiyonlar da bildirilmiştir (45). HSV özofajiti sıklıkla solid organ ve kemik iliği nakli alıcılarında görülür (46,47).

HSV özofajiti olan hastalar genellikle odinofaji ve disfaji ile başvurur. Ateş ve retrosternal göğüs ağrısı da yaygındır (45). HSV özofajiti olan hastalarda herpes labialis, glosit veya orofaringeal ülserler eşlik edebilir (48).

HSV özofajiti tanısı genellikle endoskopik bulgular ve histopatolojik inceleme ile doğrulanır. Lezyonlar, genellikle distal özofagusta küçük ülserler şeklinde olup, volkan benzeri görünümleriyle sitomegalovirüs (CMV) ülserlerinden ayrılır (49). Tanı için biyopsi örnekleri ülser kenarından alınmalı ve histolojik incelemede çok çekirdekli dev hücreler ile Cowdry tip A-B inklüzyon cisimcikleri araştırılmalıdır. HSV DNA tespiti için polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testi tanıda kullanılabilir bir yöntemdir ve bu testin, dokudaki virüs miktarını (viral yükü) ölçerek daha doğru tanı koyma potansiyeli araştırılmaktadır.

HSV özofajitinin tedavi yönetimi, hastanın bağışıklık durumuna bağlıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tedavi daha uzun süreli olmalı ve genellikle oral asiklovir (400 mg, günde 5 kez, 14-21 gün) tercih edilmelidir. Alternatif olarak, famsiklovir (500 mg, günde 2 kez) veya valasiklovir (1 g, günde 2 kez) kullanılabilir, ancak HSV özofajitinde bu ilaçlarla ilgili deneyim sınırlıdır. İmmünokompetan hastalarda ise çoğu vaka 1-2 hafta içinde kendiliğinden iyileşir, ancak kısa süreli oral asiklovir tedavisi (7-10 gün, 200 mg günde 5 kez veya 400 mg günde 3 kez) semptomların daha hızlı düzelmesini sağlayabilir. Şiddetli odinofaji veya disfajisi olan hastalarda intravenöz tedavi, ağrı yönetimi ve beslenme desteği gerekebilir.

Bu durumda, IV asiklovir (5 mg/kg, 8 saatte bir, 7-14 gün) uygulanabilir ve hastalar hızla iyileştiklerinde oral tedaviye geçilebilir. Ağrı kontrolü için viskoz lidokain kullanılabilir, ancak etkisi sınırlıdır (50). Asiklovir dirençli HSV enfeksiyonları özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür (51). Bu durumda, foskarnet gibi doğrudan DNA polimeraz üzerinde etkili antiviral ajanlar kullanılabilir, ancak ciddi toksisite riski taşır (52). Dirençli vakalar için pritelivir gibi yeni ilaçlar araştırılmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda HSV özofajiti riski, birincil (organ nakilli hastalarda nakil sonrası valgansiklovir/asiklovir) veya ikincil (tekrar riski yüksek hastalarda asiklovir/valasiklovir) profilaksi ile azaltılabilir. İkincil profilaksi aylarca sürebilir ancak süresiz uygulanmaz.

Sitomegalovirüs Özofajiti

Sitomegalovirüs (CMV) özofajiti, immün yetmezliği olan bireylerde [Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS), organ nakli, kemoterapi] sık görülse de kritik hastalık ve ağır alkolizm gibi spesifik risk faktörleri olan immünokompetan kişilerde de ortaya çıkabilir. CMV özofajiti genellikle odinofaji, disfaji ve epigastrik ağrı ile ortaya çıkar; bazı hastalarda bulantı, kusma ve kilo kaybı da görülebilir. Endoskopide distal özofagusta doğrusal ülserler görülür, söz konusu görünüm bazen HSV özofajiti ile karışabilir (53). Endoskopik bulgular tanıda sınırlıdır; kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir (54). CMV özofajiti, histolojik olarak büyük intranükleer inklüzyon cisimcikleri ve inflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. HSV özofajitinin aksine, CMV nadiren skuamöz epitel enfekte eder; buna karşın, endotel hücreleri ve glandüler epitel CMV enfeksiyonuna özellikle duyarlıdır. Bu nedenle, CMV özofajitinden şüphelenildiğinde tercihen ülser tabanından biyopsi alınmalıdır. Bu özellikler, HSV özofajitinden ayırıcı yardımcı olur ve gansiklovir/valgansiklovir tedavisine yönlendirir (55). CMV özofajiti yönetimi bireysel klinik duruma göre uyarlanmalıdır. İmmün yetmezlikli hastalarda antiviral tedavi, ülserasyon ve darlık gibi komplikasyonları önlemek için kritiktir (56). Tedavi sonrası fibrotik darlıklar gelişebilir ve tekrarlayan özofageal dilatasyon gerektirebilir. Erken tanı ve müdahale prognozu iyileştirir. Ancak kanama ve darlık gibi komplikasyonlar görülebilir (53). AIDS'li hastalarda indüksiyon tedavisinde tercih edilen ajan intravenöz gansiklovirdir. Gansiklovir, her 12 saatte bir 5 mg/kg dozda uygulanır. Alternatif olarak foskarnet kullanılabilir, ancak foskarnet, böbrek toksisitesi ve uygulama zorluğu nedeniyle

genellikle ikinci tercih olarak düşünülür. Oral tedaviye geçiş yapılacaksa, valgansiklovir günde iki kez 900 mg olarak kullanılabilir. Bu ilaç gansiklovirin valin esteridir ve oral yoldan yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Oral tedavi, özellikle hafif hastalığı olan veya intravenöz tedaviden sonra klinik olarak iyileşme gösteren hastalarda tercih edilir. Tedavi süresi genellikle üç ila altı hafta arasında değişir ve bu süre hastanın klinik yanıtına göre belirlenir.

MİKROBAKTERİ ÖZOFAJİTİ

Mikobakteriyel özofajit, özellikle *Mycobacterium tuberculosis* kaynaklı olarak nadir görülen ancak klinik açıdan önemli bir akciğer dışı tüberkülozu türüdür. Özofagus tüberkülozu, primer ve sekonder formlar olarak sınıflandırılabilir. Son derece nadir görülen primer özofagus tüberkülozu, vücutta başka bir tüberküloz enfeksiyon odağı bulunmaksızın gelişirken, ikincil özofagus tüberkülozu genellikle mediastinal veya hiler lenfadenopatiden yayılım sonucu ortaya çıkar (57). Klinik spektrumu geniş olup disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı gibi lokal semptomların yanı sıra öksürük, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik belirtilerle de kendini gösterebilir. Disfaji, özofagus tüberkülozunun en yaygın semptomlarından biridir ve genellikle özofagus duvarını tutan lezyonlar veya mediastinal lenf düğümlerinin dışarıdan baskı yapması sonucu gelişen mekanik tıkanıklık nedeniyle ortaya çıkar (58). Lezyonlar anatomik olarak genellikle özofagusun üst ve orta bölümlerinde yerleşir ve ülser oluşumuna neden olabilir. Ciddi vakalarda bu lezyonlar kanama gibi lokal komplikasyonlara yol açabilir (58). Mikobakteriyel özofajit özofagus kanseri ile karışabilir, tanıda görüntüleme çalışmaları ve endoskopik yöntemler ve biyopsi kullanılır (59). Bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, lokalize duvar kalınlaşmasını gösterebilirken; endoskopik ultrasonografi (EUS), özofagus tüberkülozunu tümörler gibi diğer özofageal patolojilerden ayırt etmek için önemli bir tanısal yöntemdir (60). EUS ile yapılan biyopsi, kazeifikasyon granülomlarının veya asit-resistan basillerin (ARB) varlığını doğrulayarak kesin tanıya ulaşılmasını sağlayabilir (60). Tedavi, öncelikle klinik ve radyolojik bulgular doğrultusunda hastalığın derecesine göre düzenlenen antitüberküloz tedaviyi içerir. Özofageal tutulumla sınırlı vakalar standart antitüberküloz rejimlerine olumlu yanıt verebilirken, yaygın hastalığı olan hastalar daha kapsamlı bir tedaviye ihtiyaç duyar (57).

