



T.C

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Eozinofilik Özofajitlerin Klinik İzlemi, Epidemiyolojisi ve Uygulanan Tedavilerin Değerlendirilmesi

Dr. Esra Yayla Korkmaz

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hikmet Tekin Nacaroğlu

İSTANBUL 2022



T.C

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Eozinofilik Özofajitlerin Klinik İzlemi, Epidemiyolojisi ve Uygulanan Tedavilerin Değerlendirilmesi

Dr. Esra Yayla Korkmaz

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Hikmet Tekin Nacaroğlu

İSTANBUL 2022

<u>İÇİNDEKİLER.....</u>	<u>i</u>
<u>BEYAN.....</u>	<u>iii</u>
<u>TEŞEKKÜR.....</u>	<u>iv</u>
<u>KISALTMALAR LİSTESİ.....</u>	<u>v</u>
<u>SEKİLLER LİSTESİ.....</u>	<u>vii</u>
<u>TABLolar LİSTESİ.....</u>	<u>viii</u>
<u>ÖZET.....</u>	<u>1</u>
<u>ABSTRACT.....</u>	<u>3</u>
<u>1. GİRİŞ VE AMAC.....</u>	<u>5</u>
<u>2. GENEL BİLGİLER.....</u>	<u>7</u>
2.1.ÖZOFAGUS FİZYOLOJİSİ.....	7
2.1.1. Mukoza.....	7
2.1.2. Submukoza.....	7
2.1.3. Muscularis.....	7
2.1.4. Seroza.....	7
2.2. ÖZOFAGUS HİSTOLOJİSİ.....	8
2.3.EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT	8
2.3.1. Epidemiyoloji.....	9
2.3.2. Patofizyoloji.....	9
2.3.3. İmmünogenetik Faktör.....	11
2.3.4. Çevresel Faktör.....	12
2.3.5. Genetik.....	13
2.3.6. Klinik	15
2.3.7. Laboratuvar.....	15
2.3.8. Tanı.....	17
2.3.8.1.Tanı Kriteri Olarak Proton Pompa İnhibitörüne Yanıt.....	19
2.3.9. Tedavi.....	20
2.3.9.1. Proton Pompa İnhibitörleri:	20

2.3.9.2. Topikal Kortikosteroidler	20
2.3.9.3. Diyet Tedavisi	22
2.3.9.4. Yeni Tedaviler (Biyolojik Ajanlar)	23
2.3.9.5. Dilatasyon Tedavisi	24
2.3.10. Yönetim Algoritması	25
2.3.11. İdame Tedavisi	28
2.4. TÜRKÇE PEDIATRİK EOSİNOFİLİK ÖZOFAJİT SEMPTOM SKORU V2.0 (TR-PEESS V2.0)	29
3. MATERYAL ve METOD	31
3.1. Hasta Popülasyonu	31
3.2. Deri Prick testi	31
3.3. Spesifik IgE ölçümü	31
3.4. Atopi Yama Testi	32
3.5. Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS)	32
3.6. İstatiksel Analizde Kullanılan Yöntemler ve Etik Kurul Onayı	33
4. BULGULAR	35
4.1. Genel Bilgiler	35
4.2. Tanı ve Laboratuvar	36
4.3. Tedavi	40
4.4. Türkçe Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru V2.0 (Tr-PEESS v2.0)	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	61
8.1. Etik Kurulu Onay Formu	61

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Esra Yayla Korkmaz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince her türlü desteğini esirgemeyen, yoğun çalışma temposuna rağmen bana zaman ayıran, mesleki anlamda örnek teşkil eden değerli hocalarım Doç. Dr. Hikmet Tekin Nacaroğlu'na ve Prof. Dr. Gökhan Baysoy'a,

Tezimin istatistik sürecinde her anlamda desteklerini benden esirgemeyen sevgili hocam Dr. Şenay Nacaroğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Ayhan Taştekin olmak üzere birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli hocalarıma, uzmanlarımıza ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatım ve eğitim sürecimde desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, üstümde çok fazla emeği olan başta annem, babam ve abime,

Her süreçte en büyük destekçim ve en değerlim eşim Dr. Oğuzhan Korkmaz'a,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Esra Yayla Korkmaz
2022 İSTANBUL

KISALTMALAR LİSTESİ

EoE	: Eozinofilik Özofajit
PPI-REE	: PPI'ye yanıt veren özofagus eozinofilisi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
TSLP	: Timik stromal lenfopoyetin
DSG1	: Desmoglein-1
CAPN14	: Kalpain 14
H. pylori	: Helicobacter pylori
GERD	: Gastroözofageal reflü hastalığı
PPI	: Proton pompa inhibitörleri
AGA	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
JTF	: Alerji-İmmünoloji Uygulama Kurumu
eos	: Eozinofili
/BBA	: büyük büyütme alanı
DPT	: Deri prick testi
AYT	: Atopi yama testi
PPD	: Pozitif prediktif değerleri
NPD	: Negatif prediktif değerleri
FED	: Gıda eliminasyon diyeti

IL- : Interlökin

AGREE : PPI Duyarlı Özofageal Eozinofili Çalışma
Grubu

PEÖSS : Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom
Skoru

NASPGHAN : North American Society for Pediatric
Gastroenterology Hepatology and Nutrition

ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Özofagusun tabakaları.....	8
Şekil 2.2. Eozinofilik özofajit için patogenez ve terapötik hedefler.....	10
Şekil 2.3. Eoe'nin patofizyolojisi ve çevresel faktörler.....	13
Şekil 2.4. Eozinofilik özofajit'de endoskopik görünüm.....	16
Şekil 2.5. Eozinofilik özofajit'de histopatolojik incelenmesi.....	18
Şekil 2.6. Mevcut kılavuzlara ve uzman tavsiyelerine dayalı olarak önerilen bir eozinofilik özofajit yönetim algoritması.....	27
Şekil 4.1. Yaşla birlikte değişen semptomlar sıklığı.....	37
Şekil 4.2. Yapılan endoskopi sayıları.....	39
Şekil 4.3. Epidermal prick test ve yama testi sonuçları.....	40

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Eozinofilik özofajite ait genetik risk lokusları.....	14
Tablo 2. 2. Eozinofilik özofajitli çocuklarda yaşa göre en sık karşılaşılan klinik bulgular.....	15
Tablo 2.3. Özofagusta eozinofilik infiltrasyon ile giden hastalıklar.....	19
Tablo 2.4. Eozinofilik özofajit tedavisinde kullanılan biyolojik ajan tedavileri.....	24
Tablo 2.5. Eozinofilik özofajitte tedavi seçeneklerinin avantajları ve dezavantajları	25
Tablo 3.1. Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS) Anket Formu..	33
Tablo 4.1. Hastaların genel özellikleri.....	35
Tablo 4.2. Hastaların tanı anında başvuru semptomları.....	36
Tablo 4.3. Semptomların yaş ile kolerasyonu.....	37
Tablo 4.4. Endoskopi bulguları (1. Yapılan sonuçları)	38
Tablo 4.5. Eozofilik özofajitli çocuklarda saptanan besin duyarlılıkları.....	39
Tablo 4.6. Eozofilik özofajitli çocuklarda verilen tedaviler.....	41
Tablo 4.7. Biyopsi eozinofil sayıların karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası <i>H. Pylori</i> oranları	42

ÖZET:

Eozinofilik özofajit (EoE), özefagusta işlev bozukluğuna neden olan eozinofilik inflamasyon ile karakterize kronik immün aracılı bir hastalıktır. Eozinofilik özofajit patofizyolojisinde genetik faktörler ve gıda alerjisinin rol oynadığı düşünölmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde EoE tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları sunulmuş olup tedavi süreçleri incelenmiştir.

Medipol Üniversitesi Çocuk Alerji ve Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalları tarafından Şubat 2014 – Mart 2022 tarihleri arasında endoskopik, klinik ve patolojik bulgularla EoE tanısı konulan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalardan EoE tanısı ESPGHAN/NASPGHAN'ın 2011 yılında yayınladığı tanı algoritmasına göre konuldu. Hastaların demografik özellikleri, endoskopi ve biyopsi sonuçları, eozinofil sayısı, Ig E düzeyi, atopi deri testleri, alerjen spesifik Ig E düzeyleri, aldıkları tedaviler ve yanıtları analiz edildi. Ayrıca EoE'li çocuklarda semptomları ölçmek için semptom sıklığı ve bu semptomların şiddeti sorgulayan Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS) anketi zamanlı uygulandı.

Çalışmaya 49 hasta dahil edilmiştir. EoE tanılı hastaların, ortanca yaşı 73±50 ay olup, 36'sı (%73,5) erkek, 13'ü (%26,5) kızdı. Hastaların ortalama izlem süresi 10ay (2,5-22) idi. Hastaların 15'inde (%31,2) reaktif havayolu hastalığı, 28 hastada alerjik rinit (%55), 8 hastada atopik dermatit (%16) mevcuttu. Hastaların %31,3'ünde ailesinde atopi vardı. Hastaların başvuru anındaki en sık görölen semptomları kusma (%51,2), karın ağrısı (%49,1), bulantı (%46,1), beslenme reddi (%36), takılma hissi (%30,8) idi. İzlem süresi boyunca hastaların %38'ine 1, %40'ine 2, %14,3'üne 3 defa, %2'sine 4, %2'sine 5 defa endoskopi yapılmıştır. İlk endoskopiden alınan biyopside bakılan ortalama eozinofil sayısı 45 ± 28,2 /BBA idi (15-130). Endoskopide en sık görölen bulgular özofagusta tren rayı %81,6 (n=40), trakealizasyon %59,2 (n=29), hiperemi %46,9 (n=23), beyaz noktalanma %44,9 (n=22) saptanmıştır. Kanda spesifik IgE pozitifliği; yumurta (n=14), inek sütü (n=13), ev tozu akarları (n=10), fx7 besin paneli (n=8) şeklinde bulunuştur. Deri prick testinde en yaygın gözlenen duyarlılıklar ise ev tozu akarları (n=7), inek sütü (n=5),

yumurta beyazı (n=3) olarak saptandı.

Son yıllarda çocuklarda EoE sıklığı giderek artmaktadır. Özellikle alerjik rinit, astım gibi alerjik hastalıklar nedeni ile takip edilmekte olan çocukların izleminde, standart tedavilerle yanıt alınamayan gastrointestinal sistem bulguları olması durumunda EoE ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir. Ayrıca tedavinin zor olması, tedavi ve takipteki uyum problemleri hastalığın uzun dönemde multidisipliner bir şekilde takip edilmesini gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: eozinofilik özofajit, çocuk, klinik izlem, tedavi, semptom skoru.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disease characterized by eosinophilic inflammation that causes dysfunction in the esophagus. Genetic factors and food allergy are thought to play a role in the pathophysiology of eosinophilic esophagitis. In this study, clinical and laboratory findings of patients diagnosed with EoE in our clinic were presented and their treatment processes were examined.

The data of patients diagnosed with EoE by endoscopic, clinical and pathological findings between February 2014 and March 2022 by Medipol University, Department of Pediatric Allergy and Pediatric Gastroenterology were evaluated retrospectively. The diagnosis of EoE was made according to the diagnosis algorithm published by ESPGHAN/NASPGHAN in 2011. Demographic characteristics, endoscopy and biopsy results, eosinophil count, Ig E level, atopy skin tests, allergen-specific Ig E levels, treatments and responses of the patients were analyzed. In addition, the Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Score (PEOSS) questionnaire, which questions the frequency of symptoms and the severity of these symptoms, was applied in time to measure symptoms in children with EoE.

49 patients were included in the study. The median age of patients with EoE was 73 ± 50 months, 36 (73.5%) male and 13 (26.5%) female. The mean follow-up period of the patients was 10 months (2.5-22). Reactive airway disease was present in 15 (31.2%) patients, allergic rhinitis in 28 patients (55%), and atopic dermatitis in 8 patients (16%). There was atopy in the family in 31.3% of the patients. The most common symptoms at the time of admission were vomiting (51.2%), abdominal pain (49.1%), nausea (46.1%), feeding rejection (36%), and a feeling of being stuck (30.8%). During the follow-up period, 38% of the patients underwent endoscopy once, 40% of them 2 times, 14.3% of them 3 times, 2% of them 4 times, and 2% of them 5 times. The mean eosinophil count in the biopsy taken from the first endoscopy was 45 ± 28.2 /BBA (15-130). The most common findings in endoscopy were train rail in the esophagus 81.6% (n=40), trachealization 59.2% (n=29), hyperemia 46.9% (n=23),

white spotting 44.9% (n=22)) was detected. Specific IgE positivity in blood; eggs (n=14), cow's milk (n=13), house dust mites (n=10), fx7 food panel (n=8). The most common sensitivities observed in the skin prick test were house dust mites (n=7), cow's milk (n=5), and egg white (n=3).

In recent years, the frequency of EoE has been increasing in children. EoE should definitely be considered in the differential diagnosis, especially in the follow-up of children who are being followed up for allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma, and in case of gastrointestinal system findings that do not respond to standard treatments. In addition, the difficulty of treatment and the problems of compliance in treatment and follow-up require long-term multidisciplinary follow-up of the disease.

Keywords: eosinophilic esophagitis, children, clinical follow-up, treatment, symptom score.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Eozinofilik özofajit (EoE), özofagusun eozinofilik infiltrasyonu olarak tanımlanır. Eozinofilik özofajit, klinik olarak özofagus disfonksiyona ilişkin semptomlar ve mukozanın eozinofilik inflamasyonunun histolojik kanıtı ile karakterize edilen immün aracılı kronik bir özofagus hastalığıdır. EoE ile ilgili ilk vaka raporları 1970'lerde yayınlanmış, ilk olarak 1983 yılında bir çocuk hastada tanımlanmıştır. Son 15 yıldır EoE, gastroenterologlar, allerjistler ve 1. basamak sağlık hizmetlerinde önemli bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır¹. EoE tipik olarak özofagus disfonksiyonu semptomları ile kendini gösterir; bununla birlikte, başvuru semptomları hastanın yaşına bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir. Bebekler ve küçük çocukların büyüme geriliği ve beslenme güçlüğü ile başvurma olasılığı daha yüksektir, oysa okul çağındaki çocuklar karın ağrısı, bulantı ve ağza acı su gelme gibi proton pompa inhibitörü (PPI) tarafından rahatlamayan reflü semptomları şikayetleriyle başvururlar². Adolesanlar ve yetişkinler, tıbbi tedaviye yanıt verebilecek veya vermeyebilecek disfaji ile başvurabilirler. Adolesanların özofagusta tıkanma hissi ile başvurma olasılığı daha yüksektir. Birçok hasta, öyküsünde, kuru yiyeceklerden kaçınma, yiyecekleri küçük parçalara ayırma ve yiyecekleri sıvı ile yumuşatarak yemeyi kolaylaştıran mekanizmalar geliştirdikleri belirtmişlerdir.

Eozinofilik özofajit tanısında 2007 kılavuzları, gastroözofageal reflü hastalığını dışlamak için bir proton pompası inhibitörü tedavisi denemesi için tavsiyeler içermektedir. EoE teşhisi, dört özofagus biyopsisinden en az birinde mikroskopta büyük büyütmelerde 15'ten fazla eozinofil varlığını gerektirir³. Özofagustan birden fazla yerinden biyopsi alınmalıdır. Klinik EoE şüphesi varsa yemek özofagusun endoskopik görünümü normal olsa bile biyopsi mutlaka alınmalıdır. 2011'de kılavuzlar, PPI tedavisine iyi yanıt veren, PPI'ye yanıtlı özofagus eozinofilisi (PPI-REE) olarak sınıflandırılan bir hasta alt grubuna ilişkin ortaya çıkan bilgilerle ilgili yeni kanıtları içerecek şekilde güncellendi. Bu nedenle PPI-REE EoE'nin bir alt tipi olarak önerildi⁴.

EoE’de tedavinin amacı, fibrozis ve darlık oluşumu gibi uzun vadeli komplikasyonları önlemek için semptomları gidermek ve inflamasyonun remisyonunu indüklemektir. Şu anda EoE için FDA onaylı tıbbi tedavi yoktur; bununla birlikte, pediatrik klinik uygulamada şu anda üç tedavi şekli kullanılmaktadır: gıda antijenlerinin diyetle elimine edilmesi, topikal steroid tedavisi ve ileri derece bir durum varsa balon dilatasyonu ile özofagusun genişletilmesidir.

