

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GASTROÖZOFAGİAL REFLÜ ŞİKAYETİ NEDENİYLE ÜST
GASTROİNTESTİNAL ENDOSKOPİK İNCELEMESİ YAPILAN HASTALARDA
EOZİNOFİLİK ÖZOFAJİT SIKLIĞI

GASTROENTEROLOJİ YANDAL UZMANLIK TEZİ

Uzm. Dr. Erkan ÇAĞLAR

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Merih DOBRUCALI

İSTANBUL –2012

TEŐEKKÜR

Yandal uzmanlık tezimi sunarken;

Yandal uzmanlık eğitimim boyunca katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve fikirleri ile yol gösteren değerli hocam Prof.

Dr. Ahmet Merih Dobrucalı'ya;

Verilerin toplanmasında yardımcı olan doktor arkadaşlarım ve hemşirelere;

Bugünlere gelmemi sağlayan anne ve babama;

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez yazım aşamalarında bana desteğini ve yardımlarını esirgemeyen eşim Aslı Sezgin Çağlar'a

Teşekkürlerimi borç bilirim.

KISALTMALAR

BBA: Büyük büyütme alanı

GÖRH: Gastroözofagial reflü hastalığı

IgE: İmmünglobulin E

İL-5: interlökin 5

İL-13: interlökin 13

H.pylori: Helikobakter pylori

PPI: Proton pompası inhibitörü

İÇİNDEKİLER

Genel Bilgiler	5
Giriş	8
Materyal ve Metod	9
Sonuçlar	11
Tartışma	16
Özet	20
Summary	21
Kaynaklar	22
Ek-1	28
Fotoğraf	29

Genel Bilgiler

Eozinofilik özofajit son yıllarda gittikçe artan sıklıkta görüldüğü ileri sürülen ve araştırılan bir hastalıktır. İlk defa 1977 yılında Dobbins ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (1). 1990'lı yılların ortalarına kadar çocuk veya adölesan çağında nadir görülen bir hastalık olduğu düşünülmüş ancak 1995 sonrası gittikçe artan şekilde yetişkinleri de etkileyen bir patoloji olduğu anlaşılmıştır. İsveç'te yapılan bir çalışmada rastlantısal şekilde alınan özofagus biyopsilerinin %1 inde eozinofilik özofajit rapor edilmiştir (2). Hastalık 3:1 oranda erkekleri daha çok etkilemekte olup rapor edilen olguların %95 i Kafkas ırkındandır.

Eozinofilik özofajitin semptomları yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir. İki yaşından küçük çocuklarda yemek yeme bozukluğu şeklinde semptomlar görülürken, 12 yaşından küçük çocuklarda bulantı, karın ağrısı ve reflü benzeri yakınmalar görülebilir. Oniki yaşın üstünde ise disfaji ve gıda alımı sonrası takılma şikayetleri öne çıkan yakınmalardır (Tablo 1) (3-6).

Semptomatik hastaların endoskopik incelemesinde özofagusta mukozal halka, darlık, longitudinal katlantılar, ülserasyon, beyaz plaklar ve polipoid oluşumlar görülebilir (7-11).

Eozinofilik özofajitin patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. Sağlıklı özofagusta normalde eozinofil bulunmamaktadır. Özofagusta eozinofil infiltrasyonu infeksiyöz nedenler, otoimmün hastalıklar, gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH), veya eozinofilik gastroenterite bağlı olarak görülebilir (12). Daha da ötesi asemptomatik insanlarda da özofagusta eozinofil görülebilmektedir. Bu hastalığın altında immunglobulin E (IgE) ilişkili allerjik reaksiyonların yattığını kanıtlayan veriler bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hastaların önemli bir kısmında eozinofilik özofajitle birlikte atopi öyküsü bulunur. Eozinofilik özofajitli hastaların eliminasyon diyetine veya elementer diyete oldukça iyi cevap vermeside bir diğer destekleyici bulgu olarak görülebilir (13-16). Eozinofilik özofajitli hastalarda şikayetlerin mevsimsel olarak değişmesi de hava kaynaklı allerjenlerin hastalığın patogenezinde rol aldığı fikrini desteklemektedir. Ancak

bütün hastalarda IgE ilişkili duyarlılık kanıtlanamamıştır. Diğer taraftan eozinofilik özofajitli hastalarda yardımcı T2 hücrelerine bağlı immün cevap ve buna sekonder lokal-sistemik yardımcı T2 hücre kaynaklı sitokinlerin salınımında artış görülebilir (İL-13 ve İL-5 vb.)(17). Yardımcı T2 hücreleri sadece yemeklerle alınan antijenlerle değil çevresel faktörlerle de uyarılarak eozinofilik özofajitin patogeneğinde rol oynayabilir. Eozinofilik özofajite genetik yatkınlık özellikle çocuklarda bildirilmiştir. Eozinofilik özofajitli çocukların yarısına yakınında eotaxin-3(eozinofiller için güçlü bir kemoatraktandır) ü kodlayan gende ortaya çıkan anormal kodlama bulunmuştur (18).