BAKTERİYEL ÖZOFAJİT

Bakteriyel özofajit, viral ve fungal özofajite kıyasla daha nadir görülse de akut özofageal nekroz ve bakteriyemi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (61). Başlıca etkenler *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* olmakla birlikte özellikle immünsüpre bireylerde görülür.

Klinik belirtileri, GÖRH ve eozinofilik özofajit gibi diğer özofagus hastalıklarıyla benzerlik gösterdiğinden ayırıcı tanısı zordur. Hastalar sıklıkla disfaji ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla başvurur (62). Özellikle akut flegmonöz özofajit gibi ağır formlar, bağışıklık sisteminin zayıflaması, alkolizm, diyabet ve yaşlılık gibi risk faktörleriyle ilişkilidir (63). Özofageal yaralanma öyküsü, bakteriyel invazyon riskini artırarak enfeksiyonun oluşmasında ve şiddetlenmesinde rol oynar. Tedavi genellikle ampirik geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlar ve kültür sonuçlarına göre düzenlenir (62). Endoskopik girişimler bakteriyel kontaminasyon riskini artırabileceğinden, tanı ve tedavi sürecinde dikkatli olunmalıdır. Tedavi sonrası hastalar, darlık oluşumu ve kronik disfaji gibi komplikasyonlar açısından takip edilmelidir (62).

LENFOSİTİK ÖZOFAJİT

Lenfositik özofajit (LyE), özofageal epitelde belirgin eozinofilik veya nötrofilik infiltrasyon olmadan, peripapiller lenfosit infiltrasyonu ile karakterize edilen yeni tanımlanmış bir durumdur. Etiyolojisi tam olarak bilinmese de disfaji ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla ilişkili klinik bir varlık olarak kabul edilmektedir (64). LyE, eozinofilik özofajiti taklit eden klinik bulgularla ortaya çıkar ve ayırıcı tanı gerektirir. Çalışmalar, LyE'nin genellikle PPI tedavisine yanıt vermeyen disfaji ile kendini gösterdiğini ve bu özelliğiyle GÖRH'den ayrıldığını göstermektedir (65). LyE'de histolojik olarak intraepitelyal lenfositlerin yoğunluğu artmış, hücreler arası ödem ve nadiren süngerimsilik görülür. Bu da eozinofilik varyantlara kıyasla tanıyı zorlaştırabilir (65). LyE'nin, Crohn hastalığı gibi diğer durumlarla birlikte görülebileceği ve doğru tanı için kapsamlı histolojik değerlendirme gerektiği vurgulanmıştır.

CROHN ÖZOFAJİTİ

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü, nadiren de olsa özofagusu etkileyebilen kronik,

transmural inflamatuvar bir hastalıktır. Genellikle karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Crohn hastalığında özofageal tutulum oldukça nadir görülmekle birlikte yetişkinlerde yapılan bir çalışmada görülme sıklığı %1.8 olarak tespit edilmiştir. İzole özofageal tutulumla prezente olan Crohn hastalığı ise oldukça nadirdir (66). Özofagusu etkilediğinde darlık, tıkanıklık ve fistül gibi komplikasyonlara yol açabilir (67). Özofageal Crohn hastalığında karakteristik olarak fissürleşen ülserler, fibrozis, belirgin transmural lenfoplazmositer infiltrasyon ve nekrotizan olmayan granülomlar izlenir (68). Transmural inflamasyon ve fibrozis gibi birçok tipik özellik endoskopik biyopsiyle değerlendirilemez. Yüzeysel alanlardan alınan biyopsiler genellikle spesifik olmayan aktif özofajit bulguları ile birlikte belirgin lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon gösterir. Erişkinlerde intraepitelyal lenfosit artışı düşük özgülüğe sahip olup reflü özofajiti gibi diğer durumlarla da görülebilenken, pediatrik popülasyonda lenfositik özofajitin Crohn hastalığıyla daha güçlü ilişkili olduğu bildirilmiştir (69). Özofageal darlık ve fistül gelişme riski nedeniyle, özellikle GÖRH veya malignite dışlandığında, Crohn hastalığının ayırıcı tanıda düşünülmesi önemlidir (68). Özofageal Crohn hastalığında darlık gibi yapısal hasarlarda cerrahi veya endoskopik dilatasyon gerekebilir (70). Özofageal tutulum tedavisinde budesonid gibi oral kortikosteroidler etkili olabilir, ancak nadir görülmesi nedeniyle tedavi kılavuzları halen geliştirilmektedir (71).

GREFT-VERSUS-HOST ÖZOFAJİTİ

Graft-versus-host hastalığı (GVHD), allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrası gelişebilen donör T hücrelerinin özofageal epitelini hedef almasıyla ilişkili ciddi bir komplikasyondur (72). Özofageal GVHD, nakil sonrası yüksek morbiditede önemli rol oynar ve proaktif yönetim gerektirir (72). Özofageal GVHD'li hastalar, yutma güçlüğü, odinofaji ve kilo kaybı gibi ciddi semptomlar geliştirebilir (72). Tanı için ayırt edici bulgular arasında, likenoid arayüz inflamasyonu ile birlikte görülen nekrotik ve/veya apoptotik bazal skuamöz hücreler yer alır. Akut evrede intraepitelyal inflamasyon, erozyonlar, ülserler ve nadiren doku dökülmesine neden olan nekroz izlenebilir. Kronik graft-versus-host hastalığında ise inflamasyonun eşlik etmediği lamina propria fibrozisi tipiktir; ancak bu bulgunun endoskopik biyopsilerde saptanması zor veya imkânsız olabilir (73). Şiddetli vakalarda özofageal stenoz gelişebilir ve hasta yönetimini zorlaştırabilir. Tanıda, karakteristik

histopatolojik bulguları gösteren biyopsi ile endoskopik muayene önemli rol oynar (72). Endoskopi, deskuamatif özofajit ve dökülen mukozayı ortaya çıkarabilir. Tedavi sistemik kortikosteroidleri içerebilir, ancak etkinlikleri değişkendir ve daha iyi sonuçlar için yenilikçi stratejiler araştırılmaktadır.