Çalışmamızda 2-18 yaş aralığında EoE tanısı almış hastaların demografik verilerinin belirlenmesi; tanı konma sırasındaki yapılan endoskopik bulgular ve patoloji sonuçlarının incelenmesi, tedavi sürelerini ve tedavi sonrası klinik izlem sonuçlarının ortaya konması amaçlanmıştır. Ayrıca EoE’li çocuklarda semptomları ölçmek için; semptom sıklığı ve bu semptomların şiddetini sorgulayan Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS) anketi uygulanmıştır.

2) GENEL BİLGİLER

2.1. Özefagus Fizyolojisi

Gastrointestinal sistem temel olarak lümen yapısından oluşur. Bu lümenli yapı 4 ana katmandan oluşur. Bu katmanlar, içten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis ve seroza olarak sıralanır⁵. Özefagusun tabakaları da şekildeki gibidir (Şekil 2.1).

2.1.1. Mukoza:

Epitelyal örtü, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmuştur. Lamina propria, kan ve lenf damarlarından zengin bağ dokusudur. Düz kas hücreleri ve bazen de lenfoid doku içerir. Mukoza sıklıkla mukoz membran olarak isimlendirilir.

2.1.2. Submukoza;

Çok sayıda kan ve lenf damarları içeren; submukozal bir sinir plexusu (Meissner plexusu) bağ dokusudur. Aynı zamanda lenfoid doku da içerir.

2.1.3. Muskularis;

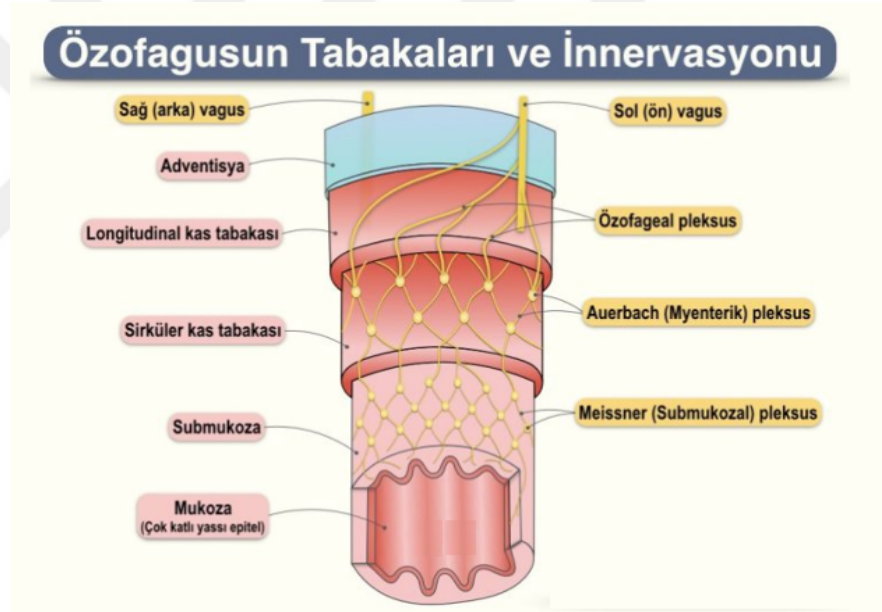
Muskularis tabakası 2 tabakadan oluşmuştur. Lümeneye yakın iç tabakada kasların yönü genellikle halkasal, dış tabakadaki kaslar ise uzunlamasına şeklindedir. Bu iki kas tabakası arasında myenterik sinir ağları, kan, lenf damarları içeren bağ dokusu bulunur. Bazı modifiye olmuş düz kas hücrelerine Cajal'ın interstisyel hücreleri bulunur ve ritmik kasılmalar yapılırlar. Bu sayede muskularis tabakası için pacemaker aktivitesini sağlar⁶.

2.1.4. Seroza;

Seroza ince bir gevsek bağ dokusu tabakasıdır. Kan, lenf damarları ve yağ dokusundan zengindir.

2.2. Özofagus Histolojisi

Gastrointestinal kanalın bu parçası musküler yapıdadır ve fonksiyonu ağızdan mideye besinleri taşımaktır. Keratinleşmiş çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Submukozada mukus salgılayan özofagus bez grupları vardır. Mideye yakın bölümünün lamina propriasında mukus salgılayan kardia bezleri bulunur. Özofagusun distal ucunda musküler tabaka sadece düz kas hücrelerinden oluşur; orta parçada çizgili ve düz kas hücreleri, proksimal uçta ise yine sadece çizgili kas hücreleri vardır. Özofagusun sadece periton boşluğundaki kısmı seroza ile kaplıdır. Adventisya adı erilen bu tabaka çevre doku ile karışır⁷.



Şekil 2.1. Özofagusun tabakaları (Görsel www.turkcerrahi.com/makaleler/ozofagus sitesinden alınmıştır.)

2.3.Eozinofilik Özofajit

Eozinofilik özofajit (EoE), son 30 yılda önem kazanmış yeni çıkan bir patolojidir ve ortaya çıkan bir hastalık olarak EoE'nin sıklığı giderek artmıştır. Literatürde 1993 ve 1994 yılları arasında Attwood ve Straumann⁸ tarafından alerjenlerle temasa karşı bağışıklık sisteminin abartılı tepkisini tanımlayan raporlarla tanımlanmıştır.

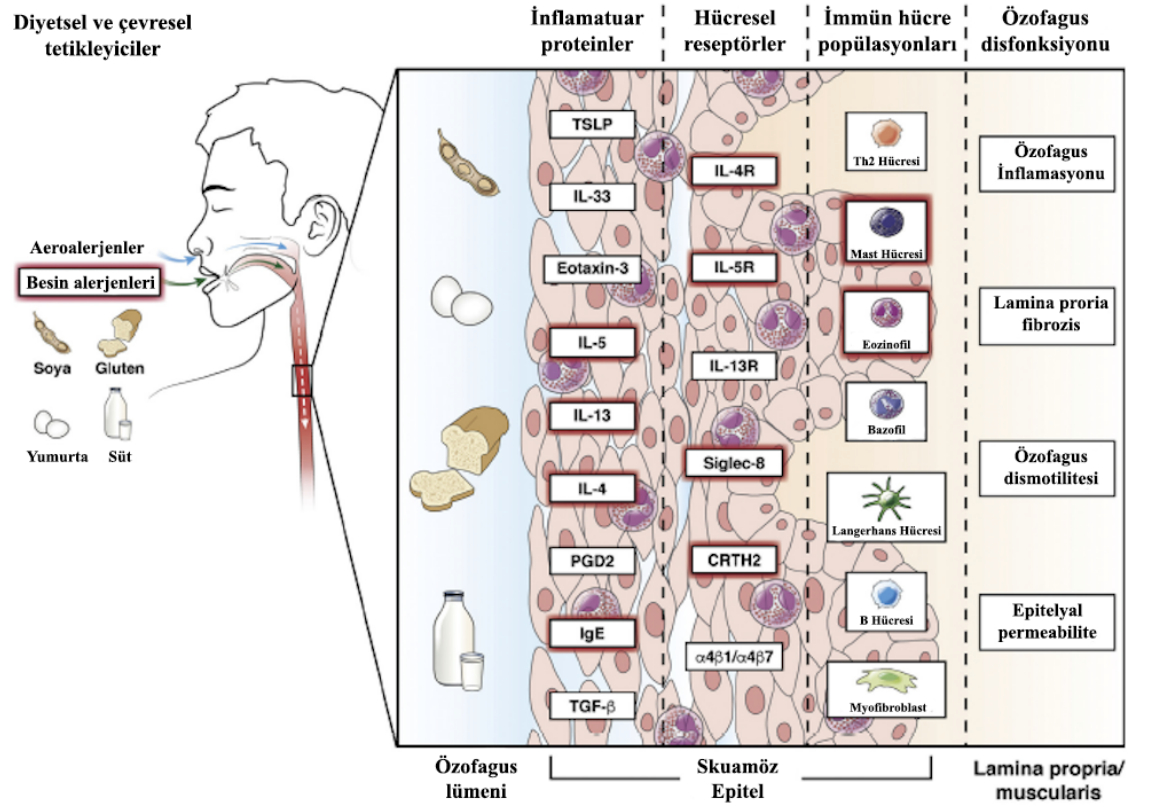
2.3.1. Epidemiyoloji

Erkeklerin etkilenme oranı kadınlara göre daha fazladır. Tam olarak yaygınlığı ile ilgili net çalışmalar yoktur. ABD'de tahmini yaygınlık çocuklarda 2-6/10.000, prevalans 27/10.000'dir⁴. Coğrafi olarak, EoE'li hastalar özellikle ABD ve Kanada'da tanımlanmıştır ve literatürdeki raporlar Afrika hariç tüm kıtalardan gelmektedir. Yaygınlığın coğrafi varyasyonları hakkında sık sık tartışmalar olmasına rağmen, şu anda bunu destekleyecek kontrollü bir veri bulunmamaktadır. EoE, beyaz, Afrikalı-Amerikalı, Latin ve Asyalı dahil olmak üzere çeşitli etnik kökenlere sahip hastalarda tanımlanmıştır, ancak EoE'nin patogeneğinde etnik veya irksal bir ilişkili olup olmadığı henüz net olarak belirlenmemiştir. Ayrıca gastroözogafeal reflü hastalığına sahip hastaların yaklaşık %8 civarının gerçek tanısının aslında EoE olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur⁹. Eozinofilik özofajit tanısı alan çocukların içinde erkeklerin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Biyopsi ile tanı alan hastaların %68'i altı yaş altındaki çocuklar olup olguların ortalama %36'sı üç yaşın altındadır².

2.3.2. Patofizyolojisi

Eozinofilik özofajitin nedeni halen tam olarak anlaşılamamıştır, ancak alınan alerjik gıdalar ön planda suçlanmaktadır. Hastaların çoğunda, deri prick testi yanıtları, kanda bakılan spesifik IgE veya her ikisi ile tanımlanan gıda ve aeroalerjen duyarlılığına ilişkin kanıtlar vardır; bununla birlikte, sadece küçük bir grupta gıda anafilaksi geçmişi vardır, bu da klasik IgE aracılı mast hücre/bazofil aktivasyonu ile karşılaştırıldığında farklı mekanizmalara olduğunu göstermektedir. EoE'nin TH2 tipi bağışıklık tepkileri ile ilişkili olduğuna dair önemli kanıtlar birikmektedir. Özellikle

EoE'li hastaların özofagusunda eozinofil-aktif TH2 sitokinlerinin (IL-4, IL-5 ve IL-13) ve ayrıca mast hücrelerinin artan seviyeleri mevcuttur, ancak incelenen hasta sayısı çok sınırlıdır (<10)^{10,11}. Ek olarak, deneysel EoE modelleri farelerde alerjene maruz kalma yoluyla, özellikle mukozal veya epikütan duyarlılaştırmadan sonra solunum yolunda ve ayrıca TH2 sitokinlerinin (IL-5 ve IL-13) aşırı ekspresyonu yoluyla arttığı görülmüştür (Şekil 2.2.)¹²¹³.



Şekil 2.2. EoE için patogenez ve terapötik hedefler.

EoE'nin patogenezi, TH-2 yardımcı hücreleri ve IL13'ün aracılık ettiği bir inflammatuar yanıtı yol açan T hücrelerine diyet ve çevresel antijenlerin sunulmasını içerir. Özofagus mukozasında, IL5 ve eotaksin-3, kemik iliğinden eozinofillerin yapımını artırır. Eozinofiller ve mast hücreleri, iltihabı ve doku yeniden şekillenmesini desteklemek için proteazlar, sitokinler ve histaminler salgılar. Eozinofilik gastrointestinal bozuklukları olan hastalarda yapılan Faz 2 denemelerinde, monoklonal antikörlerin IgE, IL4 reseptörü-a, IL5, IL5 reseptörü, IL13'e oral antagoniste karşı etkinliğini araştırmıştır^{11,12}

Toplu olarak, bu deneysel sistemler, yalnızca harici alerjik tetikleyicilere değil, aynı zamanda içsel TH2 sitokinlerine yanıt olarak solunum yolu ve özofagusta eozinofilik inflamasyonun gelişimi arasında yakın bir bağlantı olduğunu gösterir.

EoE'li hastaların semptomlarında mevsimsel değişiklikler bildirdikleri belirtilmiş olup; ön çalışmalar yakın zamanda özofagus eozinofil düzeylerinde, özellikle proksimal özofagusta mevsimsel değişiklikleri belgelemiştir¹⁴. Yapılan son çalışmalarda gen-çip incelemesinde belirgin bir eotaksin-3 artışı görülmüştür. Eotaksin-3 düzeyleri doku eozinofilisi ve mast hücre sayısı ile bağlantılıdır ve eozinofiller için bir kemokin olması onun EoE patojenezinde önemli bir molekül olduğunu göstermiştir. Eozinofilik özofajit hastalarında eotaksin-3 geni üzerinde tek-nükleotid polimorfizmi bulunmuştur. Bu bulgu EoE topluluğunun %14'ünün belli bir genetik polimorfizme bağlı olduğunu düşündürmüştür¹⁵.

2.3.3. İmmünojenetik Faktör

EoE'li hastalarda genetik risk faktörleri vardır. EoE'li hastalarda eotaksin 3, timik stromal lenfopoyetin (TSLP), filagrin (FLG), desmoglein-1 (DSG1), STAT6, kalpain 14 (CAPN14) ve CRLF2'yi kodlayan CCL26 gibi genlerdeki genetik varyantlar EoE'li hastalarda tanımlanmıştır¹⁶. TSLP, sadece EoE'de değil, aynı zamanda astım gibi diğer hastalık durumlarında da Th2 aracılı immün yanıtta çok önemli bir rol oynar¹⁷. TSLP, EoE'si olan kişilerin epitelinde aşırı eksprese edilir; sırayla bazofilleri aktive eden Th2 lenfositlerini aktive eder¹⁸.

Son olarak, IL-4, IL-5, CCL3 ve CCL4'ün salgılanması, STAT5 ve STAT6 yollarını aktive eder, bunlardan ikincisi, eotaksin 3, kalpain 14 ve desmoglein-1 gibi çok önemli molekülleri düzenler¹⁸. IL-13, özofagus epitelinde 2 molekülün salgılanmasını indükler. Birincisi, özofagus dokusunda eozinofilleri çeken önemli bir kemokin olan eotaksin 3, özofagus dokusunda kollajenin yeniden şekillenmesine ve birikmesine neden olur¹⁹. İkincisi kalpain 14, özofagusa özgü, desmoglein-1'i parçalayan ve böylece özofagus epitel bariyerinin bozulmasına yol açan bir proteolitik enzimdir. IL-13 daha sonra önemli bir desmozomal protein olan desmoglein-1 üretimini azaltır, böylece özofagus epitel bariyerindeki lezyonları arttırır²⁰. EoE'nin immünooglobulin E'den (IgE) etkilendiği gösterilmemiştir²¹; bununla birlikte, doku örneklerinde IgG4'te bir artış bulunmuştur ve bazı serum örneklerinde süt, buğday,

soya, yumurta, yer fıstığı/fındık ve balık/kabuklu deniz ürünleri gıda alerjenlerine özgü IgG4 bulunmuştur²², bu da EoE'nin gerçekten IgG4 aracılı bir hastalık olduğu teorisini desteklemektedir. Klinik pratikte özofagus biyopsilerinde IgG4 için immün boyama, %48 gibi düşük bir duyarlılığa sahip olduğundan EoE tanısında etkili olmamıştır²².

2.3.4. Çevresel Faktörler

Son yıllarda EoE insidansındaki artışa neden olduğu düşünülen birkaç faktör vardır²³. Bunlar şekil 2.3'te gösterilmiştir²⁴. (1) Hijyen ve bakteriyel disbiyoz hipotezi, yani modern yaşam ve hijyen koşullarının enfeksiyon insidansını azalttığı hipotezi daha az bakteri maruziyeti ile sonuçlanır ve böylece vücudun mikrobiyotasını ve epitel geçirgenliğini değiştirir ; (2) Aeroalerjen hava koşullarındaki değişiklikler ve havadaki polen konsantrasyonları²⁵ veya gıdanın işlenmesi ve paketlenmesinde kullanılan genetik ve kimyasal modifikasyonlar²³, (3) Bazı ülkelerde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ile enfeksiyon sıklığının azalması (bu bakterinin Th1 ve Th17 popülasyonlarını arttırdığı, Th2'yi azalttığı bulunmuştur²⁶; (4) Gastroözofageal reflü hastalığı (GERD), intraepitelyal bağlantıların yaralanmasına yol açan ve mukozal empedans ile ölçüldüğü üzere özofagus epitelinde daha fazla alerjen geçirgenliğine neden olan bir durum²⁷; (5) Proton pompası inhibitörlerinin (PPI'ler) eotaksin salgısını bloke ederek bir anti-inflamatuar etki gösterir, asit sekresyonunu azaltır ve sindirim enzimlerinin aktivasyonunu azalır, sindiremeyen bu proteinler özofagus epiteline zarar verebilir²⁸.

