

Gastrointestinal Kanal Eozinofillerin Fizyolojik ve Patofizyolojik Rollerini

THE PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ROLES OF EOSINOPHILS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

A. STRAUMANN,^a H.-U. SIMON^b

^aDepartment of Gastroenterology, Kantonsspital Olten, OLTEN

^bDepartment of Pharmacology, University of Bern, Bern, SWITZERLAND

© Straumann A, Simon H.-U. The Physiological and Pathophysiological Roles of Eosinophils in the Gastrointestinal Tract. *Allergy* 2004; 59(1):15-25.

Özet

Eozinofiller ve gastrointestinal kanal arasında çok yakın ve karmaşık etkileşim vardır. Sağlıklı koşullarda, eozinofillerin varlığı, hemen hemen tümüyle, birçok efektör ve immun düzenleyici fonksiyonlar gösterdikleri yer olan sindirim kanalında sınırlıdır. Gastrointestinal kanaldaki fonksiyonları iyice anlaşılacakla beraber; farklı T hücre alt grupları ile birlikte, istirahat durumunda, mukozal bariyer üzerindeki immunolojik homeostazi sağlamaya katkıları olabilir. Eozinofiller; intestinal enfeksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları, primer eozinofilik enflamasyonlar ve bir çok diğer kronik intestinal bozukluk gibi enflamatuvar durumlarda da rol oynamaktadır. Tetikleyici ajana bağlı olarak etkileri yararlı veya yıkıcı olabilir. Burada, gastrointestinal kanalda bulunan eozinofillerin fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarına yönelik bilgileri tartışıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik özafajit, eozinofilik gastroenterit, eozinofiller, gastrointestinal kanal, hipereozinofilik sendrom, özofajit

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:26-38

Abstract

Eosinophils and the gastrointestinal tract interact in an intimate and enigmatic relationship. Under healthy conditions, the presence of eosinophils is limited almost exclusively to the digestive tract mucosa where they exert several effector and immunoregulatory functions. While their precise function in the gastrointestinal tract is not completely understood, it is likely that, together with different T cell subsets, eosinophils are involved in maintaining the immunologic homeostasis across the mucosal barrier under resting conditions. Eosinophils also play a role in several inflammatory conditions, such as intestinal infections, hypersensitivity reactions, primary eosinophilic inflammations and several other chronic intestinal disorders. Depending on the responsible trigger, their effects may be beneficial or detrimental. Here, we discuss the available information regarding the physiological and pathological functions of eosinophils within the gastrointestinal tract.

Key Words: Eosinophilic oesophagitis, eosinophilic gastroenteritis, eosinophils, gastrointestinal tract, hypereosinophilic syndrome, oesophagitis

Eozinofiller ve gastrointestinal kanal arasında çok yakın ve karmaşık etkileşim vardır. Sağlıklı koşullarda, eozinofillerin varlığı, hemen hemen tümüyle, birçok efektör ve immun düzenleyici fonksiyonlar gösterdikleri yer olan sindirim kanalında sınırlıdır. Gastrointestinal kanaldaki fonksiyonları iyice anlaşılacakla beraber; farklı T hücre alt grupları ile birlikte, istirahat durumunda,

mukozal bariyer üzerindeki immunolojik homeostazi sağlamaya katkıları olabilir. Eozinofiller; intestinal enfeksiyonlar, aşırı duyarlılık reaksiyonları, primer eozinofilik enflamasyonlar ve bir çok diğer kronik intestinal bozukluk gibi enflamatuvar durumlarda da rol oynamaktadır. Tetikleyici ajana bağlı olarak etkileri yararlı veya yıkıcı olabilir. Burada, gastrointestinal kanalda bulunan eozinofillerin fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarına yönelik bilgileri tartışıyoruz.