RADYASYON ÖZOFAJİTİ

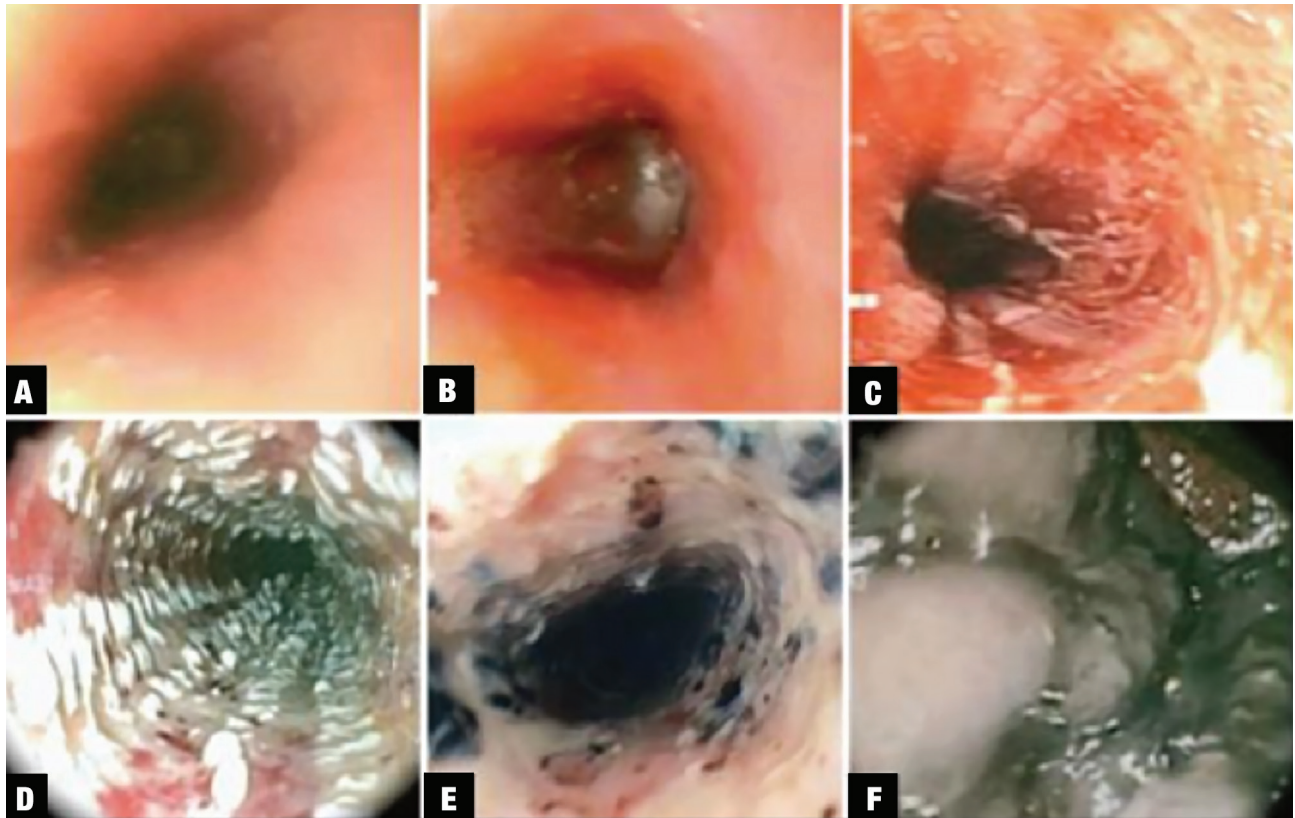
Radyasyon özofajiti, özellikle akciğer ve özofagus kanseri gibi malignitelere yönelik radyoterapi (RT) sonrasında sık görülen bir komplikasyondur. Akut ve subakut radyasyon özofajitinde, epitel hücrelerinde tek hücreli veya konflüent nekroz, ödem ve mukozanın kaybolması görülür. Subakut dönemde, damarlar genişler, endotel hasarı ve fibrin birikintileri ortaya çıkar ve stromal hücrelerde nükleer bozulmalar görülebilir. Kronik radyasyon özofajitinde ise, skuamöz epitelde belirgin anormal hücresel değişiklikler gözlemlenir. Bu değişiklikler, hücrelerin büyümesi, kromatinin açık veya bulanık hale gelmesi ve nükleus ile sitoplazma arasındaki oranın korunması ile karakterizedir. Ayrıca hem epitel hem de stromal hücrelerde çok çekirdekli hücreler görülebilir. Kronik evrede, lamina propria genellikle fibrotik olup, damar duvarları kalınlaşır ve hiyalinize olur. Bunun yanında büyük ve anormal stromal hücreler de bulunabilir. Radyasyon özofajiti; disfaji, odinofaji ve ülser oluşumu gibi akut semptom ve bulgulara yol açar ve bu semptomlar genellikle RT'nin başlamasından 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Geç dönemde darlık, ülserasyon veya trakeoözofageal fistül gibi komplikasyonlar gelişebilir (74). 18,0 ila 21,0 Gy'yi aşan dozlarda, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve mukozal bozulma ile sonuçlanan inflamatuvar yollar aktive olarak doku hasarına neden olabilir (75). Radyasyon özofajitinin insidansı, özellikle küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında eş zamanlı kemoradyoterapi (KRT) alanlarda artış gösterir. KHDAK hastalarının yaklaşık %93'ü KRT sırasında özofajit yaşarken, önemli bir kısmı 3. derece veya daha yüksek toksisite geliştirmektedir (76). Özofajitin şiddetini artıran faktörler arasında ileri yaş, mevcut disfaji ve kemoterapiyle birlikte yüksek radyasyon dozu bulunur (77). Radyasyon özofajiti semptomatik tedavi ile yönetilir. Topikal anestezikler, analjezikler, mukozal koruyucu ajanlar (sükralfat) ve antisekretuar tedavi (PPI, H2 blokerleri) kullanılabilir. Bunun yanında diyet değişiklikleri ve şiddetli vakalarda total parenteral beslenme gibi destekleyici önlemler de uygulanır (78). Eğer özofageal darlıklar mevcut ise endoskopik dilatasyon ile tedavi edilebilir; ancak tekrarlayabilir. Proton pompa

inhibitörleri darlık tekrarını önleyebilir. Proton ışını tedavisi yeni ve gelişmiş bir radyoterapi yöntemi olup, sağlıklı dokulara verilen radyasyonu azaltarak radyasyon özofajiti riskini düşürebilir (75).

KOROZİF ÖZOFAJİT

Korozif özofajit, güçlü asit veya alkali gibi zararlı maddelerin yutulması sonucu gelişen ciddi bir özofageal hastalıktır. Söz konusu maddelerin yutulması genellikle kasıtlı olup, psiki-

yatrik hastalıklarla ilişkilidir ve en sık güçlü alkalilerle gerçekleşir. Alkaliler ve asitler farklı mekanizmalarla özofagus ve midede hasara yol açar; yaralanmanın şiddeti yutulan maddenin özelliklerine ve temas süresine bağlıdır. Tanı sürecinde, kostik madde maruziyeti ile özofageal yaralanma arasındaki güçlü ilişki göz önünde bulundurularak hasta öyküsü büyük önem taşır, çünkü histopatolojik bulgular nonspesifiktir (79). Maruziyet sonrası dakikalar içinde mukozal nekroz, hemoraji ve ödem gelişir (Resim 5). Özofagus hasarı, ciddiyetine göre derecelendirilir (Tablo 3). 4-7. günler arasında mukozal dö-



Resim 5. Korozif özofajitte özofagoskopiye göre ciddiyet; (A) derece 0; normal mukoza, (B) derece I; mukozada ödem ve hiperemi, (C) derece IIA; yüzeysel lokalize ülserler, kanama, eksüdalar, (D) derece IIB; derin fokal veya çepeçevre ülserler, (E) derece IIIA; fokal nekroz + multipl ve derin ülserasyonlar veya küçük dağınık nekroz bölgeleri, (F) derece IIIB; yaygın nekroz (84).