LRRC32) arasında paylaşılan veya EoE'ye özgü (CAPN14) ve ayrıca EoE ile ilişkili Mendel Bozuklukları arasında paylaşılan spesifik hastalık riski lokusları şu şekilde özetlenmiştir¹⁷.

Tablo 2.1. Eozinofilik özofajit'e ait genetik risk lokuslar

EoE genetik risk lokusları	Kodlanmış genler	Varsayılan genetik mekanizma	Patojenik mekanizma
2p23	CAPN14	Promoter varyantı, muhtemelen epigenetik mekanizmayı içeren CAPN14'ün genotipe bağlı ekspresyonuna yol açar.	IL-13 tarafından indüklenen ve epitelyal homeostaz ve onarımda yer alan düzenleyici bir enzimdir.
5q22	TSLP WDR36	TSLP'nin genotipe ile ilişkili çoklu risk alelleri	TSLP, Th2 hücre gelişimini indükler ve eozinofilleri ve bazofilleri aktive eder.
11q13	LRRC32	Mekanizması henüz açıklanamadı	LRRC32, bir TGF- β bağlayıcı proteindir
12q13	STAT6	STAT6, IL-4 ve IL-13 sinyalizasyonunun birincil aracısıdır.	IL-4R α 'nın aşağı akış sinyalleşme aracısıdır.
9q13 RGS9BP	ANKRD27 PDCD5	Mekanizması henüz açıklanamadı.	ANKRD27, SNARE kompleksini inhibe eder; PDCD5, apoptotik yollarda yer alır. RGS9BP

2.3.6. Klinik

Eozinofilik özofajitin bulguları yaşa bağlı olarak değişir. Diğer birçok hastalıkta olduğu gibi, çocuklarda ve yetişkinlerde semptomların dağılımı ve ortaya çıkma yaşı arasında bazı farklılıklar belirtilmiştir^{31,32}. Beslenme reddi veya beslenme intoleransı, daha küçük yaşlarda olmakta birlikte (%5-%82), çocuklarda en sık GÖRH benzeri semptomlar, kusma ve karın ağrısı da yaygın olarak bildirilmiştir (kusma; %8-100; karın ağrısı; %5-68). Disfaji ve takılma hissi de rapor edilmiştir (disfaji için %16-100 aralığında; gıdaların takılması için %10-50 arasında). Bu semptomların yaşla birlikte giderek daha yaygın olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda ortaya çıkan diğer semptomlar arasında büyüme geriliği (%5-%19), göğüs ağrısı (%10-17) ve ishal (%1-%24) mevcuttur^{31,32}. Yaşlara göre klinik bulgular Tablo 2.2.'de gösterilmiştir³³.

Tablo 2. 2. Eozinofilik Özofajitli Çocuklarda yaşa göre en sık karşılaşılan klinik bulgular

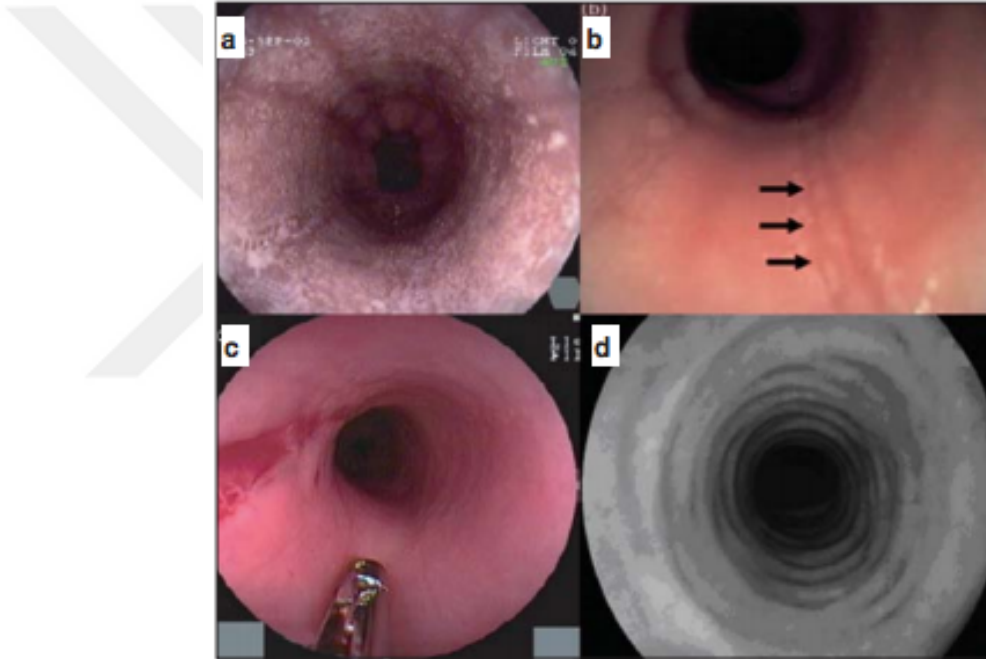
Süt Çocuğu	Besini reddetme veya tahammülsüzlük, huzursuzluk, kusma, büyüme geriliği
Çocuk	Karın ağrısı, kusma, GÖRH'ye benzer belirtiler, zor yutma, besinlerden iğrenme / sınırlı diyet, büyüme geriliği
Ergen	Disfaji, özofagusta besin takılma hissi, bulantı, GÖRH'ye benzer belirtiler, sınırlı diyet
Erişkin	Disfaji, özofagusta besin takılma hissi

2.3.7. Laboratuvar

Endoskopik bulgular:

Eozinofilik özofajitli hastalarda tanı koydurucu endoskopik bulgular olmamasına rağmen, şüphelenilen olgularda ilk tanısal basamak üst gastrointestinal sistem endoskopisidir. Longitudinal çizgilenme, beyaz eksüda/plak, nodül, frajil

mukoza (krepon kagidi görünümü), trakealizasyon, küçük çaplı özefagus, halkalaşmış özefagus, schatzki halkası ve striktür sık görülen endoskopik bulgulardır (Şekil 2.4.)^{34,35,36}. Longitudinal çizgilenme ve “krepon kağıdı” mukoza dışındaki tüm listelenen bulgular diğer özofagus hastalıklarında da bildirilmiştir. Bu bulguların hiçbiri EoE için patognomonik olarak gösterilmese de uygun klinik bağlamda, bu bulguların 1’den fazlasının varlığı EoE tanısını kuvvetle düşündürmektedir. Buna karşılık, bazı çalışmalar normal görünen mukoza da bildirmiştir. Biyopsi ile eozinofilisinin histolojik olarak doğrulanması asıl tanı koydurucu parametredir^{34,36}.



Şekil 2.4. Eozinofilik özofajit’de endoskopik görünümlemler³²:

- (a) Beyaz eksüda,
- (b) Longitudinal çizgilenme,
- (c) Frajil mukoza (krepon kagidi görünümü), (biyopsi forsepsinin dokunmasından sonra lasere olmuş)
- (d) Trakealizasyon

IgE düzeyi:

Alerjik hastalıklarda, spesifik IgE seviyeleri sıklıkla duyarlılığın gösterilmesinde yardımcı olmaktadır. EoE’li çocuk hastaların %75’inde IgE

yüksekliği tespit edilmiřtir³. Çoğu alerjik hastalıklarda da IgE yüksekliği olduğu için EoE için spesifik olmayabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda IgE düzeyi ile hastalığın gidişatı ile ilgili bir ilişki kurulamamıřtır³.

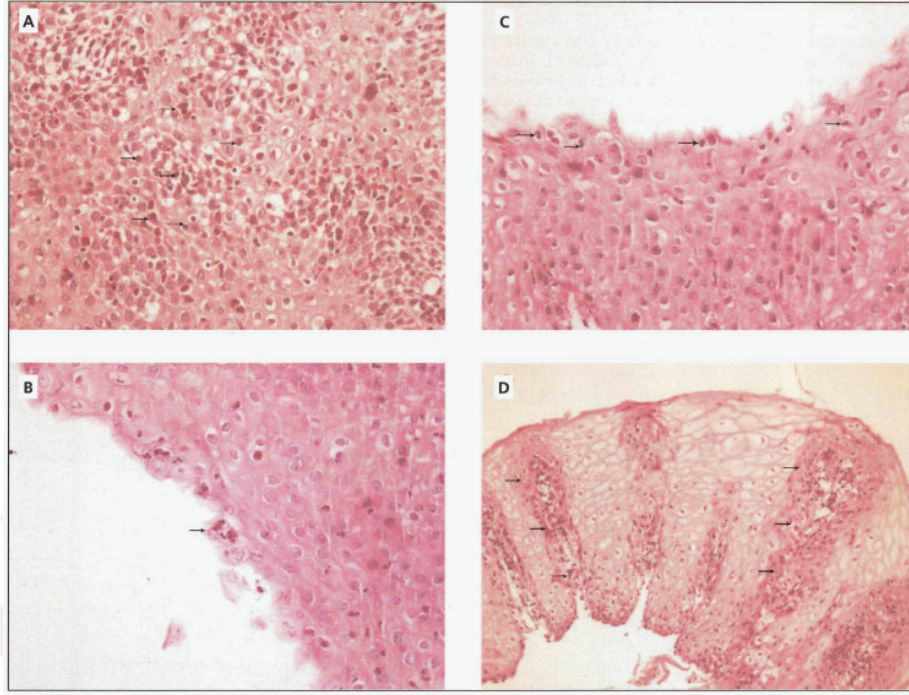
Periferik Eozinofil Sayısı:

Eozinofilik özofajitli hastaların çoğunda periferide eozinofili gözükmektedir(>%4 eozinofil).

Yapılan bir çalışma yükselmiş periferik eozinofil sayısı ile hastalığın şiddetini anlamlı bulmuştur^{37,38}. Ancak kaç kat arttığı ya da belirli bir yükselme ile ilgili net çalışma henüz yoktur.

2.3.8. Tanı

AGA/JTF (Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) ve Alerji-İmmünoloji Uygulama Parametreleri (JTF) klinik kılavuzları, tedavi etkisini tanımlamak için histolojik sınır değeri olan 15 eos/BBA'yı kullanmaya dayalı önerilerini temel almıřtır³⁹. Tanı için klinik semptomların yanı sıra özofagus eozinofilisinin histolojik olarak doğrulması ve ikincil nedenlerin dışlanması gerekir. EoE'nin histolojik doğrulması, büyük büyütme alanı (eos/BBA) başına maksimum subepitelyal eozinofili ≥ 15 eozinofil gösteren endoskopik biyopsileri gerektirir⁴⁰. Histopatolojik incelenmesinde özofagus mukozasındaki patolojik bulgular en sık grlen ise eozinofilik mikro apse (>4 eozinofilin intraepitelyal alanda bir arada bulunup kümeleşmesi), eozinofillerin epitelyum tabakasının yüzeyinde birikmesi ve eozinofillerin degranlasyonudur (şekil 2.5)^{41,42}.



Şekil 2.5. Eozinofilik özofajit’de histopatolojik incelenmesi³⁶;
A. İntraepitelyal eozinofil artışı
B. Eozinofilik mikroapse
C. Eozinofillerin epitel tabakasının yüzeyinde birikimi
D. Lamina propriadaki papillaların uzaması

Gastroözofageal reflü hastalığını (GERD) semptomlardaki benzerlik ve özofagus eozinofilik inflamasyonu nedeniyle EoE’den ayırt etmek zor olabilir. Sadece özofagus distalini içeren özofagus eozinofilisi, GÖRH’de sıklıkla distal asit maruziyeti ile ilişkilendirilse de, bu özofagus eozinofili paterni EoE’de de görülebilir. Endoskopik bulgular (reflü özofajiti, peptik striktür veya Barrett özofagusu gibi reflü komplikasyonlarının yokluğu ve EoE özelliklerinin varlığı) ve ayrıca bir proton pompası inhibitörleri (PPI’ler) denemesinden sonraki yanıt, 2 hastalık antitesini ayırt etmek için kullanılabilir. Daha arada kalınan durumlarda mukozal empedans testi kullanılarak doğrulama yapılabilir. Özofagus eozinofilisinin nedenlerinin listesi Tablo 2.3.’de verilmiştir^{3,43}.

Tablo 2.3. Özofagusta eozinofilik infiltrasyon ile giden hastalıklar^{3,43}

Birincil nedenler

Özofagus tutulumu olan eozinofilik gastrit, gastroenterit, kolit
Hipereozinofilik sendrom (Gastrointestinal tutulum ile giden)

İkincil nedenler

Gastroözofageal reflü hastalığı
Özofagus dismotilite sendromları
Enfeksiyonlar
Çölyak hastalığı
İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları
Enflamatuvar barsak hastalığı
Pemfigus
Vaskülit
Graft-vs-host hastalığı
Hipermobilitate sendromları

2.3.8.1. Tanı Ölçütü Olarak Proton Pompa İnhibitörüne Yanıt

Özofagus eozinofilisi olan hastaların en az üçte birinde sadece PPI kullanımı sonrası histolojik olarak remisyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{44 45}. 2018 uluslararası konsensüs bildirisine kadar, EoE tanısı konmadan önce PPI-REE'yi ekarte etmek için günde iki kez PPI tedavisinin 2 aylık bir denemesi gerekiyordu.⁴⁶ Ancak, EoE'de PPI'ların tanı stratejisi olarak kullanılması tartışmalı olarak kalmıştır. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, PPI-REE ve EoE'nin benzer immünohistokimya, doku moleküler belirteçleri ve genetik değişiklikleri paylaştığını öne sürmüştür. Ek olarak, PPI-REE'li hastalar diyet ve topikal kortikosteroid tedavilerine küçük serilerdeki EoE hastalarına benzer şekilde yanıt verdiği çalışmalarda saptanmıştır. Böylece PPI-REE tanısı, güncellenmiş uluslararası konsensüs tanı kriterlerinde PPI-REE'nin muhtemelen EoE ile aynı patojenik inflamatuvar mekanizmayı paylaştığı bulgusunu yansıtan tanı algoritmalarından kaldırılmış olup alt tipi olarak düşünülmüştür⁴⁰.

2.3.9. Tedavi

2.3.9.1. Proton Pompa İnhibitörleri: EoE teşhisi konmadan önce artık PPI (Proton Pompa İnhibitörleri) denemeleri gerekmediğinden, PPI'lar artık etkili bir birincil tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. EoE'de PPI'ın terapötik mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, PPI'nin anti-inflamatuar özelliklere sahip olabileceği öne sürülmüştür⁴⁷. Diğer bir potansiyel mekanizma, özofagus mukozal bütünlüğünün restorasyonunu ve bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesini, böylece mukoza yoluyla alerjen akışının azaltılmasını içerir⁴⁸. Plasebonun %13'üne kıyasla %42 histopatolojik yanıt oranı bildiren 23 gözlemsel çalışmaya dayalı olarak (göreceli risk [RR], 0.66; %95 GA, 0.61-0.72), AGA/JTF klinik kılavuzları, belirli hastalar için tedavi uygulanmamasına kıyasla PPI'yı önermiştir³⁹. Bu öneri, değişken PPI dozlamalı retrospektif çalışmalarında şiddetli EoE'nin remisyonunu sağlamak için PPI'nin en az 8 hafta boyunca günde iki kez (çocuklarda 1 mg/kg) kullanılması şeklinde olmuştur.