Tanıda özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyonun gösterilmesi esastır. Başta GÖRH olmak üzere eozinofilik infiltrasyona neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanması gerekir. GÖRH ında, eozinofilik özofajitte görülenden daha az eozinofil infiltrasyonu saptanmaktadır. Son yıllarda eozinofilik özofajit tanısı için histopatolojik incelemede her bir büyük büyütme alanında olması gereken eozinofil miktarı en az 15 olarak kabul edilmektedir (3).

Eozinofilik özofajitin tedavisinde eleminasyon diyeti, topikal ve sistemik steroidler, montelukast (LTB4 reseptör inhibitörü) ve mepolizumab (İL-5 e karşı oluşturulmuş monoklonal antikor) yer almaktadır. Medikal tedaviye cevap vermeyen özofagus striktürleri endoskopik olarak dilate edilebilir (19).

Tedavisiz kalması durumunda eozinofilik özofajitli hastalarda kilo kaybı, gıda takılması ve perforasyon görülebilir. Uzun dönemde eozinofilik özofajitin özofagusta fibrostenozaya yol açabileceği bildirilmiştir (12). Tedavi sonrası hastaların %25-40 ında şikayetler tekrarlayabilir. Otuz hastanın takip edildiği bir seride uzun dönemde malignite bildirilmemiştir (20).

Tablo 1: Eozinofilik özofajitte başlıca klinik semptomlar ve bunların sıklıkları

Yakınma	Sıklık (%)
Disfaji	%29-100
Gıda takılması	%25-100
Reflü benzeri yakınmalar	%7-100
Göğüs ağrısı	%1-58
Karın ağrısı	%3-25
İshal	nadir
Kilo kaybı	nadir

Giriş

Eozinofilik özofajit sindirim sisteminin en sık görülen eozinofilik hastalığıdır. Genel popülasyondaki prevalansı %0.05-4 civarında bildirilmektedir (2, 21-23). Eozinofilik özofajitli yetişkin hastalarda en sık karşılaşılan şikayetler disfaji, yutma sırasında gıdaların takılma hissi ve göğüs ağrısıdır (15, 24-26). Yanma hissi (heartburn) hastaların %20 sine yakın bölümünde görülmekte olup GÖRH ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. GÖRH ve eozinofilik özofajit hastalarının yakınmaları birbiriyle örtüşmesinden ötürü muhtemelen eozinofilik özofajit vakaları reflü gibi tedavi edilmektedir. Ayrıca GÖRH'nin yaygın görülen bir hastalık olması da eozinofilik özofajit tanısının atlanmasına neden olmaktadır. Eozinofilik özofajitli hastaların 1/3 ünde endoskopik inceleme normaldir (9). Tanı özofagustan alınan mukoza biyopsilerinde eozinofilik infiltrasyonun görülmesiyle konur (3).

Çalışmamızın amacı reflü şikayeti nedeniyle endoskopik incelemesi istenen hastaların üst gastrointestinal endoskopisi sırasında alınan özofagus biyopsilerinde eozinofilik özofajit sıklığını araştırmaktır.

Materyal ve Yöntem

Çalışmaya kasım 2011-mart 2012 tarihleri arasında GÖRH şikayetleri nedeniyle endoskopik incelemesi istenen, 18-81 arasında değişen yaşlarda olan 200 hasta (65 erkek/ 135 kadın) prospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri retrosternal yanma ve/veya regurjitasyon semptomları nedeniyle endoskopik incelemesi istenen hastalar olarak belirlenmiştir. Daha önce üst gastrointestinal sisteme yönelik cerrahi geçiren hastalar, sistemik hastalığı bulunan, ve daha önce yapılan gastroskopi incelemesinde peptik ülser vb. tanıları olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. EK-1 de bulunan basitleştirilmiş ve doktor tarafından doldurulan anket çalışmaya alınan her hasta için doldurulmuştur. Hastalara sedoanaljezi altında üst gastrointestinal endoskopisi yapılmış ve Z çizgisinin 2 cm üstünden iki adet, ve orta özofagustan 4 kadrandan ayrı ayrı olmak üzere toplamda 6 adet mukoza biyopsileri alınmıştır. Hastalarda endoskopik olarak özofajit saptanması durumunda lezyonun sınıflaması Los Angeles klasifikasyonuna göre yapılmıştır (27). Saptanan diğer endoskopik lezyonlar ayrıca not edilmiştir. Eozinofilik gastroenteriti dışlamak ve Helikobakter pylori (H.pylori) enfeksiyon oranını saptamak için hastalardan ayrıca iki adet mide biyopsisi alınmıştır. Tüm endoskopik incelemeler Dr. Erkan Çağlar tarafından yapılmıştır. Alınan özofagus ve mide biyopsileri Prof. Dr. Sibel Erdamar tarafından değerlendirilmiştir. Patolog alınan biyopsileri hematoksilin eozinle boyadıktan sonra 10 büyük büyütme alanında eozinofil araştırmıştır. Eozinofil saptanan alanlardaki maksimum eozinofil sayısı rapor edilmiştir. Eozinofilik özofajit tanısı 2007 konsensusuna göre; gastrik biyopsilerde eozinofilisi olmayan hastalarda, özofagus mukozasında her bir büyük büyütme alanında 15 ve üzerinde eozinofil bulunan vakalarda konulmuştur (3).