Tablo 3. Korozif özofajitin özofagoskopik bulgulara göre sınıflaması (84).

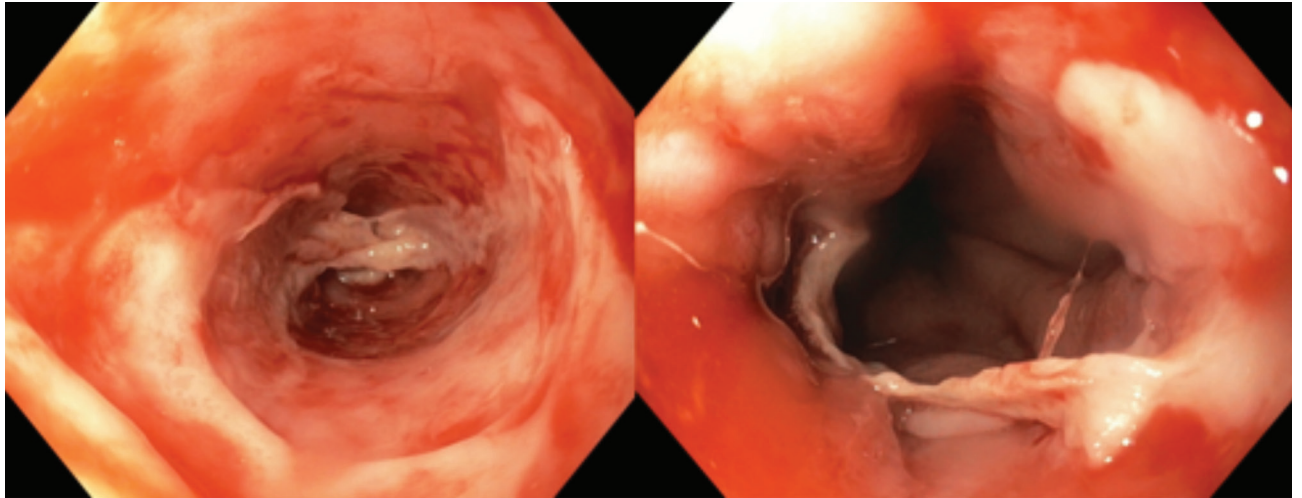
Derece	Tanım
0	Normal mukoza
I	Mukozada ödem ve hiperemi
IIA	Yüzeysel, lokalize ülserler; kanama ve eksüda varlığı
IIB	Derin, fokal veya çepeçevre ülserasyonlar
IIIA	Fokal nekroz; multipl ve derin ülserasyonlar veya küçük dağınık nekroz bölgeleri
IIIB	Yaygın nekroz

külme, bakteriyel invazyon ve granülasyon dokusu oluşumu görülür. Yaklaşık 4 hafta sonra ise yeniden epitelizeasyon ile birlikte skar dokusu oluşur. Hasarın kapsamını doğru değerlendirmek için özofagoskopi, özellikle ilk 12-48 saat içinde kritik bir tanı aracıdır (79). Korozif özofajitin klinik belirtileri, hafif boğaz tahrişinden ciddi solunum tıkanıklıkları ve hemodinamik instabiliteye kadar değişebilir. Korozif madde özofajitin en yaygın komplikasyonu özofageal darlıktır. Diğer komplikasyonlar arasında fistüller, kanama ve uzun vadede özofageal skuamöz hücreli karsinom riski yer alır. Bu nedenle, kostik yaralanması olan hastalar için 10-20 yıl sonra başlayarak düzenli endoskopik takip önerilir (80). Korozif özofajitin yönetimi, yaralanmanın ciddiyetine göre destekleyici bakım ve spesifik müdahaleleri içerir. Kortikosteroidlerin iltihabı azaltma ve darlık önleme potansiyeli tartışmalı olup darlık geliştiğinde endoskopik dilatasyon tek başına veya steroidle kombine edilerek disfaji azaltılıp yaşam kalitesi artırılabilir (81,82). BT'de perforasyon veya transmural nekroz tespit edilirse acil cerrahi gerekebilir (83).

SLOUGHING (SOYULAN) ÖZOFAJİT

Özofajit dissekans süperfisialis (EDS), nadir görülen ve özofageal mukozanın ayrılmasıyla karakterize edilen bir durumdur. EDS'nin etiyolojisi net olarak bilinmese de çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Özellikle bifosfonatlar ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar gibi ilaçların rolü olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca, pemfigus vulgaris ve diğer büllöz dermatozlar gibi otoimmün hastalıklarla bağlantılı olduğu bildirilmiştir

(86). Bunun yanı sıra, kronik güçsüzlük veya mukozal yaranlamaya neden olan durumlar EDS gelişme riskini artırabilir (87). EDS, ileri evre hastalıklara veya kemoterapi gibi belirli tedavilere maruz kalan hastalarda görülebilsede sağlıklı bireylerde de ortaya çıkabilir. Bu durum, çeşitli potansiyel tetikleyici faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (88). Klinik belirtileri değişken olup, çoğu zaman diğer özofageal hastalıklarla benzerlik gösterebilir. Endoskopik incelemede, beyaz plaklar veya zarlar şeklinde görülebilen nekrotik yüzeysel skuamöz epitelin belirgin bir görünümü saptanır (85,88). Nekrotik doku, geniş ve dikey şeritler halinde dökülerek, bu özgün deseniyle kandidal özofajit ve diğer inflamatuvar özofajit türlerinden ayırt edilebilir (89) (Resim 6). Patolojik olarak, EDS genellikle parakeratozun eşlik ettiği yüzeysel epitel nekrozu ile karakterizedir. Bu nekrotik tabaka, belirgin bir inflamasyon içermemesiyle dikkat çeker ve inflamatuvar bir süreçten ziyade öncelikli olarak dejeneratif bir mekanizmayı düşündürür (89). Ayırıcı tanıda beyaz mukozal plaklar oluşturabilen diğer durumlar da yer alır; bunlar arasında korozif özofajit, ilaçlara bağlı özofajit ve invaziv fungal enfeksiyonlar sayılabilir. Ancak bu olgular genellikle inflamatuvar değişiklikler ve farklı histolojik özellikler içermeleri sayesinde kolaylıkla ayırt edilebilirler. Ayrıca ayırıcı tanıda özofagus tutulumuna neden olabilen vezikobüllöz hastalıklar da dikkate alınmalıdır. Özofagusu en sık tutan vezikobüllöz hastalık olan pemfigus vulgariste suprabazal bül oluşumu karakteristiktir; buna karşın sloughing özofajit olgularında intraepitelyal yarıklar izlenir. EDS yönetimi genellikle sempto-

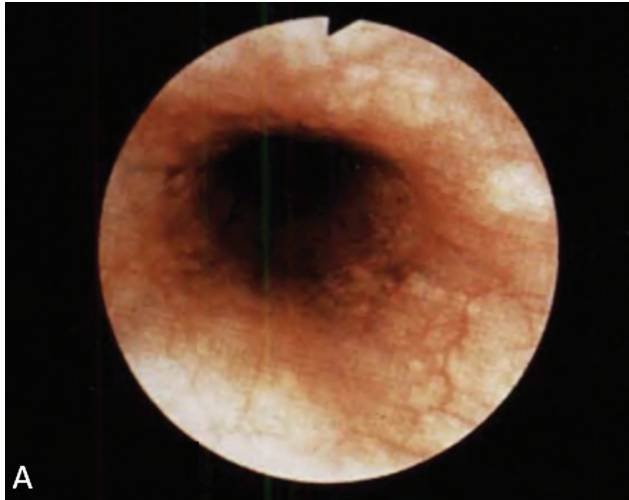


Resim 6. Özofagusta dikey çizgiler veya ayrılan beyaz yüzeysel skuamöz mukoza yamalarının bulunduğu sloughing özofajitin endoskopik görüntüsü (85).

matik rahatlamaya yöneliktir, çünkü kendi kendini sınırlayan ve iyi huylu bir durum olarak kabul edilir.