2.3.9.2. Topikal Kortikostreoidler: Özofagusa topikal olarak verilen kortikosteroidlerin, EoE için etkili bir tedavi şekli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Yutulan kortikosteroidler, TH2 yanıtını aşağı regüle ederek ve özofagus mukozal bütünlüğünü geliştirerek bir anti-inflamatuar etki sağlamaktadır⁴⁹. En çok kullanılan 2 kortikosteroid, astım tedavisi için tasarlanmış budesonid ve flutikazon propiyonat türevi ilaçlardır. Sıvı budesonid kullanan daha önceki denemeler, yutulduğunda yemek borusunu kaplayan viskoz bir yapay tatlandırıcı (sükraloz) ile karıştırılarak verilmiştir. Son zamanlarda, efervesan veya ağızda dağılılabilen tabletler ve oral süspansiyon dahil olmak üzere EoE için özel olarak tasarlanmış budesonid formülasyonları da araştırılmaktadır. Flutikazon propiyonat inhaler (ara parçası olmadan) yolla verilir ve hastalar ilacı solunmak yerine aerosolü yutmaları talimatı verilerek kullanımı önerilmektedir. Topikal kortikosteroidlerin etkinlikleri, çok sayıda randomize çalışmada ve meta-analizde klinik semptomları azaltmanın yanı sıra endoskopik bulguları ve özofagus eozinofilisini iyileştirdiği gösterilmiştir.⁴⁰ 8 çift kör, plasebo kontrollü randomize çalışmayı içeren AGA/JTF tarafından yapılan özetle, plasebo ile tedavi edilen hastaların %86,7'sinde, glukokortikosteroidlerle tedavi edilen hastaların

%35,1'inde histolojik remisyona görülmediği saptanmıştır³⁹. Bununla birlikte, şu anda FDA tarafından EoE'nin spesifik tedavisi için hiçbir ilaç onaylanmamıştır, ancak bir budesonid tablet formülasyonu EoE için 2018 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanmıştır³⁹.

2.3.9.3. Diyet tedavisi: Eozinofilik inflamasyonun ana tetikleyicisi olarak gıda alerjenleri kavramı ve EoE tedavisi için diyetten kaçınmanın etkinliği, Kelly ve arkadaşları⁵⁰ tarafından 1995 yılında EoE'li 10 çocuğun özofagus histolojisinin normalleşmesine ve 6 haftalık bir amino asit bazlı elementer diyet sonra klinik remisyona ulaştığı çalışmada gösterilmiştir. O zamandan beri çok sayıda çalışma, yetişkin ve pediatrik popülasyonda EoE için gıda tetikleyicileri bulgusu belirtilmiş ve diyetten kaçınma tedavisi EoE için birinci basamak tedavi olarak belirtilmiştir. Hedefli (alerji testi dahil olmak üzere diyet tedavi stratejileri yönlendirilmiş eliminasyon diyeti), ampirik eliminasyon diyetleri veya elementer diyetler, yüksek etkinlikleri, nispeten düşük maliyetleri ve güvenlik profilleri nedeniyle sıklıkla önerilmektedir⁵⁰.

Elementer Diyet; Protein içermeyen amino asit bazlı bir formül kullanan elementer diyet, EoE'de klinik ve histolojik iyileşmeyi indüklemeye mükemmel etkinlik göstermiştir.⁵¹ Genel olarak, yakın zamanda yapılan bir metaanalizde elementer diyetin EoE'deki etkinliği hem pediatrik hem de yetişkinlerde yaklaşık %90 olarak saptanmıştır⁵². Bununla birlikte, zayıf lezzetliliği, yüksek maliyeti ve yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisinin yanı sıra, gıdaya yeniden başlama süresinin toplam uzunluğu da dahil olmak üzere, temel diyetle ilgili birçok pratik sınırlama vardır. Bu nedenle AGA/JTF, klinisyenlerin temel diyetleri değerlendirirken alternatif tıbbi ve diyet yönetimi seçenekleri için hasta yaşını ve tercihlerini dikkate almalarını tavsiye eder³⁹.

Alerji Testi ile Eliminasyon Diyeti; İdeal olarak, EoE’de gıda tetikleyicilerini doğru bir şekilde tahmin edebilen, girişimsel olmayan, hızlı bir gıda alerjisi testi, uzun süreli ilaç ihtiyacını ve gıdanın yeniden verilmesi sırasındaki zahmetli ve uzun süreci ortadan kaldıracaktır. Bununla birlikte, deri prick testi (DPT), atopi yama testi (AYT) ve serum antijenine özgü IgE testi de dahil olmak üzere mevcut gıda alerjisi testlerinin EoE gıda tetikleyicilerini belirlemede tutarsızlığı ve genel olarak yararsızlığı, birçok çalışmada gösterilmiştir⁵³. Spergel ve arkadaşları⁵³ EoE’li hastalarda DPT, AYT ve kombine DPT/AYT için pozitif prediktif değerleri (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) bildirmişlerdir. DPT için PPD’ler ortalama %47 ile gıda türleri arasında değişiklik gösterirken, Süt hariç test edilen çoğu gıda için NPD’ler >%90 olarak saptanmıştır. Tek başına AYT, süt hariç çoğu gıda için ortalama PPD %44 ile ve %90 NPD olarak bulunmuştur. DPT ve AYT’yi birleştirmek, buğday ve süt dışındaki tüm gıdalar için NPV’leri %93’e yükselttiği gösterilmiştir. AGA/JTF, EoE gıda tetikleyicilerinin tanımlanması için mevcut alerji bazlı testlerin sınırlı doğruluğu nedeniyle EoE hastalarının tıbbi tedaviyi veya alternatif bir diyet tedavisini düşünmesini önermektedir³⁹.

Ampirik Eliminasyon Diyetleri; Temel diyetin pratik sınırlamaları ve alerji testine yönelik eliminasyon diyetinin güvenilmezliği nedeniyle, 2006 yılında pediatrik EoE hastalarında ampirik gıda eliminasyon diyeti (GED) önerilmiştir⁵⁴. 6-GED, 6 gıda (inek sütü, buğday, yumurta, soya, yer fıstığı/ağaç kuruyemişleri ve balık/kabuklu deniz ürünleri) alerjeninin ortadan kaldırılmasından oluşur, ardından sırayla diyetler tek tek bozularak histolojik yanıt izlenmesi önerilmektedir⁵⁴. Ancak 6-GED’deki diyet kısıtlaması seviyesi, çoğu EoE hastasında muhtemelen gereksizdir, çünkü tipik olarak sadece 1 veya 2 gıda tetikleyicisi tanımlanır ve daha az kısıtlayıcı bir 4-GED önerilmiştir. Yakın zamanda, yalnızca ilk 1 veya 2 gıdanın (süt ve buğday) ve ardından yanıt vermeyenlerde ilk 4’ün ve ardından ilk 6’nın önceden elimine edildiği bir aşamalı yaklaşım tedavisi çalışmalarda önerilmiştir⁵⁵. 2-GED hastaların %43’ünde remisyon sağlandığı, remisyon oranları daha önce bilinen oranlara göre yükselirken, yanıt vermeyenlerde kademeli eliminasyon diyeti uygulanması önerilmiştir (4-GED’de %60 ve 6-GED’de %79). Genel olarak, 2-GED veya 4-GED’e yanıt

verenlerin %92'sinde 1 veya 2 gıda tetikleyicisi vardı, bu da 6-GED ile daha geniş eliminasyon uygulamasının muhtemelen gereksiz olduğu çalışmalarda gösterilmiştir⁴³.

2.3.9.4. Yeni Tedaviler (Biyolojik Ajanlar): Yeni tedaviler EoE'nin gelişimi ile ilişkili spesifik immün yanıt yollarını hedeflemek üzere tasarlanmıştır. AGA-JTF kılavuzları, EoE'nin IL5, IL4 veya IL13'e karşı antikorlarla tedavisi için bir öneride bulunmamaktadır⁵⁶. Yapılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada IL5'e karşı kullanılan antikorların, EoE'nin histolojik bulgularında düzelme yaptığını gösterilmiştir³⁹. Yetişkinlerde yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir anti-IL13 tedavisinin de, EoE'nin histopatolojik ve endoskopik özelliklerinde önemli azalmalar yaptığı bildirilmiştir⁵⁷. Çalışma semptom iyileşmesini göstermek için güçlü olmasa da, özellikle hastaların %50'si steroide yanıtız olarak tanımlanmıştır. Yine IL-4 reseptörlerine karşı kullanılan antikorların hasta semptomlarını ve EoE'nin histolojik ve endoskopik özelliklerini azalttığını çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir⁵⁸. Tablo 2.4'te EoE tedavisinde kullanılan biyolojik ajan tedavileri tablo olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.4. EoE tedavisinde kullanılan biyolojik ajan tedavileri¹²

Hedef	Patogenezdaki rolü	Eoe'deki klinik denemeler	Eoe olmayanlarda klinik denemeler
IL5 ve IL5 reseptörü (IL5R)	Eozinofillerin aktivasyonu ve alımı	Mepolizumab (faz 2, pediatrik çalışma, yetişkin çalışması), reslizumab (faz 2, pediatrik deneme)	Mepolizumab (astım, hipereozinofilik sendrom) Reslizumab (astım)
L13	Eozinofil alımını, bariyer fonksiyon bozukluğunu, yeniden şekillenmeyi teşvik eder	QAX576 (faz 2, yetişkin denemesi), RPC4046 (faz 2, yetişkin denemesi)	Tralokinumab (astım, atopik dermatit)
IL4 reseptörü	T yardımcı 2 hücreli inflamatuvar sürecin bakımı	Dupilumab (yetişkinlerde faz 2 ve 3 denemeleri)	Dupilumab (atopik dermatit, astım, nazal polipozisli kronik rinosinüzit)
IgE	Mast hücrelerinin aktivasyonu	Omalizumab (yetişkinlerde faz 2 denemesi)	Omalizumab (astım, ürtiker)

2.3.9.5. Dilatasyon Tedavisi: Eozinofiller ve mast hücreleri tarafından sitokin TGF- β 'nin artan üretimi, fibroblastların toplanması, epitelyal-mezenkimal geçişin artması ve düz kas kontraksiyonunun artması ile özofagus duvarının fibrosiz ile kalınlaşmasına neden olur⁵⁹. Devam eden fibrostenotik yeniden şekillenme endoskopik olarak striktürler, halkalar özofagusta görülür. Özofageal dilatasyon, ise striktürler geliştiği zaman uygulanır. Ancak bu tedavi ile şikayetlerde geçici olarak rahatlama sağlanmaktadır. Dilatasyon işlemi, floroskopi altında balon ve bujiler kullanılarak yapılmaktadır. Bu tedavi şekli, özofageal derin yırtıklar ve perforasyon gibi ciddi riskleri nedeniyle deneyimli merkezlerde yapılmalıdır⁴³.

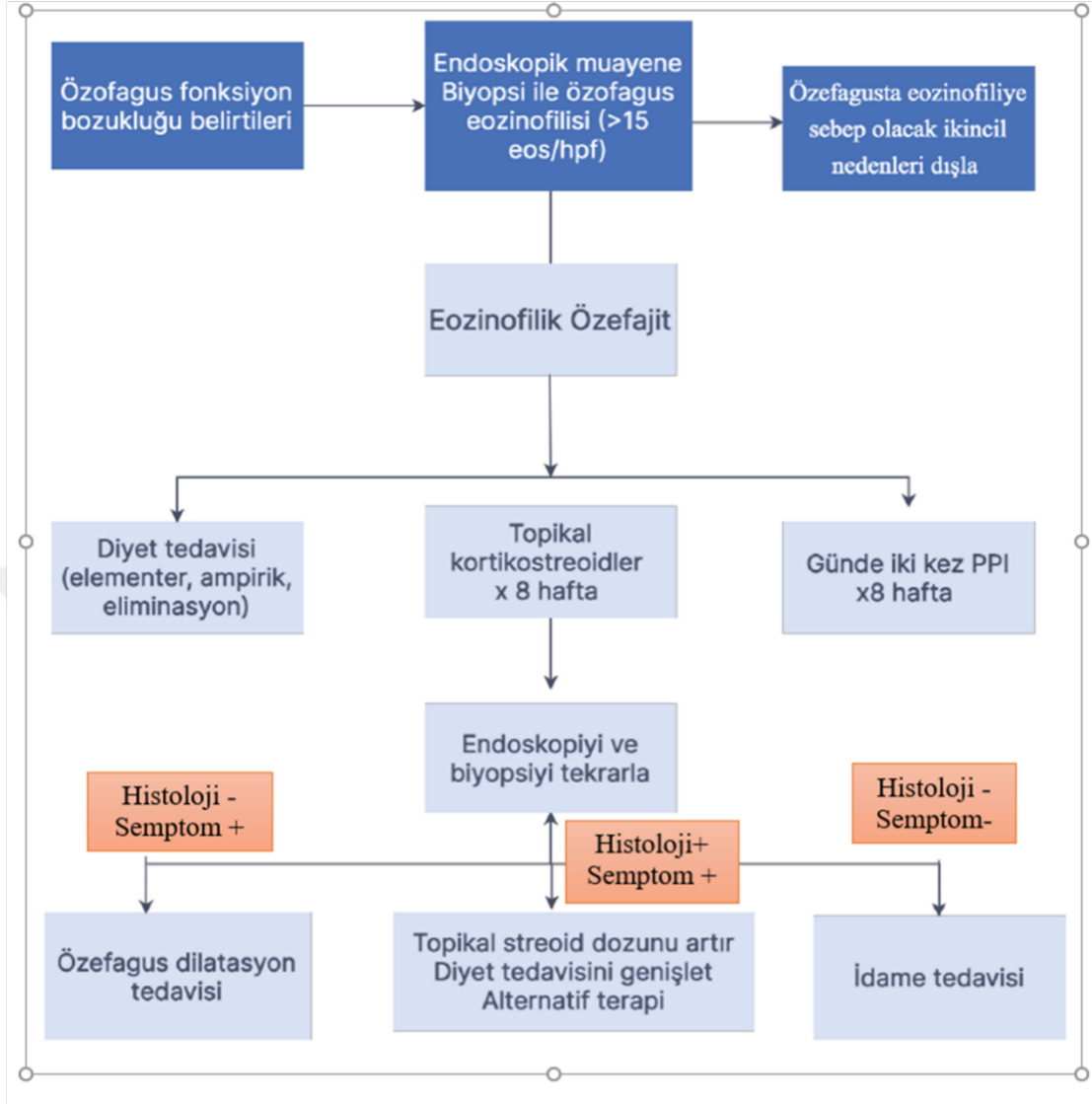
Tablo 2.5. Eozinofilik özofajitte tedavi seçeneklerinin avantajları ve Dezavantajları⁴³

Eozinofilik özofajit tedavi	Avantajları	Dezavantajları
İlaçlar	En az 1/3'ünde görülen histolojik yanıt	“Yara bandı” yaklaşımı İlaç almanın verdiği rahatsızlık
Proton Pompa İnhibitörleri	Tedaviye başlama kolaylığı Diyet kısıtlamasının olmaması Daha az endoskopi gerekli olması Düşük maliyetli	Uzun vadeli güvenlik verileri mevcut ancak tartışmalı
Topikal kortikostreoidler	Kanıtlanmış histolojik ve klinik etkinlik Tedaviye başlama kolaylığı Diyet kısıtlaması yok Daha az endoskopi gerekli olması	İlaç maliyeti “Yara bandı” yaklaşımı İlaç almanın verdiği rahatsızlık Uzun vadeli ilaç güvenliği belirsiz
Diyet Ampirik Eliminasyon	Sorunun “kaynağına” (gıda tetikleyicisi) ulaşmak Minimum yan etkiler Düşük bakım maliyeti Uzun süreli ilaca gerek olmaması	Çoklu endoskopi gerekli olması Yaşam kalitesi üzerindeki negatif etkisi Yeterli beslenmeyi sürdürme zorluğu
Dilatasyon tedavisi	Fibrostenotik yeniden şekillenmeyi tedavi etmek için en etkili strateji Semptom iyileşmesi için sürekli etki EoE’de iyi güvenlik profili	Özofagus inflamasyonu üzerinde etkisi yok İşlem sonrası sık göğüs ağrısı

2.3.10. Yönetim Algoritması

Son 20 yılda EoE ile ilgili araştırmalarda kaydedilen ilerleme, EoE'nin yönetimine yardımcı olmak için kanıta dayalı klinik kılavuzlar oluşturmuştur. Son kılavuzlara ve uzman konsensüs önerilerine dayanan bir yönetim algoritması Şekil

2.6.'da gösterilmektedir⁴³. Algoritma, EoE tanısından önce klinik semptomların ve histolojik özofagus eozinofilisinin gerekliliğini, ayrıca özofagus eozinofilinin sekonder nedenlerinin dışlanmasını özetlemektedir. Bir EoE teşhisi konulduktan sonra, standart birinci basamak tedavi seçenekleri tartışılmalı ve hastaya her tedavinin yararları ve riskleri hakkında danışmanlık verilmelidir. Tedavi planı kişiselleştirilebilir ve tedavi seçimi ortak karar vermeyi içermelidir. EoE ile ilişkili özofagus darlığı şüphesi yüksekse özofagus dilatasyonu düşünülmelidir, ancak bu eozinofilik inflamasyon tedavisi ile birlikte yapılmalıdır. Eozinofilinin düzelmesine rağmen kalıcı obstrüktif semptomları olan hastalarda da, ince özofagus darlıklarının tedavisi için özofagus dilatasyonu düşünülmelidir. Son olarak, tedaviye yanıt veren hastalarda idame tedavisi önerilmeli ve standart tedaviye yanıt vermeyen hastalarda alternatif tedavi veya deneysel denemeler düşünülmelidir. Eldeki sınırlı uzun vadeli tedavi verileri olduğundan, EoE'li hastalara klinik ve histolojik remisyona sağlandıktan sonra bile düzenli klinik takip önerilmelidir. Asemptomatik hastalarda idame tedavisinde remisyona girdikten sonra rutin endoskopik değerlendirmeyi destekleyecek şu anda hiçbir kanıt yoktur; bununla birlikte, semptom nüksü durumunda tekrar endoskopik muayene düşünülmelidir⁴³.