Kategorik dataların analizi ki-kare ile yapılmıştır. Kategorik olmayan datalar ortalama ve standart sapma (SD) şeklinde ifade edilmiş ve bu dataların analizinde Mann-Whitney U-testi

kullanılmıştır. Eozinofilik özofajit sıklığı yüzde olarak verilmiştir. İstatistiki analizde SPSS 15.0 programı kullanılmıştır. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan 2011 haziran ayında uygunluk onayı alınmıştır (No: 19237).

Sonuçlar

Her hastadan özofagustan 6 (2 si alt ve 4 ü orta özofagustan) ve mideden 2 olmak üzere 8 biyopsi alınmıştır. Çalışmada toplam 1600 adet biyopsi alınmıştır. Çalışmaya alınan 200 hastanın cinsiyetleri 135 kadın (%67.5), 65 erkek (%32.5) olarak belirlenmiştir. Hastaların yaşları (ortalama \pm standart deviyasyon (SD)) 45.31 \pm 13.18 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların semptomları, ilaç kullanım hikayeleri, atopi özellikleri ve endoskopik bulguları tablo 2 de özetlenmiştir. Proton pompası inhibitörü (PPI) kullanımına göre hastaların semptomlarının ve endoskopik bulguların karşılaştırılması tablo 3 de verilmiştir. Hastalardan alınan özofagus ve mide biyopsilerinde izlenen histopatolojik özelliklerin sıklıkları hastaların PPI kullanıp kullanmamalarına göre tablo 4 de verilmiştir. Hiçbir hastanın özofagus biyopsisinde her bir büyük büyütme alanında (BBA) 15 veya üzerinde eozinofil saptanmamıştır. Biyopsilerinde her bir BBA da 15 in altında eozinofil saptanan 7 hastanın (%3.5) klinik, endoskopik ve histopatolojik sonuçları tablo 5 de özetlenmiştir. Bir hastanın (%0.5) hem alt hemde üst özofagus biyopsilerinde 2/ BBA eozinofil infiltrasyonu izlenmiştir. Mide biyopsilerinde orta yoğunlukta eozinofil infiltrasyonu izlenen üç hastanın (%1.5) özofagus biyopsi örneklerinin hiç birinde eozinofil infiltrasyonu saptanmamıştır. Biyopsi sonrasında hiçbir hastada perforasyon ve klinik olarak önem arz eden bir kanama izlenmemiştir.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların şikayetleri, atopi özellikleri, ilaç anamnezleri ve endoskopik bulguları

	n (%)
Klinik şikayetler	
Epigastrik ağrı	173 (86.5)
Retrosternal yanma	167 (83.5)
Regürjitasyon	150 (75.0)
Retrosternal ağrı	84 (42.0)
Bulantı	82 (41.0)
Disfaji	36 (18.0)
Kusma	31 (15.5)
Odinofaji	1 (0.5)
Atopi özellikleri	
Astım	21 (10.5)
Allerjik rinit	6 (3.0)
Atopik dermatit	1 (0.5)
İlaç kullanımı ve alışkanlıklar	
Proton pompası inhibitörü (PPI)	101 (50.5)
Antiasid	25 (12.5)
Sigara	50 (20.0)
Endoskopik bulgular (LA sınıflamasına göre)	
Grade A özofajit*	22 (11.0)
Grade B özofajit**	1 (0.5)
Grade C özofajit***	2 (1.0)
Barrett özofagusu	2 (1.0)
Web	2(1.0)
Özofagusta schatzki dışı ring	1 (0.5)
Normal özofagus	170(85.0)

* **Grade A:** her birinin uzunluğu 5 mm'den küçük bir veya daha fazla mukozal erozyon.