ÖZOFAGEAL AMİLOİDOZ

Özofageal amiloidoz, sistemik amiloidozun gastrointestinal tutulum biçimlerinden biridir ve özofagusta anormal amiloid birikimi ile karakterizedir. Özofageal motiliteyi etkileyerek disfajiye yol açabilir ve psödoakalazya gibi akalazyayı taklit eden durumlara neden olabilir (90). Amiloidozda özofageal anormalliklerin yaygınlığı, çalışma popülasyonu ve kullanılan yöntemlere bağlı olarak değişmektedir. Radyolojik çalışmalar özofageal tutulumu %13 oranında bildirirken, otopsi çalışmaları bu oranı %22 olarak saptamaktadır (90). Gastrointestinal amiloidozu olan hastaların %72'sinde özofagus tutulumu görülmekte olup, gastrointestinal semptomları olan birçok hastada biyopsi ile özofagusta amiloid birikimi saptanmıştır (91). Özofageal amiloidozun klinik prezentasyonu genellikle disfaji ile başlar ve özofageal motilite bozukluklarıyla ilişkilidir (92). Özofageal amiloidozun patofizyolojisinde, amiloid birikiminin hipertansif alt özofageal sfinktere ve yutma sonrası gevşeme bozukluğuna neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, özofageal spazmlar da tabloyu karmaşıktırarak belirgin yutma güçlüklerine yol açabilir (93). Endoskopide genellikle bariz değişiklik saptanmamakla birlikte özofageal duvarda ince granüler görünüm olabilir (Resim 7). Özofageal amiloidozun tedavisi semptomatik olup, kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Disfaji gibi semptomları hafifletmek için farmakolojik tedavi, destekleyici bakım ve diyet değişiklikleri uygulanır (94).



Resim 7. Özofageal amiloidozda ince granüler görünüm (95).

VEZİKOBÜLLÖZ HASTALIKLARDA ÖZOFAGEAL TUTULUMLAR

Özofageal tutulum, pemfigus vulgaris (PV) ve epidermolizis bülloza (EB) gibi otoimmün vezikobüllöz hastalıklarda önemli bir sorundur. Bu hastalıklar, cilt ve mukoza zarlarında ki yapışma moleküllerine yönelik patolojik bağışıklık tepkisi nedeniyle kabarcık oluşumu ve kırılabilirlik ile karakterizedir. PV'de desmogleinlere karşı gelişen otoantikorlar akantoliz ve kabarcık oluşumuna neden olarak özofageal epiteli de etkileyebilir (96). PV genellikle cildi ve ağız mukozasını etkilerken, nadiren özofageal tutulum da görülebilir. Biyopsi örneklerinde, suprabazal yarık oluşumu ve bazal skuamöz hücrelerde "mezar taşı" görünümüne neden olan akantoliz izlenir (97). Özofagus biyopsilerinde yapılan direkt immünfloresan analizlerde skuamöz epitelde interselüler immünglobulin G (IgG) ve C3 birikimi tipik olarak saptanır. Bir çalışmada PV'ye bağlı özofageal darlık gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiş olup, balon dilatasyonu gibi müdahalelere ihtiyaç duyulabileceği vurgulanmıştır (98). PV ile ilişkili eksofoliyatif özofajit vakaları nadir olmakla birlikte mukozal bozulma potansiyelini göstererek disfaji ve diğer belirgin semptomlara neden olabilir (99).

EB'de, (Kollajen TİP 7 Alfa 1) genindeki mutasyonlar dermal-epidermal bağlantıyı zayıflatarak mukozal dokularda da benzer kırılabilirliğe ve yapışma bozukluklarına yol açar (100). EB, özellikle distrofik formu, mukozal kırılabilirlik nedeniyle özofageal darlık ve disfaji gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Küçük travmalar bile kabarcıklanma ve skarlaşmaya neden olarak özofagusu etkileyebilir, bu durum yutma güçlüğü ve yapısal bozukluklara sebep olabilir (101). Bazı çalışmalar kronik EB hastalarında özofageal stenoz insidansının %80'e kadar çıkabildiğini ortaya koymuş olup, bu durum da komplikasyonun yaygınlığını ve dikkatli yönetim gerekliliğini göstermektedir. Özofageal tutulum, genellikle darlıkları yönetmek ve yutma zorluklarını hafifletmek için özofageal dilatasyon gibi müdahaleleri gerektirebilir (101).

ÖZOFAGEAL LÖKOPLAKİ/EPİDERMOİD METAPLAZİ

Özofageal lökoplaki, diğer adıyla epidermoid metaplazi (EM), nadir görülen ve genellikle orta yaşlı-yaşlı kadınlarda saptanan, beyaz plaklarla karakterize premalign bir lezyondur

(102). EM, reflü, sigara ve alkol gibi kronik tahriş faktörleriyle ilişkili olup skuamöz hücreli karsinom riskini artırabilir (103). Kamboj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, EM hastalarının %25'inde tanıdan önce, eş zamanlı veya sonrasında skuamöz hücreli neoplazi geliştiği gösterilmiştir (103). Histopatolojik incelemelerde, EM odaklarında epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesi üyelerinin mRNA ve protein düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu bulgu, oral lökoplakiyle benzerlik göstererek ortak patofizyolojik mekanizmaları desteklemektedir (104). Özofageal lökoplaki değişken bir klinik seyir gösterebilir; bazı lezyonlar stabil kalabilir veya gerileyebilir. Bir çalışmada, düşük dereceli lezyonların %60'ı takip sürecinde kendiliğinden gerilemiştir (105). Lökoplaki, erken müdahale fırsatları sunabileceğinden, dikkatli takip ve endoskopik gözetim hayati önem taşımaktadır (103).

VASKÜLİTLERE BAĞLI ÖZOFAJİT

Sistemik vaskülit genellikle kan damarlarında immün kompleks birikimiyle oluşur. Gastrointestinal sistemde ağrı, ishal, rektal kanama gibi semptomlara ve anormal karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilir. Tanı genellikle diğer organ tutulumlarına dayanarak konur çünkü gastrointestinal sistem biyopsileri spesifik bulgu vermez. Tedavi, immünsüpresif ilaçlarla yapılır ancak komplikasyon durumunda cerrahi tedavi gerekebilir. Gastrointestinal tutulum en sık poliarteritis nodoza, mikroskopik polianjit ve Churg-Strauss sendromunda görülür; granülomatöz polianjit (Wegener granülomatoz)'de ise daha nadirdir (106). Özofageal tutulum ise bu hastalıklarda oldukça nadirdir. Klinik olarak retrosternal ağrı ve odinofaji görülebilir. Endoskopik bulgular arasında erozyon, peteşi,

ödem, submukozal kanama, nodülarite ve ülser yer almaktadır (Resim 8). Biyopsi örneklerinde ise genellikle nonspesifik inflamasyon izlenmektedir. Bunun sebebi biyopsilerin yüzeysel alınması olabilir.