Eozinofiller ve gastrointestinal kanal, yakın ve karmaşık ilişkide bulunan iki partnerdir. Birkaç

Yazışma Adresi/Correspondence: Alex STRAUMANN
Department of Gastroenterology,
Kantonsspital Olten, OLTEN

dekad önce bu ilişkinin tam olarak aydınlandığı düşünülüyordu; eozinofiller gastrointestinal kanalı korumakta idiler ve parazitik enfeksiyonlara karşı savaşıyorlardı. O zamandan beri iki şeyi kaybettik: 1) sanayileşmiş ülkelerde parazitik enfeksiyonlar ve 2) eozinofillerin amacının anlaşılması. Bugün yeni anlayış akımlarına rağmen, gastrointestinal kanalda eozinofillerin yararlı veya yıkıcı bir etki gösterdiğini bile bilmediğimizi kabul etmeliyiz. İstirahat veya enflamatuvar durumlarda bu hücrenin fonksiyonu net olarak anlaşılmamaktadır.

İlk partner:Eozinofiller

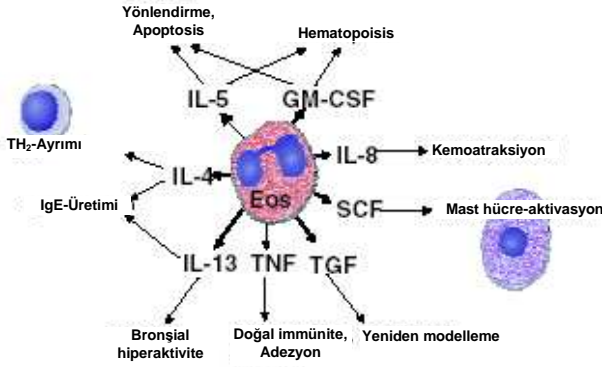
100 yıldan fazla bir süre önce, ilk olarak Paul Ehrlich, eozinofilleri kan lökositleri içinde farklı bir tip olarak belirlemiştir. O dönemlerde bu hücrelerin kendine özgü ayırıcı özelliği asidik bir boya olan eozin ile boyanma afiniteleriydi. Işık mikroskopu ile görülebilen ve bu renk veren özellik özgül granüllerinde bulunan katyonik proteinlerin sonucudur. CD yapısında 80'den fazla yüzey markırının ve en az 20 grup yüzey molekülünün saptanmasına rağmen, henüz eozinofile özgü bir tek yüzey markırı tanımlanamamıştır.¹ Bundan dolayı, kan ve dokuda terminal farklılaşmış bu lökositlerin boyanma özelliği başlıca ayırıcı özelliği olarak kalmıştır.² Ultrastrüktürel olarak, eozinofiller kendilerine has granüler toplulukları ile diğer lökositlerden kolayca ayırt edilirler. Tek kompartmanlı primer granüller, matriks ve kristalloid nüve içeren bikompartmanlı sekonder granüller ve lipid yapılar olgun bir eozinofilde gözlenen başlıca organellerdir.

Eozinofiller haemopoietik kök hücrelerden orijin alır. İnterlökin-5 (IL-5) ve daha az oranda IL-3 ve GM-CSF etkisi altında, haemopoietik öncü hücreler kemik iliğinde olgun eozinofillere farklılaşır.³ Olgun eozinofiller çoğunlukla dokuya yerleşik hücrelerdir ve sadece çok az bir oranı lökositler gibi periferik kanda dolanır. Eozinofiller, çevre ile epitelyal bir arayüz oluşturan dokulara yüksek bir afinite gösterirler. Bununla beraber, sağlıklı durumlarda, haemopoietik ve lenfatik dokular dışında hemen hemen tümüyle sindirim kanal mukozası ile sınırlıdır.⁴ Olgun eozinofillerin dokularda in

vivo fizyolojik yaşam süresi ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Nazal polip eksplantlarındaki ex vivo çalışmalar enflamatuvar durumlarda eozinofillerin 14 güne kadar hayatta kalabileceklerini önermektedir.⁵