****Grade B:** en az bir tane 5 mm'den uzun, fakat komşu mukozal foldlar arasında devam etmeyen mukozal erozyon.

*****Grade C:** komşu mukozal foldlar arasında devam eden fakat çepçevre olmayan en az bir mukozal erozyon.

Tablo 3: Hastaların şikayetlerinin ve endoskopik bulgularının dağılımı

	Tüm vakalar (n=200)	PPI (+) (n=101)	PPI (-) (n=99)	p
Klinik şikayetler				
Epigastrik ağrı	173	90	83	0.275
Retrosternal yanma	167	88	79	0.163
Regürjitasyon	150	82	68	0.041
Retrosternal ağrı	84	46	38	0.305
Bulantı	82	45	37	0.302
Disfaji	36	22	14	0.160
Kusma	31	18	13	0.359
Odinofaji	1	0	1	0.311
Endoskopik bulgular (LA sınıflamasına göre)				
Grade A özofajit*	22	13	9	0.393
Grade B özofajit**	1	1	0	0.321
Grade C özofajit***	2	2	0	0.159
Barrett özofagusu	2	0	2	0.151
Web	2	1	1	0.989
Özofagusta schatzki dışı ring	1	1	0	0.321

PPI: Proton pompası inhibitörü

* **Grade A:** her birinin uzunluğu 5 mm'den küçük bir veya daha fazla mukozal erozyon.

****Grade B:** en az bir tane 5 mm'den uzun, fakat komşu mukozal foldlar arasında devam etmeyen mukozal erozyon.

*****Grade C:** komşu mukozal foldlar arasında devam eden fakat çepeçevre olmayan en az bir mukozal erozyon.

Tablo 4: Hastalardan alınan özofagus ve mide biyopsilerinin histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesi

n =	Tüm vakalar (200) (%)	PPI (+) (101)	PPI (-) (99)	p
Özofagus biyopsileri				
Orta özofagus biyopsileri				
Hiperemi	59 (29.5)	29	30	0.805
Lenfosit infiltrasyonu	13 (6.5)	7	6	0.803
Nötrofil infiltrasyonu	-	-	-	-
Bazal hücre hiperplazisi	6 (3.0)	2	4	0.393
Eozinofil infiltrasyonu				
≥ 15 /BBA	-	-	-	-
< 15/ BBA	2 (1.0)	1	1	0.989
Alt özofagus biyopsileri				
Hiperemi	73 (36.5)	35	38	0.584
Lenfosit infiltrasyonu	14 (7.0)	5	9	0.251
Nötrofil infiltrasyonu	1 (0.5)	0	1	0.311
Bazal hücre hiperplazisi	7 (3.5)	3	4	0.719
Eozinofil infiltrasyonu				
≥ 15 /BBA	-	-	-	-
< 15 /BBA	6 (3.0)	5	1	0.101
Mide Biyopsileri				
Aktif gastrit	127 (63.5)	73	54	0.012
İnaktif gastrit	44 (22.0)	18	26	0.150
Atrofik gastrit	10 (5.0)	2	8	0.048
Komplet metaplazi	10 (5.0)	6	4	0.538
İnkomplet metaplazi	8 (4.0)	2	6	0.141
Eozinofil infiltrasyonu				
≥ 25 /BBA	-	-	-	-
<25 /BAA	3 (1.5)	1	2	0.549
Helikobakter pylori pozitifliği	134 (67.0)	66	68	0.615

PPI: Proton pompası inhibitörü

Tablo 5: Özofagus biyopsisinde eozinofil infiltrasyonu saptanan hastaların klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikleri

Hasta No	yaş/ cinsiyet	Semptom	Endoskopik bulgular	Eozinofil sayısı/ BBA	H.pylori	PPI kullanımı	Klinik tanı
1.	50/ kadın	Retrosternal yanma Retrosternal ağrı Epigastrik ağrı	Grade A özofajit	2	var	var	GÖRH
2.	23/ erkek	Retrosternal yanma Epigastrik ağrı	Normal	2	var	var	GÖRH
3.	40/ kadın	Regürjitasyon Epigastrik ağrı	Normal	1	var	var	GÖRH
4.	69/ erkek	Retrosternal yanma Retrosternal ağrı	Grade A özofajit	3	yok	yok	GÖRH
5.	47/ kadın	Regürjitasyon Retrosternal yanma Bulantı, kusma	Normal	1	yok	var	GÖRH
6.	23/ kadın	Regürjitasyon	Normal	2	var	var	GÖRH
7.	52/ erkek	Epigastrik ağrı	Normal	1	var	var	GÖRH

GÖRH : Gastroözofagial reflü hastalığı, **BBA:** Büyük büyütme alanı, **H.pylori:** Helikobakter pylori, **PPI;** Proton pompası inhibitörü