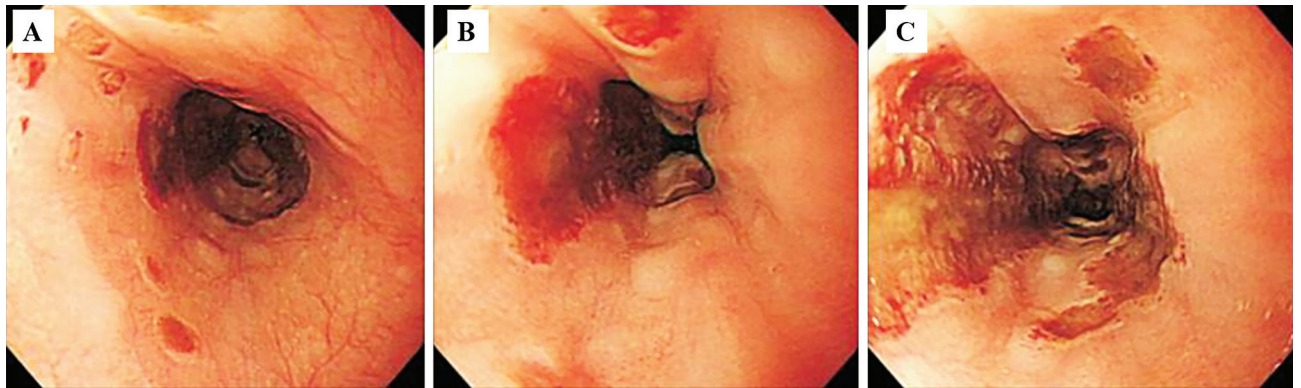
Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının yaklaşık üçte birinde özofageal motilite bozuklukları görülür ve bu bozukluklar genellikle hafif seyreder ve spesifik değildir. Ancak bazı aperistaltik hastalarda %10-25 oranında saptanabilir. Bu durum miks bağ dokusu hastalığı veya sistemik sklerozla ilişkili olabilir. Proksimal özofageal motilite bozuklukları da yaygındır ve üst özofagusta manometrik anormallikler sık izlenir. Bu bulguların SLE'nin kendisine mi yoksa diğer bağ dokusu hastalıklarıyla örtüşen bir tabloya mı ait olduğu halen netleşmemiştir (107).

Antifosfolipid antikor sendromu gastrointestinal belirtileri, altta yatan vaskülopatiye ve buna bağlı doku iskemisine bağlanmaktadır. Nadir olarak bildirilen vakalarda, özofagus nekrozu ve perforasyonu geliştiği rapor edilmiştir (107).

Romatoid artrit (RA) sekonder amiloidoz %5-20 oranında görülür ve bu durum gastrointestinal semptomlarla ilişkilidir. Ayrıca RA hastalarında disfaji, mide yanması, distal özofagusta peristaltizm azalması ve alt sfinkter tonusu düşüklüğü gibi semptomlar görülebilir (107).

SONUÇ

Non-reflü özofajitler; eozinofilik, lenfositik, enfeksiyöz, ilaçlara bağlı, radyasyon, korozif ve otoimmün kaynaklı birçok farklı patofizyolojik mekanizmayla ortaya çıkan heterojen bir



Resim 8. Vaskülitte bağlı özofagus tutulumunun endoskopik bulguları. (A) Erozyon ve peteşi, (B) submukozal kanama, (C) özofagus gövdesinde çok sayıda, geniş ve coğrafik şekilli ülserler (108).

hastalık grubunu temsil etmektedir. Klinik semptomlar benzerlik gösterse de, ayırıcı tanı açısından endoskopik bulgular ve histopatolojik inceleme temel belirleyicilerdir. Eozinofilik özofajit gibi immün aracılı hastalıklar son yıllarda artan sıklıkla tanı almaktadır ve fibrostenotik komplikasyonlara yol açabileceğinden erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Enfeksiyöz nedenler bağışıklık durumu ile yakından ilişkilidir ve antifungal ya da antiviral tedavi gerektirir. İlaç ve radyasyon kaynaklı özofajitlerde semptom yönetimi ve önleme strate-

jileri ön plandadır. Tedavi, altta yatan nedene göre bireyselleştirilmekte olup; farmakolojik tedaviler, diyet, endoskopik müdahaleler ve destekleyici yaklaşımlar multidisipliner bir yönetim gerektirmektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Finans Beyanı: Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Straumann A, Spichtin H, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(33):1419-29.
2. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1342-63.
3. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1776-86.
4. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022-33. e10.
5. Esteves Caldeira L, Limão R, Brás R, Pedro E, Costa C. A real-world characterization of a population with eosinophilic esophagitis: looking for severity biomarkers. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2024;56(6):252-62.
6. Dellon ES, Chen X, Miller CR, Fritchie KJ, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(2):264-71.
7. Suvak B, Özteş E, Parlak E, Köksal AŞ. Eozinofilik Özofajit: Olgu Sunumu. *Endoskopi Gastrointestinal.* 2015;21(3):75-6.
8. Capucilli P, Hill DA. Allergic comorbidity in eosinophilic esophagitis: mechanistic relevance and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57:111-27.
9. Erwin EA, James HR, Gutekunst HM, Russo JM, Kelleher KJ, Platts-Mills TA. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):496-502.
10. Akbulut UE, Sağ E, Çakır M. Evaluation of Esophageal Pathology in Children Who Underwent Esophagogastroduodenoscopy. *Turkish J Pediatr Dis.* 2017;1: 9-14
11. Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, Rendon G, Roberts CA. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):515-20.
12. Collins AR, Ferguson LR. Nutrition and carcinogenesis. *Mutat Res.* 2004;551(1-2):1-8.
13. Barrett C, Choksi Y, Vaezi MF. Mucosal Impedance: a New Approach to Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Eosinophilic Esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(7):33.
14. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology.* 2015;148(2):334-43.
15. Hohl B, Hoskins B, Ng KW. A Child With an Esophageal Web Treated With Functional Lumen Imaging Probe. *JPGN Reports.* 2023;4(2):e304.
16. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(11-12):1333-40.
17. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96(4):576-92.e1.
18. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al; AGA Institute. Electronic address: clinicalpractice@gastro.org; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Electronic address: drdanawallace@gmail.com; AGA Institute; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters collaborators. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(5):424-40.e17.
19. Arnim UV, Biedermann L, Aceves Set al; EUREOS and TIGERS. Monitoring Patients With Eosinophilic Esophagitis in Routine Clinical Practice - International Expert Recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(10):2526-33
20. Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;7(7):CD004065.
21. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al; International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157(1):74-86.e15.
22. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al; International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1672-85.e5.
23. Dellon E, Rothenberg M, Collins M, et al. Dupilumab safety and efficacy up to 52 weeks in adult and adolescent patients with eosinophilic esophagitis: results from part a and C of a randomized, placebo-controlled, three-part, phase 3 LIBERTY EoE TREET study. *Revue Française d'Allergologie.* 2022;62(3):372.