Eozinofiller, geniş spektrumda güçlü efektör fonksiyon olan pro-enflamatuvar lökositlerdir. Helmintik parazitlerin yıkımı yararlı etkilerine bir örnekken, enflamatuvar cevap sırasındaki doku hasarı şüphesiz yıkıcıdır. Birçok mekanizma değişik efektör fonksiyonları uyarır, bazıları önceden yapılmış granül proteinlerin salınımını sağlarken, diğerleri lökotrien üretimine gereksinim gösterir. Eozinofillerin tüm efektör fonksiyonları; degranülasyon ve/veya inflamatuvar medyatör sentezini tetikleyebilecek uyarıya karşı eozinofillerin duyarlılığının artması ile gerçekleşir. Eozinofillerin bu şekilde yönlendirilmesi IL-5 ve GM-CSF gibi sitokinlerle sağlanır.⁶ İlginç olarak, enflamatuvar durumlarda IL-2'de eozinofilleri yönlendirebilir.⁷ Efektör hücre rollerine ek olarak, sitokin üretim ve salımından dolayı eozinofillerin önemli immun düzenleyici özellikleri olabilir. Eozinofillerin gerçekten sitokin üretme yeteneğine sahip olup olmadıkları sorusu uzun süredir tartışılmıştır. Kan ve doku eozinofilleri terminal farklılaşmış hücrelerdir ve bundan dolayı yeni protein sentezleme kapasiteleri sınırlıdır. Bununla birlikte, birçok çalışmadan elde edilen sonuçlara dayanılarak, eozinofillerin TNF, TGF, GM-CSF, IL-4, IL-5, IL-8 ve IL-13 gibi geniş bir spektrumda enflamatuvar ve düzenleyici sitokin ürettikleri artık aşikardır.^{8,9} TNF'de olduğu gibi bu peptid medyatörlerinin bazıları, enflamatuvar reaksiyonları güçlendirerek doku hasarını artırma riskini taşırlar. Diğerleri T hücre farklılaşmasını (IL-4) veya doku hasar sürecini (TGF) etkileyebilir (Şekil 1).

İlginç olarak eozinofiller, en azından bazı patolojik durumlarda antijen sunan hücre olarak görev de yapabilir,¹⁰ fakat bu fonksiyonları profesyonel antijen sunan hücrelerle karşılaştırıldığında göreceli olarak daha yetersiz kalmaktadır.¹¹ Özetle eozinofiller, birçok enflamatuvar mekanizmayı düzenleyebilirler.

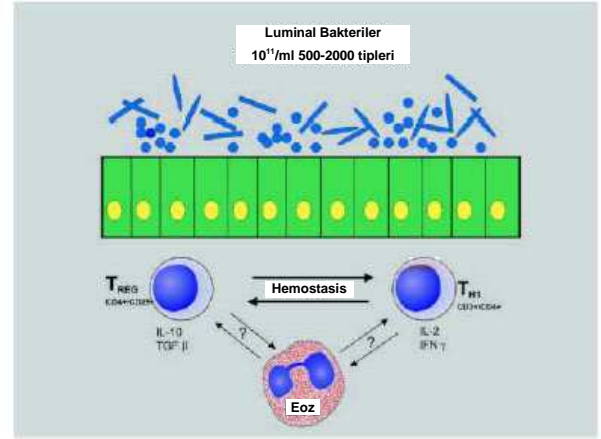


Şekil 1. Eozinofiller enflamatuvar kaskadın birçok düzenleyici sürecinde yer alan çok sayıda sitokin üretir.

İkinci partner: Gastrointestinal kanal

Gastrointestinal kanalın temel görevi vücuda tüm gerekli besinleri sağlamaktır. Normal vücut kitlesini, organizmanın kimyasal yapısını, morfolojisini ve fizyolojik fonksiyonlarını idame ettirmek için besinler ve beraberinde kaloriler, en azından minimal miktarlarda, emilmelidir.