Tartışma

Eozinofilik özofajit özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyonla karakterize bir hastalıktır. Son 10 yılda eozinofilik özofajit tanısı konulma sıklığı gittikçe artmıştır. Bunun nedenleri eozinofilik özofajit tanısından şüphelenme, daha iyi tanı konulma veya eozinofilik özofajit sıklığındaki gerçek artış olabilir (14, 21, 22, 28). Tedaviye refrakter reflü hastalarının önemli bir kısmında mevcut semptomlardan eozinofilik özofajitin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (3, 15). GÖRH semptomları ile endoskopi merkezimize başvuran 200 hastanın 7 sinde (%3.5) her bir BBA da 15 in altında eozinofil infiltrasyonu izlenmiştir. Hastalarımızdan alınan özofagus biyopsilerinin hiç birinde her bir BBA da 15 veya üzerinde eozinofil infiltrasyonu saptanmamıştır.

Yakın zamanda eozinofilik özofajitle ilgili oldukça fazla miktarda araştırma yapılmış ve klinik olarak bu duruma dikkat edilmeye başlanmıştır. Joo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özofagial veya üst gastrointestinal sebeplerle endoskopisi yapılan hastalarda eozinofilik özofajit sıklığı %6.6 olarak bildirilmiştir (29). Avrupa'da yapılmış bir başka çalışmada ise çeşitli üst gastrointestinal semptomları olan hastalara yapılan üst gastrointestinal endoskopisi sırasında alınan biyopsiler sonrasında eozinofilik özofajit oranı %6.5 olarak bildirilmiştir (30). Şaşırtıcı şekilde bizim çalışmamızda spesifik olarak reflü semptomları olan hastaların hiç birinde eozinofilik özofajit saptanmamıştır.

Eozinofilik özofajitli hastaların endoskopilerinde saptanan lezyonlar nonspesifiktir. Önceki çalışmalarda ring ve lineer katlantıların sensitiveleri sırası ile %25-52 ve %40-48 olarak bildirilirken, mukoza yüzeyindeki beyaz plak için bu değer %16-20 olarak rapor edilmiştir (29, 30). Vaka serimizde sadece bir hastamızda eozinofilik özofajiti destekleyecek şekilde özofagial mukozal halka izlenmiş ancak bu hastanın biyopsilerinde eozinofilik özofajit saptanmamıştır. Bunun dışında endoskopik olarak papül, felinizasyon, lineer katlantı

gibi eozinofilik özofajiti destekleyecek endoskopik görüntü saptanmamıştır. Bizim serimizdeki endoskopik lezyonların bu kadar az görülmesinin en başta gelen sebebi eozinofilik özofajit sıklığının az olmasıdır.

Ravi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada her bir büyük büyütme alanında 15 den az eozinofil sayısı bulunan semptomatik hastaların ileride belirgin eozinofilik özofajite dönüşebileceğini bildirmiş olup, bu tarz hastaların takibini önermişlerdir (31). Özofagustan alınan biyopsilerin incelemesinde her bir BBA da 15 den az eozinofil sayısı olsa da, bazı hastalar belirgin şekilde eozinofilik özofajitin semptomlarından yakınabilir ve endoskopik bulgularını gösterebilir. Daha da önemlisi bu hastalar topikal steroid tedavisine cevap verebilmektedir. Hastalarımızdan 7 sinde her bir BBA da 15 den az eozinofil izlenmiş, ancak bu hastaların hiç birinde disfaji veya yemek takılması gibi eozinofilik özofajitten şüphelendirecek klinik şikayet saptanmamıştır. Yakın bir gelecekte eozinofilik özofajit için her bir BBA da tanı için gerekli eozinofil sayısı daha da aşağıya çekilebilir.

Gastroözofagial reflü yakınması olan insanlarda, özellikle de tedaviye refrakter reflü hastalarında özofagustan mukoza biyopsisi alıp almama kararı oldukça önemlidir. Bir çalışmada eozinofilik özofajit sıklığının %3 ün üzerinde olma ihtimali olan toplumlarda özofagus biyopsisinin maliyet etkin olabileceği savunulmuştur (32). Eozinofilik özofajit şüphesi olan hastalarda endoskopik biyopsi alınmasının maliyet etkinliği, alınan biyopsilerin maliyeti artırması kadar bu hastalığın toplumda ne kadar yaygın olduğunda bağlıdır. Ek olarak, PPI kullanmasına rağmen şikayetleri geçmeyen hastaların poliklinik başvuru sayısında artış, ileri tanısal yöntemlere başvuru ve reçete miktarında ki artış da maliyeti artırmaktadır. Diğer yandan Miller ve arkadaşları, Amerika'da yaptıkları bir çalışmada eozinofilik özofajit sıklığının %7 olduğu bir popülasyonda refrakter GÖRH nedeniyle endoskopisi yapılan hastalardan özofagus biyopsisi alınmasının maliyet etkin