Şekil 2. 6. Mevcut kılavuzlara ve uzman tavsiyelerine dayalı olarak önerilen bir eozinofilik özofajit yönetim algoritması⁴³

-, mevcut olmayan; +, mevcut; eos/BBA, yüksek büyütme alanı başına eozinofil; PPI, proton pompası inhibitörü

2.3.11. İdame Tedavisi

EoE'de idame tedavisine karşı bazı soru işaretleri halen mevcuttur. Hasta tedavisinden sonra remisyon döneminde semptomu olmadan tekrar nüks edebilir. Kronik tedavi uygun maliyetli olmayabilir; steroid kullanımının uzun vadeli yan etkileri olabilir. Ayrıca eliminasyon diyetinin getirdiği diyet kısıtlamalarının yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri ve kronik tedaviler için hedefler de iyi tanımlanmamıştır⁶⁰.

EoE, diyabet veya hipertansiyon gibi ciddi bir kronik hastalık olmamasına rağmen, özofagusta uzun süredir devam eden hasar, özofagus darlığı gibi sonuçlara yol açabilir. Bu bağlamda ve mevcut tedavilerin minimal yan etkileri olduğu düşünüldüğünden, tedaviye uzun süreli olarak devam etmek daha mantıklı görülmektedir. AGA-JTF kılavuzları, kısa süreli tedaviden sonra remisyonda olan hastalar tarafından yutulan topikal kortikosteroidlerin sürekli kullanımını önermektedir³⁹. Küçük bir çalışmada, hastalar 1 yıl boyunca düşük doz budesonid (günde iki kez 0,25 mg) ve plasebo alan gruplara ayrılarak karşılaştırıldığında, budesonid verilen hastalarda eozinofil yoğunluğunda önemli azalmalar olmasına rağmen, hastaların sadece %36'sı 1 yılda eozinofil yoğunluğunu <5 eos/bba korumuştur. Hiçbir doz çalışması, diğer uygun veya yeterli olarak günde iki kez 0,25 mg seçimini desteklememiştir³⁸. Düşük idame budesonid dozu, günde iki kez 1 mg'lık bir indüksiyon dozu ile karşılaştırıldığında, EoE'li yetişkinlerin >%70'inin, 48 haftada kombine klinik ve patolojik (<15 eos/bba) yanıtı sürdürdüğünü bulmuştur⁶¹. Ek olarak, tek gruplu gözlemsel PPI çalışmaları, doz azaltımına rağmen çoğu yetişkinde kalıcı histolojik yanıtlar bildirmiştir⁵⁶. Eliminasyon diyetlerinin uzun vadeli etkinliği hakkında çok az veri vardır.

EoE'nin uzun süreli tıbbi tedavisinin etkinliğini destekleyen patoloji ve semptom verileri olmasına rağmen, idame tedavisinin dayanıklılığı, güvenliği ve geçerliliği konusunda belirsizlikler halen devam etmektedir. AGA-JTF kılavuzu, mevcut

kanıtlarla ilgili sınırlamaları nedeniyle, uzun vadeli tedavi kararlarına hasta ile birlikte karar verilmesini önermektedir³⁹.

2.4. Türkçe Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru V2.0 (Tr-PEÖSS v2.0)

Pediatrik eozinofilik özofajitte çok çeşitli semptomlar olabilir: daha rahat tanınabilen takılma hissi ve disfajiden, daha az belirgin olan beslenme bozuklukları ve karın ağrısına kadar semptomlar mevcuttur³. Pediatrik EoE semptomlarını ölçmek için bir anket geliştirmeye yönelik önceki çabaların çoğu, semptom skorları ile eozinofil sayılarıyla histolojik sonuçlar, özellikle özofagus eozinofil sayıları arasındaki korelasyonlara odaklanmıştır⁶². Bugüne kadar, FDA tarafından önerilen ve pediatrik EoE'ye özel geliştirilen hasta ve ebeveyn tarafından bildirilen bilgiler ile semptomları yakalayan birkaç onaylanmış araç olmuştur⁶³. Yalnızca uzman görüşüne dayalı olarak EoE için bir semptom skoru geliştirmeye yönelik bu önceki çabalar, sağlık sonuçlarını ve yaşam kalitesini iyileştirmek için giderek daha önemli hale gelen semptom şiddeti veya tedaviye yanıt konusunda hastanın algılarını tam olarak hesaba katmamıştır⁶³. Bu nedenle, hastanın kendi bildirişi ve ebeveyn vekil tarafından bildirilen sonuçlar olarak geliştirilecek şiddet indekslerine önemli bir ihtiyaç vardır. İyi tasarlanmış ve onaylanmış ölçekler, son on yılda kronik hastalıkların tedavisi için giderek daha fazla tanınmaktadır⁶⁴. . Pediatrik EoE semptom skorunun, ailelerle ilgili pediatrik EoE sonuçlarını daha iyi analiz etmek için değerli yeni bir araç sağlayacağı açıktır. Tedavi sorunlarının yanı sıra semptomlar ve uyumsuz davranışlar yaşam kalitesini etkileyebilir ve hasta tarafından bildirilen sonuçların ana bileşenlerini ölçen standartlaştırılmış ve onaylanmış Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skorları® (PEÖSS v2.0) Modülü kabul edilmiştir.

PEÖSS™ v2.0 2009 yılında Franciosi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir⁶⁵. EoE'nin klinik özelliklerinin histolojik ve moleküler bağıntılarını tanımlayan içerik doğrulanmış bir ölçektir. Tr- PEÖSS v2.0 bir çocuk/genç raporu (8-18 yaş) ve çocuklar/genç (2-18 yaş) için ebeveyn-vekil raporuna sahiptir. Tr-PEESS v2.0, EoE ile ilgili semptomların sıklığını ve şiddetini değerlendirir. Hem çocuk/genç

hem de ebeveyn vekil formu, 11'i sıklık ile ilgili (1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 20), 9'u sıklık ile ilgili olmak üzere 20 maddeden oluşmaktadır. Önem (2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 numaralı maddeler) alanlarına ilişkindir. Sıklık ve şiddet alanları, "hiçbir zaman"dan "hemen hemen her zaman"a ve "hiç fena değil"den "çok kötü"ye uzanan 5'li Likert tipi bir ölçek ve farklı duygu durumlarını ifade eden yüz figürleri ile puanlanmaktadır. Her iki alan için de madde puanları 0 ile 4 arasındadır. Toplam/alan puanları aralığı 0 ile 100 arasında bir ölçeğe dönüştürülür (0 = 0; 1 = 25; 2 = 50; 3 = 75; 4 = 100). Yüksek puanlar daha sık ve şiddetli semptomları gösterir. Türkiye'de ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlikleri Ertoy Karagöl ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir⁶⁶.

PEÖSS v2.0'daki 20 soru 4 ana alanda birleştirilmiş olup; disfaji, gastroözofageal reflü hastalığı (GERD), bulantı/kusma ve ağrı semptomları ile sorular sorulmuştur. Bu alanları daha fazla doğrulamak için, alanların klinik semptomlarına ve histopatolojik özelliklerle uyumlu olduğunu göstermek önemlidir⁶⁵. PEÖSS v2.0, çeşitli alanlarda yapılan çalışmalarda önemli hastalık yükünü önemli derecede göstermiştir. PEEÖS v2.0, hastalarda tanımlanan semptomlarla hastalığın şiddeti arttıkça tutarlı olarak tüm alanlarda orta düzeyde skorun arttığı gözlenmiştir^{67,68}. Bu sonuçlar, EoE'nin farklı yönlerini değerlendirmek ve farklı tedavilerin pediatrik hastaların yaşam kalitesi üzerindeki etkinliğini belirlemek için kullanılacak araçlar olarak belirtilmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza Medipol Üniversitesi Çocuk Alerji ve Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalları tarafından Şubat 2014 – Mart 2022 tarihleri arasında endoskopik, klinik ve patolojik bulgularla EoE tanısı konulan hastaların verileri retrospektif incelenmiştir. Hastalardan EoE tanısı ESPGHAN/NASPGHAN'ın 2013 yılında yayınladığı tanı algoritmasına göre konuldu. Bir büyük büyütme alanında en az 15 eozinofil varlığı EoE açısından anlamlı kabul edildi. Kronik hastalığı olan 3 SMA hastası kalıcı NG olması nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. NG ile beslenmeyen kronik hastalığı olan 1 serebral palsi, 1 kistik fibrozis, 2 çölyak hastası çalışmaya dahil edildi. 1 hastanın ise duodenum da eozinofilisi mevcuttu. Toplam 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, tanı yaşı (gün), endoskopi ve biyopsi sonuçları, klinik semptomları, eozinofil sayısı, Ig E düzeyi, atopi deri testleri, alerjen spesifik Ig E düzeyleri, aldıkları tedaviler ve yanıtları, izlem süreleri tedavi süresi ile klinik izlem verileri dosya kayıtlarından geriye dönük olarak kaydedildi. Hastaların boy ve kilo ölçümleri yaşlarına göre 5 yaş altı için WHO Anthro, 5 yaş üzeri için WHO Anthro plus programına girilerek ilgili z skorları bulundu⁶⁹.

3.2. Deri Prick testi

Prick test için ALK-Abello A/S, Horsholm, Denmark standart prick test solüsyonları (Yumurta beyazı, süt, buğday, soya, yer fıstığı ve balık) kullanılarak duyarlılıkları araştırıldı. Pozitif 31 onsens olarak histamin kullanıldı. Negatif kontrole göre 3 mm ve üzeri endurasyonlar pozitif olarak değerlendirildi⁷⁰.

3.3. Spesifik IgE ölçümü

Besin spesifik IgE ölçümleri floresan enzim immün değerlendirme yöntemi kullanıldı⁷¹ (UniCAP, Phadia; Uppsala, İsveç).

3.4. Atopi Yama Testi

Hastanın sırtına taze gıda finnchamber (aluminum disc) ile uygulandı. Test sonucu uygulanan bölgeden 48 ve 72 saat sonra değerlendirildi ⁶³. İzotonik salin ile negatif kontrol olarak uygulandı. European Task Force for Atopic Dermatitis 32onsensüs raporuna göre derecelendirildi⁷².

3.5. Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS)

EoE'li çocuklarda semptomları ölçmek için semptom sıklığı ve bu semptomların şiddeti sorgulayan Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS) anketi tüm hastalara retrospektif olarak ilk geliş şikayetleri sorgulanarak uygulandı (Tablo 3.6). Hastaların bir kısmına yüz yüze uygulanmış olup daha sonra kontrole gelmeyen hastalara telefonda sorularak anket yapılmıştır.

Tablo 3.1. Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru (PEÖSS) Anket Formu

Çocuğunuzun geçen AY yaşadığı EÖ problemlerini anlatın.

Sıklık					Şiddet				
Asla	Hemen hemen hiç (haftada birden az)	Bazen (Haftada 1 kez veya daha fazla)	Sık (Günde 1 kez)	Hemen her zaman (Günde 2 kez veya daha çok)	Hiç kötü değil	Çok az kötü	Biraz kötü	Kötü	Çok kötü
1. Çocuğunuz, ne sıklıkta göğüs ağrısı, sızı veya acı çekiyor?					2. Çocuğunuzun göğüs ağrısı, sızısı veya acısı ne kadar kötü ?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
3. Çocuğunuzda, mide yanması (göğsünde, ağzında veya boğazında yanma) ne sıklıktadır?					4. Çocuğunuz mide yanması (göğsünde, ağzında veya boğazında yanma) ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
5. Çocuğunuzun mide ağrısı veya karın ağrısı ne sıklıktadır?					6. Çocuğunuzun mide ağrısı veya karın ağrısı ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
7. Çocuğunuzun yutma güçlüğü ne sıklıktadır?					8. Çocuğunuzun yutma güçlüğü ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
9. Çocuğunuz lokmasının boğazına veya göğsüne takıldığını ne sıklıkta hisseder?					10. Çocuğunuzun lokmasının boğazına veya göğsüne takılması ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
11. Çocuğunuzun lokmaları yutarken çok sıvı içme ihtiyacı ne sıklıktadır ?					12. Çocuğunuzun lokmaları yutarken çok su içme ihtiyacı duyması ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
13. Çocuğunuz ne sıklıkta kusar (içkarır)?					14. Çocuğunuzun kusması (istifra etmesi) ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
15. Çocuğunuz ne sıklıkta bulantı (kusacak gibi olup kusamama) hisseder?					16. Çocuğunuzun bulantısı (kusacak gibi olup kusamaması) ne kadar kötü?				
0	1	2	3	4	0	1	2	3	4

Lütfen geri kalan sorular için diğer sayfayı çevirin. Teşekkür ederiz!

PEÖSS 2.0 (8-18) İzinsiz çoğaltılamaz Telif hakkı:©2010 CCHMC Tüm hakları saklıdır James Fransiosi, M.D. Tarafından geliştirilmiştir

Çocuğunuzun geçen AY yaşadığı EÖ problemlerini anlatın.

Sıklık					Şiddet				
Asla	Hemen hemen hiç (haftada birden az)	Bazen (Haftada 1 kez veya daha fazla)	Sık (Günde 1 kez)	Hemen her zaman (Günde 2 kez veya daha çok)	Hiç kötü değil	Çok az kötü	Biraz kötü	Kötü	Çok kötü
17. Yemek yerken, çocuğunuzun boğazına lokmalar ne sıklıkta geri gelir?					18. Yemek yerken çocuğunuzun boğazına lokmaların geri gelmesi ne kadar kötü ?				
0	1	2	3	4	0		2	3	4
19. Çocuğunuz ne sıklıkta diğerlerinden daha az yemek yer ?									
0	1	2	3	4					
20. Çocuğunuz, yemek yemek için diğerlerinden daha çok zamana ne sıklıkta ihtiyaç duyar?									
0	1	2	3	4					

Katıldığınız için çok teşekkür ederiz!

3.6. İstatistiksel Analizde Kullanılan Yöntemler ve Etik Kurul Onayı

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilirken SPSS (versiyon 22) paket program kullanıldı. Verilerin dağılımını değerlendirirken Shapiro Wilk testi kullanıldı. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verilirken normal dağılan nicel veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan veriler ise ortanca ve minimum ve maksimum olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve sonrası veriler karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı. Tedavi seçenekleri ile biyopsideki eozinofil miktarı değişimi arasındaki

ilişki değerlendirilirken Spearman Korelasyon testi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi.

Çalışma için etik kurul onayı İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başkanlığı'ndan 18.03.2022 tarihinde E-10840098-772.02-1949 sayılı yazı ile alınmıştır.



4.BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 49 hastanın 36'sı (%73,5) erkek, 13'ü (%26,5) kızdı, erkek: kız oranı 2,7:1 idi. Endoskopi yapıldığı ortanca yaşı 73 ± 50 ay saptandı. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) $16,6\pm 4,8$, z skoru ortalaması $0,11\pm 1,3$, hastaların %71,1 normal kilo aralığında %22,2 aşırı kilolu ve %7'ise zayıf olarak saptandı. Hastaların ortalama izlem süresi 10ay (2,5-22) idi. Hastaların %85'4'ünde başka alerjik hastalıklar mevcuttu. Eşlik eden alerjik hastalıklar tablo 4.1'de gösterilmiştir. Hastaların %31,3'ünde ailesinde atopi vardı. Hastalarımızın 2'sinde çölyak hastalığı, 1 serebral palsy, 1'inde kistik fibrozis; ayrıca 2 hastamızda anaflaksi öyküsü mevcuttu. 1 tane duodenum da eozinofilisi olan hasta mevcuttu.

Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri

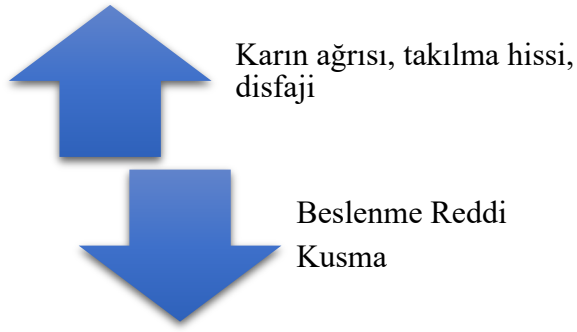
Genel Özellikler	
Cinsiyet	Hasta Sayısı n (%)
Kız	13 (26,5)
Erkek	36 (73,5)
VKİ (z-skoru)	Hasta Sayısı n (%)
Normal (z:1-(-2))	32 (70)
Aşırı kilolu (z:1-2)	10 (23)
Zayıf (z<-2)	3 (7)
Eşlik eden hastalıklar	Hasta Sayısı n (%)
Alerjik rinit	28 (55)
Reaktif havayolu hastalığı	15 (31,2)
Atopik dermatit	8 (16)

4.2.Tanı ve Laboratuvar

Hastaların başvuru anındaki semptomları kusma (%51,2), karın ağrısı (%49,1), bulantı (%46,1), beslenme reddi (%36), takılma hissi (%30,8), kabızlık (%25,6), disfaji (%22,2), ishal (%12,3), kanlı dışkılama (%10,5)'idi. Yaş ortalaması arttıkça hastaların şikayetlerinde karın ağrısı, takılma hissi, disfajide artış görüldüğü, yaşın daha küçük olduğu hastalarda besin reddi ve kusmanın semptom olarak daha fazla görüldüğü saptandı (Tablo 4.2, Şekil 4.1). Semptomların yaş ile birlikte korelasyonu Tablo 4.3'de verildi. Hastaların ortalama IgE düzeyi $281,8 \pm 430,2$ (IU/ml) iken, ortalama eozinofil yüzdesi $6,4 \pm 2,3$ idi. Biyopside bakılan eozinofil sayısı ile IgE ve eozinofil yüzdesinde artış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p > 0,05$) (Eozinofil sayısı için $r = -0,04$, IgE için $r = 0,156$).

Tablo 4.2. Hastaların tanı anında başvuru semptomları

Klinik	Hasta Sayısı n (%)
Kusma	25 (51,2)
Karın ağrısı	24 (49,1)
Bulantı	23 (46,1)
Beslenme Reddi	18 (36)
Takılma Hissi	15 (30,8)
Kabızlık	13 (25,6)
Disfaji	11 (22,2)
İshal	6 (11,3)
Kanlı dışkılama	5 (10,5)



Şekil 4.1. Yaşla birlikte değişen semptomlar sıklığı

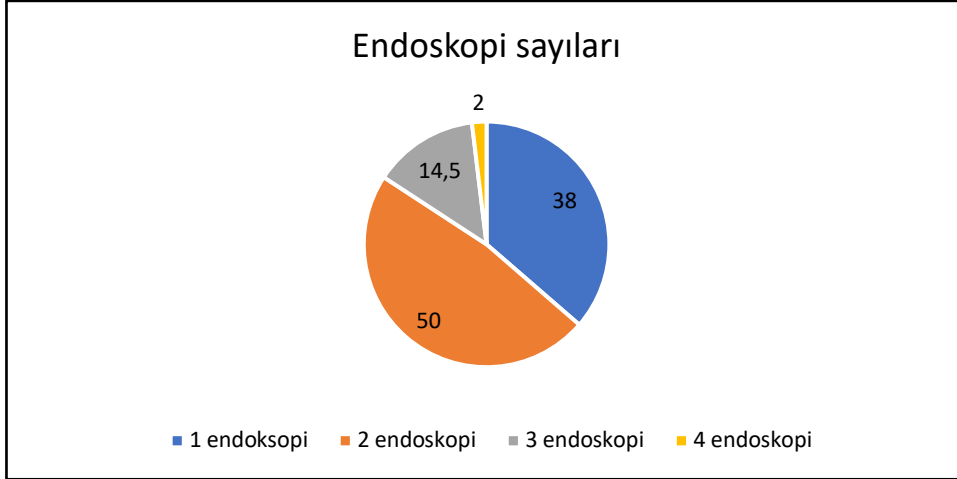
Tablo 4.3. Semptomların yaş ile kolerasyonu

		Yaş
Kusma	r	-0,533
	p	<0,01
Karın ağrısı	r	0,331
	p	0,02
Bulantı	r	-0,20
	p	0,33
Beslenme reddi	r	-0,377
	p	<0,01
Takılma hissi	r	0,643
	p	<0,01
Kabızlık	r	-,21
	p	0,44
İshal	r	-0,80
	p	0,42
Kanlı dışkılama	r	-0,17
	p	0,67

İzlem süresi boyunca hastaların %38'ine 1, %40'ine 2, %14,3'üne 3 defa, %2'sine 4, %2'sine 5 defa endoskopi yapılmıştır. İlk endoskopiden alınan biyopside bakılan ortalama eozinofil sayısı $45 \pm 28,2$ /BBA idi (15-130). Endoskopide, özofagusta tren rayı görünümü %81,6 (n=40), trakealizasyon %59,2 (n=29), hiperemi %46,9 (n=23), beyaz noktalanma %44,9 (n=22), özofagusta ülser %12 (n=6) saptandı. Mide korpusunda ödem %22,4 (n=11), hiperemi %36,7 (n=18) saptanmış olup korpusunda nodül olan herhangi hasta saptanmamıştır. Antrum bölgesinde ise hiperemi %40 (n=20), ödem %24 (n=12), nodül %2 (n=1) olarak saptanmıştır. Duedonum bölgesinde nodül %8,2 (n=4), ülser %10,2 (n=5) ve villus atrofi %6,2 (n=2) saptanmıştır (Tablo 4.4). Patoloji sonuçlarında H. Pylori pozitif saptanan hasta %8,2 (n=4), şeklinde saptanmıştır (Tablo 4.5). Villus atrofi olan hastalardan 2'si çölyak nedeniyle takipli olan hastalardır.

Tablo 4.4. Endoskopi bulguları (ilk yapılan)

Klinik	Hasta Sayısı n (%)
Özofagusta;	
Tren rayı görünümü	40 (81,6)
Trakealizasyon	29 (59,2)
Hiperemi	23 (46,9)
Beyaz noktalanma	22 (44,9)
Ülser	6 (6)
Mide korpusunda;	
Hiperemi	18 (36,7)
Ödem	11 (22,4)
Nodül	-
Antrumda;	
Hiperemi	20 (40)
Ödem	12 (24)
Nodül	1 (2)
Duedonumda;	
Ülser	5 (10,2)
Nodül	4 (8,2)
Villus atrofi	3(6,2)

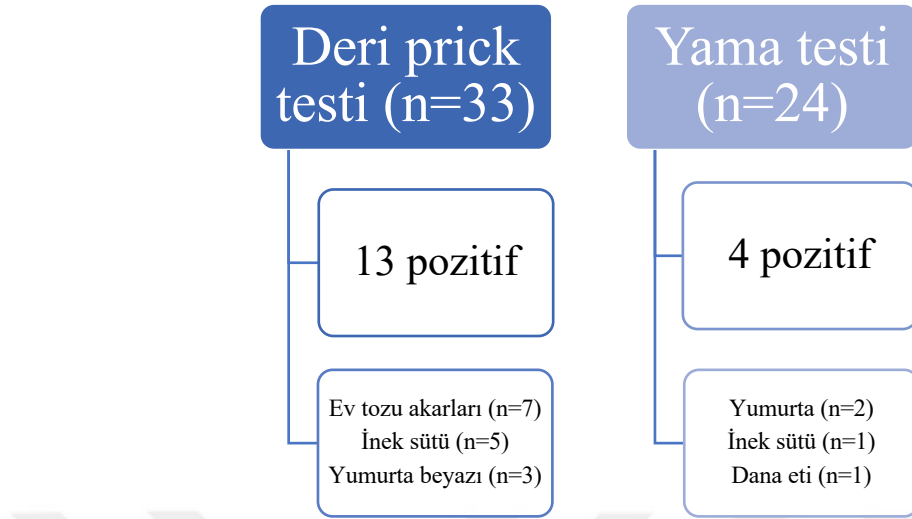


Şekil 4.2. Yapılan endoskopi sayıları

Kanda spesifik IgE pozitifliği en çoktan en aza doğru; yumurta (n=14), inek sütü (n=13), ev tozu akarları (n=10), fx7 besin paneli (n=8), yer fıstığı (n=6), buğday (n=5), tavuk eti (n=3), dana eti (n=3) olarak bulunmuştur. Deri prick testi toplam 33 hastaya yapılabildiği görülmüştür. En yaygın gözlenen duyarlılıklar ise ev tozu akarları (n=7), inek sütü (n=5), yumurta beyazı (n=3) şeklindedir. Yama testi yapılan 24 hastanın 4'ü pozitif saptandı. İki yumurtaya, bir hastanın yumurta ve süte diğer hastanın ise et, süt, yumurta ve buğday test pozitifliği saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. Eozofilik özofajitli çocuklarda saptanan besin duyarlılıkları

	Hasta Sayısı (%)
Yumurta	14/39 (%35)
İnek sütü	13/40 (%32,5)
Fx7 besin paneli	8/31 (%25)
Yer fıstığı	6/30 (%20)
Buğday	5/32 (%15)
Tavuk eti	3/28 (%10,7)
Dana eti	3/30 (%10)



Şekil 4.3. Epidermal prick test ve yama testi sonuçları

4.3.Tedavi

Çalışmamızda proton pompa inhibitörü tedavisi alan 15 hasta, diyet yapan 12 hasta bulunmaktadır. Hastaların 10 tanesi alerji testi ile eliminasyon diyeti uygulamış olup 2 tanesi ampirik alerjik diyet (2-GED) (süt ve yumurta diyeti) uygulanmıştır. Hastaların 11'i oral (nebul) streoid tedavisi almaktadır. 11 hasta ise oral (nebul) streoid ve diyet tedavisini birlikte aldığı görülmüştür. 22 hastaya oral inhaler steroid olarak budesonid tedavisi başlandı (Tablo 4.6). PPI tedavisi alan %25 (8/32) hasta remisyona sağlandı. Diyeti yapan 12 hastada (%37, (3/8)) diyetle remisyona sağlandı. Hastaların steroid tedavisi alanların kontrol endoskopide %50 remisyona (3/6), diyet ve oral inhaler streoid tedavisi alanlarda ise %60 (6/10) remisyona sağlandı.

Tablo 4.6. Eozofilik özafajitli çocuklarda verilen tedaviler

Tedavi şekli	Hasta Sayısı n (%)
Proton pompa inhibitörü	15 (%30)
Diyet	12 (%24)
Oral Nebül Stereoid	11 (%22)
Diyet+Oral Nebül Steroid	11 (%22)

Hastaların sırayla PPI, diyet, oral inhaler steroid, diyet+oral inhaler streoid tedavisi alarak kademeli olarak tedaviye yanıtları incelenmiştir. Tedavi genişletilerek ilerleyen bu tabloda ikinci endoskopiyle yapılan biyopsi sonuçlarında eozinofil sayısında anlamlı bir azalış saptanmıştır. ($r = -420$, $p = 0.017$). Tedavi verildikten sonra bakılan endoskopiden alınan biyopside bakılan ortalama eozinofil sayısı $18 \pm 23,2$ /BBA idi (0-90) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Biyopsi eozinofil sayıların karşılaştırılması

	Orta özofagustan alınan biyopsi	Alt özofagustan alınan biyopsi
İlk yapılan endoskopi	44,2±22/BBA	32,7±22,2/BBA
Tedavi sonrası yapılan endoskopi	18,3 ±27/BBA	17,8±23,2/BBA

Tedavi öncesi ve sonrası *H. Pylori* pozitif saptanma oranında düşme görülmüştür. *H. Pylori* pozitif saptanan hasta sayısı 2 (%6,7), saptanmıştır(Tablo4.8)

Tablo 4.8. Tedavi öncesi ve sonrası H. Pylori oranları

	H. pylori (Hasta sayısı n, %)
İlk yapılan endoskopi	4 (%8,2)
Tedavi sonrası yapılan endoskopi	2 (%6,7)

4.4. Türkçe Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skoru V2.0 (Tr-PEESS v2.0)

Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skorları® (PEÖSS v2.0) Modülünde hastaların ilk geliş şikayetlerine göre retrospektif olarak çocuklar/genç (2-18 yaş) için ebeveyn-vekil raporu anketi uygulanmıştır. Çalışmaya alınan 49 hastanın 6 hasta yabancı olduğu için anket uygulanamadı, 5 kişi ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilememiştir. Toplam 38 hastada sıklık, şiddet ve toplam puanına bakılmıştır. Sıklık puanları ortalaması $14,3 \pm 7,2$ (2-29), şiddet puanları ortalaması $11,7 \pm 6,6$ (1-26), toplam puan ortalaması $26,0 \pm 13,8$ (3-54) saptandı. Sıklık, şiddet ve toplam puan alan hastaların toplamı ile biyopsideki eozinofil sayıları arasında ilişki olup olmadığı incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r= 0,112$ $p=0,76$). Semptomlar ile Pediatrik Eozinofilik Özofajit Semptom Skorları şiddet, sıklık arasında korelasyon olup olmadığı bakılmıştır. Karın ağrısı semptomu ile sıklık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r= 0,3331$, $p= 0.04$). Diğer semptomlar arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

Eozinofilik özofajit ile özofagus eozinofili anlayışımız son 20 yılda önemli ölçüde ilerlemiştir. Bununla birlikte, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde üst gastrointestinal semptomlar ve morbidite nedeniyle EoE artık sık karşılaşılmaktadır⁴⁶. EoE insidansında belirgin bir artış, doktorların daha fazla dikkatinden, daha yüksek özofagus biyopsi oranlarından ve daha önce bildirildiği gibi daha iyi patohistolojik analizden kaynaklandığı düşünülmektedir⁷³. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'dan 13 popülasyona dayalı çalışmayı içeren bir meta-analizde daha, çocuklarda EoE insidansının yılda 100.000 çocuk başına 5.1 (%95 GA 1.5-10.9) olduğu, prevalansın ise 100.000 çocuk için 19.1 (%95 GA 7.9-32.5) olduğu tahmin edilmiştir⁷⁴.

Türkiye'de ise eozinofilik özofajite dair epidemiyolojik çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizden toplam 7 çocuk hastayı içeren ilk olgu serisini 2012 yılında Arga ve arkadaşları yayımlamıştır⁷⁵. Hastaların çoğuna erken çocukluk döneminde teşhis konmuştur. Ülkemizde batılı ülkelerle karşılaştırıldığında eozinofilik özofajit daha az görülmekle birlikte sıklığı giderek artmaktadır. Spergel ve ark.² yaptığı ve 562 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %68'ine ilk olarak 6 yaşından küçük yaşta pozitif biyopsi tanısı konulmuştur. Yaşla birlikte vaka sayısı azalmakta, bunun da hastalıkta yeni bir artışa işaret ettiği savunulmuştur. Çalışmamızda ise %63 hastanın 6 yaşından küçük yaşta ilk endoskopileri yapılmış olup tanı konulmuştur. Endoskopi yapıldığı yaş ortalaması 6±2 yaş olması nedeniyle muhtemel en çok görülen semptom karın ağrısı olarak saptandı. Çalışmamızda E/K oranı 2,7 saptanmıştır. Literatürde erkek çocukları eozinofilik özofajitten daha çok etkilenmiş olup çalışmamızda erkek baskınlığının literatürde bildirilene benzer olduğu dikkati çekmiştir⁷⁴.