24. Leiman DA, Kamal AN, Otaki F, et al. Quality Indicators for the Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(6):1091-5.
25. Chang JW, Kliewer K, Haller E, et al; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers. Development of a Practical Guide to Implement and Monitor Diet Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(7):1690-8.
26. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1459-87.
27. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4598-613.
28. Muir A, Falk GW. Eosinophilic esophagitis: a review. *JAMA*. 2021;326(13):1310-8.
29. Kikendall JW. Pill esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Jun;28(4):298-305.
30. Kim SH, Jeong JB, Kim JW, et al. Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(31):10994-9.
31. Hey H, Jørgensen F, Sørensen K, Hasselbalch H, Wamberg T. Oesophageal transit of six commonly used tablets and capsules. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6356):1717-9.
32. Zimmer V, Emrich K. Azithromycin-Induced Pill Esophagitis. *GE Port J Gastroenterol*. 2021;28(3):225-6.
33. Fazil M, Baboota S, Sahni JK, Ameerduzzafar, Ali J. Bisphosphonates: therapeutics potential and recent advances in drug delivery. *Drug Deliv*. 2015;22(1):1-9.
34. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. *Endoscopy*. 2005;37(8):740-4.
35. Kanda N, Yasuba H, Takahashi T, et al. Prevalence of esophageal candidiasis among patients treated with inhaled fluticasone propionate. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(10):2146-8.
36. Çelik F, Uysal A, Şenkaya A, et al. Candida esophagitis in elderly patients: A single center experience. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:70-4.
37. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clin Infect Dis*. 1998;26(2):259-72; quiz 73-4.
38. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
39. Maenza JR, Keruly JC, Moore RD, et al. Risk factors for fluconazole-resistant candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J Infect Dis*. 1996;173(1):219-25.
40. Vazquez JA. Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. *HIV Clin Trials*. 2000;1(1):47-59.
41. de Wet NT, Bester AJ, Viljoen JJ, et al. A randomized, double blind, comparative trial of micafungin (FK463) vs. fluconazole for the treatment of oesophageal candidiasis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(7):899-907.
42. Pettengell K, Mynhardt J, Kluyts T, et al; FK463 South African Study Group. Successful treatment of oesophageal candidiasis by micafungin: a novel systemic antifungal agent. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(4):475-81.
43. Kartsonis N, DiNubile MJ, Bartizal K, et al. Efficacy of caspofungin in the treatment of esophageal candidiasis resistant to fluconazole. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(2):183-7.
44. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK; CDC; National Institutes of Health; Infectious Diseases Society of America. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2004;53(RR-15):1-112.
45. Canalejo E, Durán FG, Cabello N, Martínez JG. Herpes esophagitis in healthy adults and adolescents: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine*. 2010;89(4):204-10.
46. McDonald GB, Sharma P, Hackman RC, Meyers JD, Thomas ED. Esophageal infections in immunosuppressed patients after marrow transplantation. *Gastroenterology*. 1985;88(5):1111-7.
47. Wadhwa RK, Nazeer A, Rai AA, Luck NH. Role of Endoscopic Findings and Biopsies in Renal Transplant Recipients With Gastrointestinal Complications: A Tertiary Care Experience. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(5):522-7.
48. Asano N, Kano Y, Takarada C. Glossitis and esophagitis from herpes simplex virus type 1 infection. *CMAJ*. 2021;193(50):E1921-E.
49. Levine MS. Radiology of esophagitis: a pattern approach. *Radiology*. 1991;179(1):1-7.
50. Shortsleeve M, Levine M. Herpes esophagitis in otherwise healthy patients: clinical and radiographic findings. *Radiology*. 1992;182(3):859-61.
51. Malvy D, Treilhaud M, Bouée S, et al; RESSAC Study Group. A retrospective, case-control study of acyclovir resistance in herpes simplex virus. *Clin Infect Dis*. 2005;41(3):320-6.
52. Chatis P, Miller C, Schrager L, Crumacker C. Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1989;320(5):297-300.
53. Ali AA, Anasseri S, Abou-Ghaida J, Walker LG, Barber T. Cytomegalovirus Esophagitis in an Immunocompromised Patient. *Cureus*. 2023 Sep 20;15(9):e45634.
54. Yeh PJ, Wu RC, Chiu CT, et al. Cytomegalovirus Diseases of the Gastrointestinal Tract. *Viruses*. 2022;14(2):352.
55. Chaudhary AJ, Jamali T, Sohail A, et al. Esophagitis in a Post-Liver Transplant Patient: A Case of Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus-1 Coinfection. *Clin Case Rep*. 2024;12(11):e9565.
56. Bordea MA, Pirvan A, Gheban D, et al. Infectious Esophagitis in Romanian Children: From Etiology and Risk Factors to Clinical Characteristics and Endoscopic Features. *J Clin Med*. 2020;9(4):939.
57. Cheng W, Zhou X, Lu M, Jin X, Ji F. Esophageal Anthracosis Occurred After Treatment of Esophageal Tuberculosis Secondary to Mediastinal Tuberculous Lymphadenitis: A Rare Case Report. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):172.
58. Ayazi K, Samsami M, Qaderi S, et al. Spontaneous perforation as a fatal presentation of esophageal tuberculosis: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2021;78:197-200.
59. Sarıçam T, Sarıtaş Ü, Şahin T, et al. Özofagusun Primer Tüberkülozu (Vaka Takdimi). *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol*. 1990;1(2):118-20.
60. Tang Y, Shi W, Sun X, Xi W. Endoscopic Ultrasound in Diagnosis of Esophageal Tuberculosis: 10-Year Experience at a Tertiary Care Center. *Dis Esophagus*. 2017;30(8):1-6.