olduğunu rapor etmişlerdir (33). Ancak bizim çalışmamızda gerek PPI kullanan, gerekse PPI almayan hasta grubunda eozinofilik özofajit tanısı alan hasta saptanmadığından ülkemiz için rutin özofagus biyopsisi alınması maliyet etkin görülmemektedir. Buna ek olarak özofagustan biyopsi alınması işlem süresinin uzamasına neden olmaktadır. Biyopsi alınması atopik ve disfaji semptomları olan hastalarda akılcı gözükmektedir. Literatürde eozinofilik özofajitin özellikle genç yaşlarda bildirilmesi nedeniyle biyopsi alınacak hasta grubuna gençlerde dahil edilebilir (34). Her ne kadar biyopsi alınması sırasında kanama ve perforasyon görülmemiş olsa da endoskopist bu komplikasyonlar açısından dikkatli olmalıdır.

Çalışmamıza katılan hastaların yarısı (%50.5) PPI kullanmasına rağmen şikayetleri geçmeyen hastalardır. PPI kullanan hastaların hiç birinde eozinofilik özofajit saptanmamıştır. Cristina ve arkadaşlarının Brezilya’da yaptıkları bir çalışmada 103 tedaviye dirençli reflülü hastada eozinofilik özofajit sıklığına bakılmış olup, oran %0.9 (1/103) olarak rapor edilmiştir (35). Bir başka çalışmada da tedaviye refrakter GÖRH lü hastaların sadece %4 ünde eozinofilik özofajit saptanmıştır (36). Bizim çalışmamız ve diğer iki çalışma refrakter GÖRH lü hastalarda eozinofilik özofajit sıklığının çok yüksek olmadığını desteklemektedir. Bu düşük oranların sebebi reflü şikayetleri olan hastaların içinde disfaji ve gıda takılması şikayetleri ile çalışmaya alınan hasta sayısının az olması olabilir.

Yakın zamanda ortaya atılan bir hipotez (**hijyen hipotezi**), sanitasyonda düzelme ve çocukluk çağındaki enfeksiyon oranlarındaki azalmanın allerjik hastalıkların sıklığında artışa neden olacağını savunmaktadır. Yapılan çalışmalarda astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi hastalıklarla Helikobakter pylori (H.pylori) enfeksiyon sıklığı arasında zıt bir ilişki olduğu bildirilmiştir (37-40). Benzer bir ilişki, Dellon ve arkadaşlarının Amerika’da yaptıkları bir çalışmada eozinofilik özofajit ile H.pylori arasında saptanmıştır (41). H.pylori enfeksiyonunun T1 lenfosit aracılı cevabı uyararak T1/T2 dengesini T1 lehine değiştirmek

suretiyle, patogenezinde esas olarak T2 lenfosit aracılığının rol oynadığı eozinofilik özofajit gibi allerjik hastalıklara karşı bir koruma sağlayabileceği ileri sürülmüştür (37, 42). Yukarıda da değinilen Brezilya kaynaklı çalışmada (35) tedaviye refrakter reflülü hastalarda eozinofilik özofajit sıklığının düşük olması, bu ülkedeki H.pylori enfeksiyon oranının yüksekliğine bağlı olabilir. Nitekim Brezilya'da H.pylorinin yetişkinlerdeki prevalansı %64.3-80 olarak bildirilmektedir (43). Bizim çalışmamızda hastaların %65 inde H.pylori pozitif saptanmış olup, bu durum hastalarda eozinofilik özofajite karşı koruruyucu bir faktör olarak rol oynamış olabilir.

Çalışmamızdaki ilgi çekici bulgularından biride reflü kliniği ile beraber hastaların özofagus mukozasında eozinofil bulunmamasıdır. Bilindiği üzere reflü hastalığının en erken histopatolojik bulgularından biride distal özofagus mukozasında eozinofil artışıdır (44). Bulgularımız bu bilgi ile çelişmektedir.

Çalışmamızın güçlü tarafı prospektif olmasıdır. Buna ek olarak hastalardan 6 adet özofagus biyopsisi alınarak örnekleme yetersizliği engellenmiştir. Gonsalves ve arkadaşları özofagustan beş adet biyopsi alınmasının eozinofilik özofajit için %100 sensivite sağladığını rapor etmişlerdir (45). Endoskopik incelemelerin tek bir endoskopist tarafından yapılması ve biyopsilerin tek bir patolog tarafından değerlendirilmiş olması ve de eozinofilik gastroenteriti dışlamak amacıyla gastrik biyopsilerin alınması çalışmamızın diğer olumlu yönleridir. Ancak hastaların yarısı PPI kullanan hastalar olup bu hastaların özofagus biyopsilerindeki eozinofil sayıları gerçekte olmuş olanından daha az saptanmış olabilir. Nitekim bir seride eozinofilik özofajitli hastaların PPI ne endoskopik ve histopatolojik iyileşme ile cevap vermekte olduğu rapor edilmiştir (46). Hastanemiz tersiyer bir merkez olduğu kadar, çevresine ilk basamak sağlık hizmetide vermesinden ötürü hastaların seçiminde hata olmamıştır (**bkz Fotoğraf 1**).