Eozinofilik özofajit popülasyonu oldukça atopiktir ve üçte ikisi başka alerjik hastalıklara da sahiptir². Çalışmamızda hastaların %85'4'ünde başka alerjik

hastalıklar mevcuttu. Hastaların 28'inde alerjik rinit (%55), 15'inde (%31,2) reaktif havayolu hastalığı, 8 hastada atopik dermatit (%16) mevcuttu. Hastaların %31,3'ünde ailesinde atopi vardı. Yapılan birçok çalışmada EoE ile beraber alerjik rinit, reaktif havayolu hastalığının birlikteliği gösterilmiştir^{14,76}. Polenlere karşı duyarlanma yaşla beraber artmasıyla beraber hastalığın gelişiminde rol aldığı düşünülmüş, mevsimsel olarak şikayetlerin artabileceği görülmüştür.

Eozinofilik özofajitin kesin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılammıştır⁷⁷. EoE hastalarının çoğunda gıda ve aeroalerjen aşırı duyarlılığı ve diğer eş zamanlı alerjik hastalıklarla ilgili kanıtlar vardır³³. Deneysel ve klinik çalışmalar, EoE'nin immünopatogenezinde hem T yardımcı Tip 2 (Th2) aracılı hümmoral (Tip I aşırı duyarlılık) hem de hümmoral (Tip IV aşırı duyarlılık) mekanizmaları öne sürmüştür. Ancak tüm hastalar Tip I (DPT ve spesifik IgE ölçümleri) ve Tip IV (AYT) aşırı duyarlılık kanıtı göstermez⁵³. Çalışmamızda, deri prick testinde (DPT) %40 (n=13/33), atopi yama testinde (AYT) %15 (n=4/24), gıdalarda spesifik IgE duyarlılığı %75 (n=27/36) oranında pozitiflik mevcuttu. Ek olarak, EoE hastalarının çoğunda gıda aşırı duyarlılığı kanıtı olmasına rağmen, yalnızca iki hastada gıda ile anafilaksi öyküsüne sahipti⁷⁸. Anafilaksi öyküsü olan hastalarda besin duyarlılığı mercimek ve inek sütü olarak saptanmıştır.

Eozinofilik özofajit hastalarında klinik şikayetler yaşa bağlı olarak oldukça değişken bir spektruma sahiptir. Birkaç çalışma, EoE sunumunun yaşa bağlı olduğunu göstermiştir. Liacouras⁷⁹ ve Gonsalves⁸⁰ ark. en sık görülen semptomların bebeklerde ve küçük çocuklarda beslenme sorunları,- büyüme geriliği ve reflü semptomları ve kusma, okul çocuklarında karın ağrısı ve disfaji, ergenlerde ise gıda takılması ve göğüs ağrısı şeklinde olduğunu belirtmiştir. Erişkinlerde en sık görülen semptomlar disfaji (%70-80) ve gıda takılması (%33-54) olarak bildirilmiştir³⁶. Çalışmamızda da literatürlere benzer şekilde yaşla değişen semptomlar görülmüştür. En sık semptom karın ağrısı ve kusmadır. Daha küçük yaş gruplarında ve bebeklerde beslenme reddi, kusma iken yaş büyüdükçe karın ağrısı, takılma hissi, disfaji semptomları anlamlı

olarak arttığı saptanmıştır. Çocuk polikliniklerine iştahsızlık, büyüme geriliği yakınmasıyla gelen ve atopi öyküsü bulunan bebeklerde ve disfaji semptomu olan çocuk ve ergenlerde eozinofilik özofajitten şüphelenilmelidir.

Endoskopi, EoE'den şüphelenilen kişinin değerlendirilmesinde ilk tanı adımındır. Longitudinal çizgilenme, beyaz eksüda/plak, nodül, fragil mukoza (krepon kagidi görünümü), trakealizasyon, küçük çaplı özofagus, halkalaşmış özofagus, schatzki halkası ve striktür sık görülen endoskopik bulgulardır³⁵. Ancak Potter ve ark.⁸¹ bir hastada hem özofagus daralması hem de trakealizasyon varsa, hekimlerin EoE tanısından kuvvetle şüphelenmesi gerektiği yorumunu yapmışlardır. Chadma ve ark.⁸² yaptığı 211 pediatrik hastada yaptığı çalışmada çeşitli endoskopik özellikler uygun klinik ortamda EoE tanısı ile uyumlu olduğunu; bununla birlikte hiçbir bulgunun patognomik olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmadaki en yaygın anormallikler, longitudinal çizgilenme (tren rayı görünümü) ve özofagus mukozasında beyaz papüller olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise en sık tren rayı görünümü %81,6 (n=40), 2. en sık trakealizasyon 59,2 (n=29) ve beyaz noktalanma %44,9 (n=22) görülmüş olup literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Özofajial darlık, yaş büyüdükçe daha yaygın hale geldiğinden, muhtemelen hastalarımızın genç yaşından dolayı bizim olgularımızda saptanmadı. Birkaç çalışmada, EoE'li çocukların %26 ila %32'sinde normal endoskopi görülebildiği saptanmıştır^{2,83}. Serimizde dört hastada normal endoskopik bulgular mevcuttu (%8). Bizim çalışmamızda daha az oran çıkmasının nedeni çoklu biyopsi almamızdan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Alerjik hastalıklarda, spesifik IgE seviyeleri sıklıkla besin ve aeroalerjen duyarlılığın gösterilmesinde yardımcı olduğu bilinmektedir. Yetişkinlerde olduğu gibi, periferik kan eozinofilisi ve yüksek toplam IgE gibi analitik parametreler çocuklarda atopi varlığı ile ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir⁸⁴. Herhangi bir organda eozinofil varlığı inflamasyonun bir belirteci olabilir. Konikoff ve ark.³⁷ yaptığı bir çalışmada yükselmiş eozinofil sayısı ile EoE şiddeti arasında paralellik olduğunu belirtmişlerdir. Gomez ve ark.⁸⁵ yaptığı çalışmada ise IgE ve

eozinofil sayısının EoE tanısı ve şiddetinin korelasyonu için kullanışlı olmadığını göstermişlerdir. Birçok çalışmada da , EoE tanısı için hem serum IgE hem de kanda periferik eozinofil sayısının kullanışlı olmadığı belirtilmiştir^{86,87}. Bizim çalışmamızda da biyopside bakılan eozinofil sayısı ile serum IgE düzeyi ve kanda periferik eozinofil sayısı arasında korelasyon saptanamamıştır.

Besin alerjisi tanısında kullanılan deri testleri ve spesifik IgE ölçümleri, besine karşı sensitizasyonu göstermektedir. Besinlerde bakılan spesifik IgE değerleri ve deri prick testi, akut başlangıçlı reaksiyona neden olan ve IgE aracılı gıdaları tanımlar. Sensitizasyon yanında besin tüketimi ile semptomların ortaya çıkması IgE aracılı besin alerjisi tanısını desteklemektedir. Atopi yama testi, gastrointestinal reaksiyonlarda görülen gecikmiş semptom başlangıcına sahip gıdaları tanımlar⁷². Spergel ve ark.¹⁵ yaptığı çalışmada serum IgE, deri prick testi ve atopi yama testi ile tespit edilen en yaygın alerjik besinleri süt, yumurta, buğday, mısır, dana eti, tavuk, arpa, yulaf, pirinç ve fıstık olarak belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise besin duyarlılığı sıklığı yumurta beyazı, inek sütü, yer fıstığı, buğday, tavuk eti ve dana eti şeklindedir. Bu bulgulardaki farklılıklar, beslenme alışkanlıkları ve gıda maruziyetleri üzerindeki coğrafi ve kültürel etkilere bağlı değişkenlik gösteriyor olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmalarda bir besine karşı alerjisi olan çocuklarda birden fazla besinle alerji görülme riskinin arttığı bildirilmektedir⁹. Bizim çalışmamızda %37,7 (n=34) olguda birden fazla besine karşı duyarlılık saptandı. En sık inek sütü ve yumurta beyazı duyarlılığı saptandı.

Özofagus biyopsi örneklerindeki intraepitelyal eozinofillerin sayısı, EoE için ana tanı kriteridir. American Gastrointestinal Association (AGA) ilk olarak 2007'de EoE'nin teşhisi ve yönetimi hakkında bir fikir birliği bildirisi yayınladı ve bunu yakın zamanda 2011'de güncelledi. EoE için bir tanı kriteri olarak herhangi bir bba'da >15 eozinofil kullanılmasını önerdiler⁴. Yakın tarihli bir gözden geçirme ayrıca, EoE ile ilişkili, onu diğer antitelere, özellikle GÖRH'den ayırt edebilecek “majör” ve “minör” histolojik özellikleri tanımlamıştır. Bu derlemede epitelyal eozinofili

(>15/bba), eozinofilik mikro-apse ve yüzeysel eozinofilik yoğunluk majör olarak tanımlanırken, minör histopatolojik özellikler olarak ise papilla uzaması, bazal hücre hiperplazisi, hücreler arası ödem ve diğer inflamatuvar hücrelerde artış tanımlanmaktadır²⁰. Bizim çalışmamızda tüm olgularımızda özofagus örneklerinde >15/bba intraepitelyal eozinofili saptanmıştır. Olgularımızın ilk endoskopi sonrası biyopside bakılan orta ve alt eozinofili sayısı sırasıyla 44,2±22/BBA, 32,7±22,2/BBA olarak değerlendirilmiştir.

Avrupa EoE Kılavuzu ve AGREE (PPI Duyarlı Özofageal Eozinofili Çalışma Grubu) konsensüs beyanında yapılan bir çok çalışmada, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin EoE tanısı için artık gerekli olmadığını ve EoE'nin alt grubu olarak değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir^{40,88}. Yanıt histolojik iyileşme ile ölçüldüğünde, EoE'den şüphelenilen çocuklarda ve yetişkinlerde PPI'lerin tedavi etmek için kullanılabileceğine dair önemli kanıtlar mevcuttur. Histolojik yanıt oranları literatürde %23 ile %83 arasında değiştiği gösterilmiştir. Lucendo ve ark.⁸⁹ tarafından yapılan meta-analiz, önemli heterojenite olmasına rağmen (I2 = %70) yetişkinlerde PPI kullanımı için %50'lik bir histolojik yanıt oranı (%95 GA, 40-59) bildirilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise PPI yanıt oranı n=8 hastada görülmüş olup, histolojik yanıt oranı %25 olarak saptanmıştır.

Diyet tedavisi, EoE'li çocuklar ve yetişkinler için birinci basamak bir seçenektir. Ampirik diyet tedavisi, öncesinde alerji testi yapmadan yaygın gıda alerjenlerini hastanın diyetinden çıkarılması esasına dayanmaktadır. En yaygın alerjenler (süt, buğday, yumurta, soya, fıstık ve fındık ve kabuklu deniz ürünleri ve balık) olmak üzere 1, 2 veya 6-Gıda Eliminasyon diyetleri önerilmekte olup, histolojik remisyon oranları %65 ile 77 arasında değişmektedir⁹⁰. Azzona ve ark.⁹¹ tarafından yapılan çalışmada 108 hastadan sadece %4,7'sinin diyet tedavisi uygulayabildiği belirtilmiştir. . EoE'nin bir gıda alerjisi formu olarak değerlendirilmesi, çocuklarda ve yetişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarla desteklense de, gıda alerjileri için deri prick testi ve atopi yama testinin faydası hala belirsizliği korumaktadır ve hastalık yönetimi

için optimal bir eliminasyon diyeti henüz çalışmalarda gösterilememiştir⁹². Spergel ve ark.⁹³ tarafından yapılan çalışmada ise, diyet tedavisi serum besin spesifik IgE, deri prick testi ve yama testlerine dayalı eliminasyon tedavisi ile daha az besin eliminasyonu yapılarak diyet uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Ancak, çocukların sadece %48'inde klinik ve histolojik yanıt gözlenmesi, özellikle testlere dayalı eliminasyon ile zayıf bir prediktif pozitif değer olduğunu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda alerji testlerinin sonuçları ile eliminasyon diyeti ve ampirik alerjik diyet (2-GED) tedavileri uygulanmıştır. Remisyon oranı %37 olarak saptanmıştır. Diyet tedavisi çocuklar için alternatif ürünlerin tatsızlığı, sosyal etkisi, maliyeti nedeniyle uygulanması zor olarak gözükmektedir. Bu nedenle çocuklarda uyum oranı eliminasyon diyetlerinde daha zor olduğu literatürde benzer oranlarda bildirilmektedir^{90,91}.

Topikal kortikosteroidlerin EoE için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır ve birinci basamak tedavidir. Astımda kullanım için çok dozlu inhaler veya sulu nebulizatör solüsyonları olarak mevcut olan ilaçlar, yemek borusunu kaplamak ve topikal ilaç verilmesini sağlamak için inhale edilmek yerine yutulur. Konikoff ve ark.⁹⁴ tarafından yapılan çalışmada oral inhaler flutikazon, budenozid ve plasebo karşılaştıran randomize çalışmalarda, 1-3 aylık tedavi sonucunda %50'ye yakın tam yanıt ve %95'e yakın kısmi yanıt gösterilmiştir AGA-JTF kılavuzunda da yapılan plasebo kontrollü çalışmalara katılan hastaların yaklaşık üçte ikisinde histolojik yanıt gözlemlendiği belirtilmiştir⁵⁶. Yapılan başka bir çalışmalarda sulu budesonid, "oral viskoz budesonid" olarak adlandırılan bir bulamaç oluşturmak için bir şeker ikamesi (1 mg/2 ml budesonid ve 5 gm sukraloz) ile karıştırılarak verilmesi önerilmiştir⁹⁵. Aynı çalışmada yapılan oral viskoz budesonid denemesinin, plaseboya kıyasla semptomlarda, endoskopik bulgularda ve özofagus eozinofilisinde önemli iyileşme gösterdiği belirtilmiştir⁹⁵. Bizim çalışmamızda da tedavi olarak oral inhaler budenosid tedavisi kullanılmıştır. Yine çalışmamızda tedavilerin PPI ile başlayıp kademeli olarak diyet ve oral inhaler steroid tedavisine doğru genişletildikçe biyopsisinde histolojik olarak eozinofil sayısının azaldığı gözlenmiştir.

Kortikosteroid ve eliminasyon diyetiyle yapılan kombine tedavi, yaptığımız çalışmada hastalarda klinik ve histolojik olarak gerilemeyi sağlamada daha etkili olabildiği görülmüştür. Ancak bu yaklaşım randomize, prospektif bir çalışma ile sorgulanmamıştır⁹⁰. Kortikosteroidlerin yüksek derecede etkinliği ve gıda tetikleyicilerinin önlenmesi tedavinin yanıtında en önemli unsur olduğu düşünmekteyiz.

Pediyatrik EoE semptomlarını ölçmek için bir anket geliştirmeye yönelik önceki çabaların çoğu, semptom skorları ile histolojik sonuçlar, özofagus eozinofil sayıları arasındaki korelasyonlara odaklanmıştır⁶³. Pentiuk ve ark.⁹⁶ yaptığı, semptom skorları ile histolojik sonuçlar arasındaki korelasyonlara odaklanarak yapılan çalışmada, tedavi edilmemiş EoE'si olan hastaların tedavi edilen hastalardan daha yüksek PEÖSS puanlarına sahip olduğunu gösterdiler; bununla birlikte, semptom skoru ve histoloji sadece zayıf bir şekilde korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Aceves ve ark.⁶² da yakın zamanda reflü semptomları ile kolere bir semptom skoru geliştirmişlerdir. Aceves'in çalışmasında, EoE'li hastalar içinde reflü tanısı olanların semptom skoru daha yüksek olarak saptanmıştır. Histolojik olarak semptom skoru ile bu çalışmada da korelasyon oldukça zayıf olduğu bildirilmiştir. Histolojik olarak semptom skoru ile bu çalışmada da korelasyon oldukça zayıftı. Karagöl ve ark.⁶⁶ tarafından Türkiye'den 52 hastayla yapılan çalışmada semptomlar ile sıklığı ve şiddeti arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da PEÖSS anketinde semptom ve sıklık ile biyopside bakılan eozinofil sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır. Korelasyon bulunmamasının nedeni hastalara retrospektif olarak anketler uygulanması, semptomların ve şiddetinin yanlış hatırlanmasından kaynaklanıyor olabilir. Semptomlar arasında sadece karın ağrısı ile anketin sıklığı arasında bir korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu konuyu ele alan en geniş hasta sayısına sahiptir ancak çalışmamızın bazı kısıtlılıklar da mevcuttur. Çalışmamızın retrospektif tasarlanmış olması ve çalışmamızda 2 hastanın çölyak tanısının mevcut

olup, kontrol endoskopilerinde çölyak hastalığı gerileyip eozinofilik özofajit devam etmesi üzerine çalışma grubuna dahil edilmiş olması kısıtlılığa sebebiyet verebilir. Ayrıca 1 hastanın ise duodenumda eozinofilisi mevcut olup hastaların asıl şikayetleri klinik olarak eozinofilik özofajit semptomları ile başvurması nedeniyle çalışmaya dahil edilmiş olup homojenitesini etkilenmiş olabilir.