61. Bathobakae L, Mekheal N, Mücahit D, et al. Streptococcal Esophagitis in an Immunocompetent Patient: A Rare Sequelae. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2024;12:23247096241271985.
62. Pace LM, McGoogan KE. Vaping Induced Severe Erosive Esophagitis. *JPGN Reports.* 2023;4(3):e327.
63. Yun SM, Jeong YJ, Hwang M, et al. Usefulness of Contrast-Enhanced CT in a Patient With Acute Phlegmonous Esophagitis: A Case Report and Literature Review. *Medicina.* 2022;58(7):864.
64. Pasricha S, Gupta A, Reed CC, et al. Lymphocytic Esophagitis: An Emerging Clinicopathologic Disease Associated with Dysphagia. *Dig Dis Sci.* 2016;61(10):2935-41.
65. Banks WD, Cassar C, Cassar P. Lymphocytic Esophagitis: Diagnosis and Management in the Emergency Department vs Initial Suspicion of Eosinophilic Esophagitis. *Cureus.* 2022;14(10):e30300.
66. Karam K, Fahmi H, Bechara S, et al. Crohn's Disease Confined to the Esophagus, with No Involvement of the Small or Large Bowel. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2024;11(11):004926.
67. Mathur A, Ho L. Isolated Crohn's Disease of Esophagus: A Rarest of Rare Presentation. *Gastroenterology & Hepatology Open Access.* 2018;9(5):168-70.
68. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2019;10(2):35-49.
69. Ebach DR, Vanderheyden AD, Ellison JM, Jensen CS. Lymphocytic esophagitis: a possible manifestation of pediatric upper gastrointestinal Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis.* 2011;17(1):45-9.
70. Wang W, Ni Y, Ke C, et al. Isolated Crohn's disease of the esophagus with esophago-mediastinal fistula formation. *World J Surg Oncol.* 2012;10:208.
71. Zezos P, Kouklakis G, Oikonomou A, Pitiakoudis M, Simopoulos C. Esophageal Crohn's disease treated "topically" with swallowed aerosolized budesonide. *Case Rep Med.* 2010;2010:418769.
72. Kamboj AK, Agarwal S, Yarlagaadda MK, et al. Clinical, Endoscopic, and Histopathology Features of Esophageal Graft-vs-Host Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(7):1154-7.
73. Sodhi SS, Srinivasan R, Thomas RM. Esophageal graft versus host disease. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(2):235.
74. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1213-36.
75. Yao J, Zhang J, Wang J, et al. Transcriptome Profiling Unveils a Critical Role of IL-17 Signaling-Mediated Inflammation in Radiation-Induced Esophageal Injury in Rats. *Dose Response.* 2022;20(2):15593258221104609.
76. Liu M, Sun Z, Tang Y, Zhang S, Luo J. The Regulation of Exosome-Mediated miR-132-3p/miR-132-3p-UUU on Radiation-Induced Esophageal Injury. *Radiat Res.* 2023;200(2):151-61.
77. Tang W, Li X, Yu H, et al. A Novel Nomogram Containing Acute Radiation Esophagitis Predicting Radiation Pneumonitis in Thoracic Cancer Receiving Radiotherapy. *BMC Cancer.* 2021;21(1):585.
78. Baker S, Fairchild A. Radiation-Induced Esophagitis in Lung Cancer. *Lung Cancer (Auckl).* 2016;7:119-127.
79. Hakikah T. Diagnosis Dan Tatalaksana Esofagitis Korosif. *Jurnal Otorinolaringologi Kepala Dan Leher Indonesia.* 2024;2(1):65-74.
80. Okonta KE, Tettey M, Abubakar U. In patients with corrosive oesophageal stricture for surgery, is oesophagectomy rather than bypass necessary to reduce the risk of oesophageal malignancy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15(4):713-5.
81. Khan SH, Younas MY, Waseem MA, Saleem S, Jabbar S, Ullah A. Effectiveness of Endoscopic Dilatation for Corrosive Oesophageal Strictures. 2022;16(6):955-7.
82. Altintas E, Kacar S, Tunc B, et al. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(12):1388-91.
83. Oakes DD, Sherck JP, Mark JB. Lye ingestion. Clinical patterns and therapeutic implications. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83(2):194-204.
84. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc.* 1991;37(2):165-9.
85. Rokkam VR, Aggarwal A, Taleban S. Esophagitis Dissecans Superficialis: Malign Appearance of a Benign Pathology. *Cureus.* 2020;12(6):e8475.
86. Hokama A, Yamamoto Y, Taira K, et al. Esophagitis dissecans superficialis and autoimmune bullous dermatoses: A review. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2(7):252-6.
87. Purdy J, Appelman HD, McKenna BJ. Sloughing Esophagitis Is Associated With Chronic Debilitation and Medications That Injure the Esophageal Mucosa. *Modern Pathology.* 2012;25(5):767-75.
88. Baran JV, O'Flanagan RM, Trocchia C, et al. Peeling Back the Layers: Sloughing Esophagitis in a Teenager With Chronic Vomiting. *JPGN Rep.* 2023;4(4):e376.
89. Moawad FJ, Appelman HD. Sloughing esophagitis: a spectacular histologic and endoscopic disease without a uniform clinical correlation. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1380(1):178-82.
90. Ranjan P, Goyal M, Kumar M, Sachdeva M. Dysphagia as Initial Presentation of Primary Amyloidosis. *Journal of Digestive Endoscopy.* 2013;04(03):082-3.
91. Fujiya T, Hatta W, Koike T, et al. A Rare Case of Localized Esophageal Amyloidosis. *Intern Med.* 2021;60(10):1529-32.
92. Bhat D, Asif M, Cooney CM, et al. Amyloidosis associated with skin popping: a case report and review of literature. *Int J Dermatol.* 2018 Dec;57(12):1504-8.
93. Funch-Jensen P, Foged E, Ravnsbaek J, Søgaard H. A case of esophageal spasms in amyloidosis. *Acta Med Scand.* 1986;219(2):229-33.
94. Kosnik N, Colligan M, Neuenschwander M. Tracheobronchial Amyloid Subglottic Stenosis Treatment Using Low-temperature Radio frequency Therapy. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2023;30(3):298-301.
95. Tada S, Iida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc.* 1990;36(1):10-4.
96. Didona D, Di Zenzo G. Humoral Epitope Spreading in Autoimmune Bullous Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:779.
97. Gomi H, Akiyama M, Yakabi K, Nakamura T, Matsuo I. Oesophageal involvement in pemphigus vulgaris. *The Lancet.* 1999;354(9192):1794.
98. Usman RM, Jehangir Q, Bilal M. Recurrent Esophageal Stricture Secondary to Pemphigus Vulgaris: A Rare Diagnostic and Therapeutic Challenge. *ACG Case Rep J.* 2019;6(2):e00022.
99. Fukuchi M, Otake S, Naitoh H, et al. A case of exfoliative esophagitis with pemphigus vulgaris. *Dis Esophagus.* 2011;24(3):E23-5.
100. Hubail AR, Belkharoeva RK, Tepluk NP, Grabovskaya OV. A case of a patient with severe epidermolysis bullosa surviving to adulthood. *Int J Gen Med.* 2018;11:413-21.
101. Xu Z, Zhang Y, Hu Y, et al. A case report of jejunum transplantation in the treatment of severe cervical esophageal stricture in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Front Oncol.* 2023;13:1157563.

102. Singhi AD, Arnold CA, Crowder CD, et al. Esophageal leukoplakia or epidermoid metaplasia: a clinicopathological study of 18 patients. *Mod Pathol*. 2014;27(1):38-43.
103. Kamboj AK, Gibbens YY, Hagen CE, et al. Esophageal Epidermoid Metaplasia: Clinical Characteristics and Risk of Esophageal Squamous Neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(7):1533-6.
104. Singhi AD, Arnold CA, Lam-Himlin DM, et al. Targeted next-generation sequencing supports epidermoid metaplasia of the esophagus as a precursor to esophageal squamous neoplasia. *Mod Pathol*. 2017;30(11):1613-21.
105. Hu Y, Teng X, Wu L, Liu W, An J. The Clinicopathological Correlations of hTERT Amplification with Esophageal Squamous Cell Precursor Lesions. *Dig Dis Sci*. 2019;64(1):68-75.
106. Fallows GA, Hamilton SF, Taylor DS, Reddy SB. Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol*. 2000;14(5):449-51.
107. Bailey M, Chapin W, Licht H, Reynolds JC. The effects of vasculitis on the gastrointestinal tract and liver. *Gastroenterol Clin North Am*. 1998;27(4):747-82, v-vi.
108. Gong EJ, Kim do H, Chun JH, et al. Endoscopic Findings of Upper Gastrointestinal Involvement in Primary Vasculitis. *Gut Liver*. 2016;10(4):542-8.