Özet

Gastroözofagial reflü hastalığı (GÖRH) şikayetleri nedeniyle endoskopik tetkike gönderilen hastalarda eozinofilik özofajit sıklığı konusunda pek fazla data bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda GÖRH nedeni ile merkezimize başvuran hastalarda eozinofilik özofajit sıklığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 200 hasta prospektif olarak dahil edilmiştir. Bu hastaların şikayetleri, endoskopik olarak izlenen lezyonlar kayıt altına alınmıştır. Distal özofagustan 2 ve orta özofagustan 4 adet olmak üzere toplamda 6 adet özofagus biyopsisi alınmış ve patolojik olarak incelemeye gönderilmiştir. Özofagus biyopsilerinde eozinofil sayısı her bir büyük büyütme alanında (**BBA**) kaydedilmiştir. Her bir BBA da 15 ve üzerinde eozinofil sayısı eozinofilik özofajit tanısı için sınır alınmıştır. Eozinofilik gastroenterit tanısını ekarte etmek üzere ayrıca mideden biyopsiler alınmıştır.

Çalışmaya alınan 200 hastanın 135 i kadın (%67.5), 65 i erkek (%32.5) olarak belirlenmiştir. Hastaların yaşları (ortalama \pm standart deviyasyon (SD)) 45.31 ± 13.18 yıl olarak saptanmıştır. Çalışmada özofagus (6 adet) ve mide (2 adet) den alınan biyopsiler dahil olmak üzere toplamda 1600 adet biyopsi yapılmıştır. Hastalarımızın 7 sinin (%3.5) özofagus biyopsilerinde her bir BBA da 15 in altında eozinofil infiltrasyonu izlenmiştir. Hiçbir hastada (%0) her bir BBA da 15 veya üzerinde eozinofil infiltrasyonu saptanmamıştır. Hastalarımızın 134 ünde (% 67) eş zamanlı alınan mide biyopsilerinde H.pylori saptanmıştır.

GÖRH şikayetleri nedeniyle endoskopik incelemesi yapılan hastalarımızda eozinofilik özofajit saptamadık. Bu hasta grubunda özofagus biyopsisi alınması maliyet-etkin gözükmemektedir.

Summary

There are not much data on Eosinophilic esophagitis (EE) frequency in patients suffering from reflux who are referred for endoscopic investigation. In our study, we intended to investigate the frequency of EE in patients presented to our center due to gastroesophageal reflux disease (GERD).

Two hundred patients were prospectively included in the study. Complaints of these patients, endoscopically described lesions were recorded. Totally 6 esophagus biopsies were taken, 2 from distal esophagus and 4 from middle esophagus, and sent for pathologic examination. In the esophagus biopsies, eosinophil counts were recorded for each high power field (HPF). The threshold for eosinophilic esophagitis was that the eosinophil count being ≥ 15 / HPF. Additionally, gastric biopsies have been taken to rule out eosinophilic gastroenteritis diagnosis.

Of the 200 patients included in the study, 135 (67.5%) was female and 65 (32.5%) was male. Mean age of the patients was (mean \pm standard deviation (SD)) 45.31 ± 13.18 years. In the study, totally 1600 biopsies were taken, including 6 from esophagus and 2 from stomach. In 7 (3.5%) of our patients, eosinophil infiltration < 15 /HPF was observed in the esophagus biopsies. None (0%) of the patients shown eosinophil infiltration ≥ 15 /HPF . In 134 (67%) of our patients, *Helicobacter pylori* has been detected in the stomach biopsies which were concurrently taken.

Our endoscopic examinations in our patients suffering from reflux did not reveal EE. In this patient group, esophagus biopsy does not appear cost-effective.

Kaynaklar

1. Dobbins JW, Sheahan D, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis 1. With esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977; 72: 1312-6.
2. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, Vieth M, Stolte M, Walker MM, Agréus L. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007; 56: 615-20.
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1342-63.
4. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61: 795–801.
5. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Mousa H, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1422-30.
6. Dauer EH, Freese DK, El-Youssef M, Thompson DM. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114: 827–33.
7. Khan S, Orenstein SR, Di Lorenzo C, Kocoshis SA, Putnam PE, Sigurdsson L, Shalaby TM. Eosinophilic esophagitis: strictures, impactions, dysphagia. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 22-9.

8. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S, Bruninga K, Losurdo J, Keshavarzian A. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: 'feline' esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003; 1: 433–7.
9. Siafakas CG, Ryan CK, Brown MR, Miller TL. Multiple esophageal rings: an association with eosinophilic esophagitis: case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1572–5.
10. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vogtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994; 124: 1419–29.
11. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, Corkins MR, Davis MM, Faught PP, Steiner SJ, Fitzgerald JF. White specks in the esophageal mucosa: An endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 835-8.
12. Mahajan L, Wyllie R, Petras R, Steffan R, Kay M. Idiopathic eosinophilic esophagitis with stricture formation in a patient with long-standing eosinophilic gastroenteritis. *Gastrointest Endosc.* 1997; 46: 557–60.
13. Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2008; 18: 133-43.
14. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 940-1.
15. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R. Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3: 1198-206.
16. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardly JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1503-12.

17. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, Butterfield JH, Kita H. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006; 51: 1934-41.
18. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006; 116: 536-47.
19. Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus.* 2007; 20: 2-8.
20. Bousvaros A, Antonioli DA, Winter HS. Ringed esophagus: an association with esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87: 1187-90.
21. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR 3rd, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 1055-61.
22. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 418-9.
23. Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE. Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol.* 2009; 131: 788-92.
24. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 18: 211-217.
25. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63: 3-12.

26. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, Yazbeck S, Drouin E. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39: 373-7.
27. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; 45: 172-80.
28. Vanderheyden AD, Petras RE, DeYoung BR, Mitros FA. Emerging eosinophilic (allergic) esophagitis: increased incidence or increased recognition? *Arch Pathol Lab Med.* 2007; 131: 777-9.
29. Joo MK, Park JJ, Kim SH, Kim KH, Jung W, Yun JW, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Lee SW, Bak YT. Prevalence and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal or upper gastrointestinal symptoms. *J Dig Dis.* 2012; 13: 296-303.
30. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 420-6.
31. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, Arora AS, Alexander JA. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 1981-6.
32. Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. To biopsy or not biopsy, that is the question: a cost-effectiveness model of biopsy for eosinophilic esophagitis in refractory GERD. *Gastroenterology.* 2010; 138: 176-7.

33. Miller SM, Goldstein JL, Gerson LB. Cost-effectiveness model of endoscopic biopsy for eosinophilic esophagitis in patients with refractory GERD. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1439-45.
34. Gupte AR, Draganov PV. Eosinophilic esophagitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 17-24.
35. Sá CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, Hashimoto CL, Navarro-Rodriguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo).* 2011; 66: 557-61.
36. García-Compeán D, González González JA, Marrufo García CA, Flores Gutiérrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodríguez G, Mar Ruiz MA, de León Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011; 43: 204-8.
37. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 821–827.
38. Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis.* 2008; 198: 553– 560.
39. Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Asthma is inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One.* 2008; 3: e4060.
40. D'Elis MM, Codolo G, Amedei A, Mazzi P, Berton G, Zanotti G, Del Prete G, de Bernard M. *Helicobacter pylori*, asthma and allergy. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 56: 1-8.

41. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1586-92.
42. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2009 ;137: 1238-49.
43. Buso AG, Rocha HL, Diogo DM, Diogo PM, Diogo-Filho A. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colon adenomas in a Brazilian university hospital. *Arq Gastroenterol*. 2009; 46: 97-101.
44. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8 th Edition. Volume 1. Page 917.
45. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64: 313–9.
46. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, Dueñas C, Fernandez-Gonzalez N, Quintana EM, Gonzalez-Nuñez MA. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 110-7.

...../...../.....

Adı:

Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Tel no:

Nerede yaşıyor:

Heartburn:

Göğüs ağrısı:

Epigastrik ağrı:

Bulantı:

Kusma:

Halitozis:

Disfaji:

Odinofaji:

Regurjitasyon:

KBB semptomları:

Sigara:

Alkol:

NSAİD:

Antiasid:

PPI:

Astım:

Allerjik Rinit:

Dermatid:

Hemogram

Lökosit:

Eozinofil:

IgE:

Üst GİS endoskopik bulguları:

Özofagus:

Mide:

Duodenum:

Özofagus biyopsi sonucu (alt ve orta özofagus-6 adet):

Mide biyopsi sonucu (2 adet):

Ek-1: Kullanılan çalışma formu



Fotoğraf 1: Harita; çalışmaya katılan hastaların İstanbul'un ilçelerine göre dağılımını göstermektedir. Üç hasta ise şehir dışından çalışmaya katılmıştır.