6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, literatür bilgileri ışığında sıklığı her geçen gün artan, çocuklarda sık rastlanabilen eozinofilik özofajit hastaların epidemiyolojisi, klinik izlemi, tedavilerin yanıtını araştırmayı planladık.

Özellikle alerjik rinit, astım gibi alerjik hastalıklar nedeni ile takip edilmekte olan çocukların izleminde, standart tedavilerle yanıt alınamayan gastrointestinal sistem bulguları olması durumunda EoE ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Takılma hissi, büyüme geriliği, karın ağrısı semptomları, kusma en çok karşılaşılan semptomlardır. Erken tanıyı sağlamak ve komplikasyonları önlemek için geç kalınmadan biyopsilerle birlikte üst gastrointestinal endoskopi yapılmalıdır.

Çocuklarda, özellikle alerji testiyle ilgili spesifik önerilerin olmaması nedeniyle, EoE yönetimi daha çok hastanın anamnezine göre hekim-hasta ile ortak karar alınarak düzenlenmelidir. Bu çocukların yönetimi, pediatri merkezlerinde yerel uygulamalara göre standardize edilmelidir. Besinler ile ilgili duyarlılığın gösterilmesinde; spesifik IgE değerleri ve deri prick testi, IgE aracılı besin duyarlılığını göstermede, atopi yama testi ile geç tip besin duyarlılığının gösterilmesinde yol gösterici olup bu testlerin yapılması eliminasyon diyetinin belirlenmesi açısından bazı rehberlerde önerilmektedir.

Diyet, PPI ve topikal kortikosteroidler tedavide en sık kullanılan ajanlardır. Tedaviye yanıt takibi için aralıklı endoskopi yapıp biyopsi sonucu takip edilmelidir. Hastanın tedaviye uyumu önemli olup eğer yanıt alınamazsa 2'li tedavinin erken aşamalarında düşünülmelidir. Ayrıca tedavinin zor olması, tedavi ve takipteki uyum problemleri hastalığın uzun dönemde multidisipliner bir şekilde takip edilmesini gerektirmektedir.

Pediyatrik EoE semptomlarını ölçmek için oluşturulan PEÖSS anketinde, semptom skorları ile eozinofil sayılarıyla histolojik sonuçlar, özellikle özofagus

eozinofil sayıları arasındaki korelasyonlara odaklanılmıştır. Çalışmamızda da PEÖSS anketinde semptom ve sıklık ile biyopside bakılan eozinofil sayısı arasında korelasyon bulunamamıştır. Bununla ilgili ülkemizde daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak hastalığın tanı, tedavi ve izleminde çocuk alerji, çocuk gastroenteroloji ve diyetisyenden oluşan multidisipliner bir ekip çalışması olması gerektiğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):201-218. doi:10.1016/j.gtc.2014.02.002
2. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 Years of Eosinophilic Esophagitis: Clinical Features and Prognosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2009;48(1):30-36. doi:10.1097/MPG.0b013e3181788282
3. 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(4):1342-1363. doi:10.1053/j.gastro.2007.08.017
4. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(1):3-20.e6. doi:10.1016/j.jaci.2011.02.040
5. Tai CM, Huang CK, Lee YC, Chang CY, Lee CT, Lin JT. Increase in gastroesophageal reflux disease symptoms and erosive esophagitis 1 year after laparoscopic sleeve gastrectomy among obese adults. *Surg Endosc.* 2013;27(4):1260-1266. doi:10.1007/s00464-012-2593-9
6. Leslie P. Gartner. *Gartner LP. Textbook of Histology. 5th Ed. Elsevier Inc.; 2021. 397–430 p.*
7. Aytekin Y. AY. Junqueira LC. Temel Histoloji. 8th ed. Prof.Dr Aytekin Y, editor. Barış Kitabevi; 1998. 270– 324 p.
8. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vöggtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124(33):1419-1429.
9. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(5):1054-1059. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.038
10. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):390-396. doi:10.1097/00000478-199904000-00003
11. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116(2):536-547. doi:10.1172/JCI26679
12. Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158(4):840-851. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.052
13. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;107(1):83-90. doi:10.1172/JCI10224
14. Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F. Eosinophil infiltration of the oesophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(11):1423-1431. doi:10.1111/j.1365-2222.2005.02351.x
15. Spergel JM. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a

- food allergy component in many patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(3):274-278. doi:10.1097/ACI.0b013e32813ace4a
16. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic Esophagitis: Pathophysiology and Definition. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28(1):1-14. doi:10.1016/j.giec.2017.07.011
 17. Kottyan LC, Rothenberg ME. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10(3):580-588. doi:10.1038/mi.2017.4
 18. Cianferoni A, Spergel JM. From genetics to treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):417-425. doi:10.1097/ACI.0000000000000200
 19. Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(1):19-42. doi:10.1007/s12016-017-8665-9
 20. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333-345. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.065
 21. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611-620. doi:10.1111/all.12846
 22. Weidlich S, Nennstiel S, Jesinghaus M, et al. IgG4 is Elevated in Eosinophilic Esophagitis but Not in Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):43-49. doi:10.1097/MCG.0000000000001154
 23. Spechler SJ. Speculation as to why the Frequency of Eosinophilic Esophagitis Is Increasing. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(6):26. doi:10.1007/s11894-018-0633-x
 24. Gómez-Aldana A, Jaramillo-Santos M, Delgado A, Jaramillo C, Lúquez-Mindiola A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *WJG*. 2019;25(32):4598-4613. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4598
 25. Pope AE, Stanzone N, Naini BV, et al. Esophageal IgG4: Clinical, Endoscopic, and Histologic Correlations in Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;68(5):689-694. doi:10.1097/MPG.0000000000002227
 26. Dowling PJ, Neuhaus H, Polk BI. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):330-339. doi:10.1007/s12016-018-8697-9
 27. Blevins CH, Iyer PG, Vela MF, Katzka DA. The Esophageal Epithelial Barrier in Health and Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):608-617. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.035
 28. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62(6):824-832. doi:10.1136/gutjnl-2012-302250
 29. Harris JK, Fang R, Wagner BD, et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128346. doi:10.1371/journal.pone.0128346
 30. Dellon ES. The Esophageal Microbiome in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;151(2):364-365. doi:10.1053/j.gastro.2016.06.026
 31. Gupta SK, Fitzgerald JF, Kondratyuk T, HogenEsch H. Cytokine expression in normal and inflamed esophageal mucosa: a study into the pathogenesis of allergic eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42(1):22-26. doi:10.1097/01.mpg.0000188740.38757.d2
 32. Thompson DM, Arora AS, Romero Y, Dauer EH. Eosinophilic Esophagitis: Its

- Role in Aerodigestive Tract Disorders. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2006;39(1):205-221. doi:10.1016/j.otc.2005.10.002
33. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(3):231-237. doi:10.1097/ACI.0b013e328338cbab
 34. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198-1206. doi:10.1016/s1542-3565(05)00885-2
 35. Furuta GT, Straumann A. Eosinophilic Esophagitis: an Emerging Clinicopathologic Disease of Children and Adults. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2006;2(5):371-374.
 36. 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(1):3-12. doi:10.1016/j.gie.2005.07.049
 37. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1328-1336. doi:10.1016/j.cgh.2006.08.013
 38. Esposito S, Marinello D, Paracchini R, Guidali P, Oderda G. Long-term follow-up of symptoms and peripheral eosinophil counts in seven children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(4):452-456. doi:10.1097/00005176-200404000-00016
 39. Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1776-1786. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.038
 40. 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):1022-1033.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.07.009
 41. Antonioli DA, Furuta GT. Allergic eosinophilic esophagitis: a primer for pathologists. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2005;22(4):266-272. doi:10.1053/j.semmp.2006.05.002
 42. Collins MH. Histopathologic Features of Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2008;18(1):59-71. doi:10.1016/j.giec.2007.09.014
 43. Chen JW. Management of Eosinophilic Esophagitis: Dietary and Nondietary Approaches. *Nut in Clin Prac*. 2020;35(5):835-847. doi:10.1002/ncp.10571
 44. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, Kernek KM, Gupta SK. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr*. 2009;154(1):96-100. doi:10.1016/j.jpeds.2008.07.042
 45. Sayej WN, Patel R, Baker RD, Tron E, Baker SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):393-399. doi:10.1097/MPG.0b013e31819c4b3e
 46. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):679-692; quiz 693.

doi:10.1038/ajg.2013.71

47. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):187-197. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.043
48. van Rhijn BD, Weijenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(11):1815-1823.e2. doi:10.1016/j.cgh.2014.02.037
49. van Rhijn BD, Verheij J, van den Bergh Weerman MA, et al. Histological Response to Fluticasone Propionate in Patients With Eosinophilic Esophagitis Is Associated With Improved Functional Esophageal Mucosal Integrity. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(9):1289-1297. doi:10.1038/ajg.2015.247
50. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995;109(5):1503-1512. doi:10.1016/0016-5085(95)90637-1
51. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):777-782. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x
52. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146(7):1639-1648. doi:10.1053/j.gastro.2014.02.006
53. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):509-511. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.016
54. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(9):1097-1102. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026
55. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1365-1372. doi:10.1016/j.jaci.2017.08.038
56. Rank MA, Sharaf RN, Furuta GT, et al. Technical Review on the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Report From the AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1789-1810.e15. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.039
57. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2019;156(3):592-603.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.10.051
58. Wechsler JB, Hirano I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):24-31.e2. doi:10.1016/j.jaci.2018.05.018
59. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1198-1204.e4. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.050

60. Wang R, Hirano I, Doerfler B, Zalewski A, Gonsalves N, Taft T. Assessing Adherence and Barriers to Long-Term Elimination Diet Therapy in Adults with Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1756-1762. doi:10.1007/s10620-018-5045-0
61. Lucendo, Alfredo, et al. "Budesonide orodispersible tablets are highly effective for treatment of active eosinophilic esophagitis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, pivotal multicenter trial (EOS-1)." *Gastroenterology* 152.5 (2017): S207.
62. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, Bastian JF, Dohil R. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(5):401-406. doi:10.1016/S1081-1206(10)60359-6
63. Klinnert MD. Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(1):99-107, x. doi:10.1016/j.iac.2008.09.011
64. Cella D, Yount S, Rothrock N, et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007;45(5 Suppl 1):S3-S11. doi:10.1097/01.mlr.0000258615.42478.55
65. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:126. doi:10.1186/1471-230X-11-126
66. Ilbilge Ertoy Karagol H, Yapar D, Egritas Gurkan O, et al. Reliability and validity study of "Turkish" version of pediatric eosinophilic esophagitis symptom scores® (Tr-PEESS v2.0) led to development of a new pediatric eosinophilic esophagitis scale: GaziESAS. *Turk J Gastroenterol*. 2021; 32(4): 365-373.
67. Rezende ERM de A, Barros CP, Ynoue LH, Santos AT, Pinto RMC, Segundo GRS. Clinical characteristics and sensitivity to food and inhalants among children with eosinophilic esophagitis. *BMC Res Notes*. 2014;7:47. doi:10.1186/1756-0500-7-47
68. Eroglu Y, Lu H, Terry A, et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: Single-center experience in northwestern USA. *Pediatrics International*. 2009;51(5):612-616. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02796.x
69. An evaluation of infant growth: the use and interpretation of anthropometry in infants. WHO Working Group on Infant Growth. *Bull World Health Organ*. 1995;73(2):165-174.
70. Monti G, Muratore MC, Peltran A, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1515-1519. doi:10.1046/j.1365-2745.2002.01454.x
71. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-383. doi:10.1016/j.jaci.2009.03.042
72. Kerschenlohr K, Darsow U, Burgdorf WHC, Ring J, Wollenberg A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4(4):285-289. doi:10.1007/s11882-004-0072-7
73. Syed A a. N, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36(10):950-958.

doi:10.1111/apt.12053

74. Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(1):3-15. doi:10.1111/apt.13441
75. Bakirtaş A, Arga M, Eğritaş O, et al. The first experience of eosinophilic esophagitis in Turkish children. *Turk J Gastroenterol.* 2012;23(1):1-7.
76. Lipworth BJ, White PS. Allergic inflammation in the unified airway: start with the nose. *Thorax.* 2000;55(10):878-881. doi:10.1136/thorax.55.10.878
77. Schoepfer AM, Simon D, Straumann A. Eosinophilic oesophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(5):630-639. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03739.x
78. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):731-738. doi:10.1016/j.jaci.2006.10.044
79. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43(2):219-229. doi:10.1016/j.gtc.2014.02.012
80. Gonsalves N. Distinct features in the clinical presentations of eosinophilic esophagitis in children and adults: is this the same disease? *Dig Dis.* 2014;32(1-2):89-92. doi:10.1159/000357078
81. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(3):355-361. doi:10.1016/s0016-5107(03)02713-5
82. Chadha SN, Wang L, Correa H, Moulton D, Hummell DS. Pediatric eosinophilic esophagitis: the Vanderbilt experience. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2014;113(4):445-451. doi:10.1016/j.anai.2014.07.020
83. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):319-328. doi:10.1097/MPG.0b013e31806ab384
84. Spergel JM, Brown-Whitehorn T, Beausoleil JL, Shuker M, Liacouras CA. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):509-511. doi:10.1016/j.jaci.2006.11.016
85. Gómez Torrijos E, Sánchez Miranda P, Donado Palencia P, et al. Eosinophilic Esophagitis: Demographic, Clinical, Endoscopic, Histologic, and Atopic Characteristics of Children and Teenagers in a Region in Central Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):104-110. doi:10.18176/jiaci.0112
86. Rodríguez-Sánchez J, Gómez-Torrijos E, Santa-Belda E de-la, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev esp enferm dig.* 2013;105(8):462-468. doi:10.4321/S1130-01082013000800004
87. Castro Jiménez A, Gómez Torrijos E, García Rodríguez R, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergologia et Immunopathologia.* 2014;42(5):407-414. doi:10.1016/j.aller.2013.04.004
88. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2016;65(3):524-531. doi:10.1136/gutjnl-2015-

310991

89. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(1):13-22.e1. doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041
90. Constantine G, Seth N, Chokshi N, et al. Combination Steroid and Test-based Food Elimination for Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):933-938. doi:10.1097/MPG.0000000000001584
91. Azzano P, Villard Truc F, Collardeau-Frachon S, Lachaux A. Children with eosinophilic esophagitis in real life: 10 years' experience with a focus on allergic management. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020;48(3):244-250. doi:10.1016/j.aller.2019.07.013
92. Lin SK, Sabharwal G, Ghaffari G. A review of the evidence linking eosinophilic esophagitis and food allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(1):26-33. doi:10.2500/aap.2015.36.3804
93. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336-343. doi:10.1016/S1081-1206(10)61151-9
94. 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(5):1381-1391. doi:10.1053/j.gastro.2006.08.033
95. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2271-2279; quiz 2280. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01379.x
96. Pentiuik S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(2):152-160. doi:10.1097/MPG.0b013e31817f0197



8.EKLER

8.1.Etik Kurulu Onay Formu

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Sayı : E-10840098-772.02-1949

23/03/2022

Konu: Etik Kurulu Kararı

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Eozinofilik Özefajitlerin Klinik İzlemi, Epidemiyolojisi ve Uygulanan Tedavilerin Değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	ESRA YAYLA KORKMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediatri Araştırma Görevlisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 0C1374DBX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sayı



İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No:278	Tarih: 17.03.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ	Tıp Tarihi ve Etik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Prof. Dr. Mete ÜNGÖR	Endodonti	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Mehmet Kemal ÖZDEMİR	Elektrik ve Elektronik	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neziha HACIHASANOĞLU ÇAKMAK	Biyokimya	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur
Dr. Öğr. Üyesi Neriman İpek KIRMIZI	Tıbbi Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Uygundur

* :Toplantıda Bulunma

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Evrakınızı <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 0C1374DBX4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.