İnce barsak, luminal sindirimin ve barsak emiliminin ana yeridir.¹² Yetişkinde, ince barsak yaklaşık 4 metre uzunluğu, 2-4 cm. arasında çapı ve yaklaşık 0.4 m² toplam yüzeyi olan makromorfolojik olarak tüp şeklinde bir organdır. Bağırsağın emme kapasitesi, en azından kısmen, fonksiyonel emme alanının boyutlarına bağlı olduğundan, barsak yüzeyi kıvrımlar, plikalar, villuslar ve mikrovilluslar ile arttırılmıştır. Tüm bu mikromorfolojik uzantılarla birlikte ince barsağın toplam emilim yüzeyi oldukça büyüyecek yaklaşık 20.000 m²'yi bulur. Bu standart 70x105 m boyutlarındaki 2.72 futbol sahası alanına denk gelmektedir. Parçalanmış besinleri içeren sıvı ortamla barsak epiteli arasında bu geniş sahanın özel arazisinde çok yakın bir temas oluşur. Barsak sıvısı sadece besin değil milyarlarca organizma ve potansiyel immunojenik makromolekülleri de içerir. Nonenflamatuvar durumlarda, barsak sıvısının her mililitresi 500 farklı cins içeren 10¹¹ bakteri taşır.¹³ Bundan dolayı barsak yüzeyi oldukça büyük ve incedir ve çevre ile organizma arasında çok yakın immunojenik bir arayüz oluşturur. Barsak duvarının yapısında bulunan mukozal immun sistem



T_{DÜZ}=Düzenleyici T hücre (CD4+/CD25+)
T_{H1}=Tip 1 T-yardımcı hücre (CD3+/CD4+)
Eoz=Eozinofil

Şekil 2. Dinlenme durumunda bağırsak bariyer fonksiyonu

devamlı olarak kendinden olan ile olmayanı ve patojenik olan ile olmayanı ayırır.

İmmunolojik bariyer birçok mekanizma ile korunur (Şekil 2). Uzun aksta önemli koruma faktörleri, potansiyel olarak immunojenik maddelerin düşük ve antijenik olmayan parçalara ayrışması, proteinlerin aminoasitlere yıkımı, barsak bakteri yükünün gastrik asitle ve enzimlerle azaltılmasıdır. Transmural aksta doğal immun sistem; mukus tabakası, antibakteriyel peptid sekresyonu ve sıkı epitelial bütünlükten oluşan kalıcı savunma sistemi sağlar. Dahası, hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi, homeostazi korumak için barsak bakterileri ile immun sistemin doğal ve adaptif kollarından gelen immun hücreler arasında süregelen etkileşimler vardır.¹⁴ Bu up ve down düzenleyici mekanizmalar arasındaki ince dengede T hücrelerinin fonksiyonları en azından kısmen açıklanmışken, bu etkileşimde eozinofillerin rolü hala tam olarak bilinmemektedir.

Bu kontrolde bir bozulma, mikroorganizmaların invazyonu ve takiben barsak enfeksiyonu ile sonuçlanabilir. Dahası, Crohn hastalığı veya ülseratif kolit gibi otoimmun benzeri enflamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde "kendinden olan veya olmayan" seçiminde başarısızlığın önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁵

İki partner arasındaki ilişki **İstirahat durumunda (Sağlıklı koşullarda)** **ilişki**

Dokuya yerleşik eozinofillerin kemik iliği, dalak, lenf nodları ve timus gibi haemopoietik ve lenfatik organlarda bulunduğu iyi bilinmektedir. Bununla beraber, hemen hemen tüm vücut organlarından alınan normal insan dokularının ayrıntılı analizine dayanarak istirahat durumlarında dokuya yerleşik eozinofil gösteren tek non-haemopoietik organın gastrointestinal kanal olduğunu biliyoruz.⁴

Eozinofillerin gastrointestinal kanalda homojen olarak dağılmadığı da gösterilmiştir: Çekal ve apendiksial bölgeler en yüksek hücre yoğunluğuna sahiptir.¹⁶ İlginç olarak, nonenflamatuvar şartlarda sindirim kanalının dokuya yerleşik eozinofil içermeyen tek segmenti özafagustur.^{16,17} Epitel, lamina propria bölgesi ve Peyer'in plaklarında dolaşan lenfositlerin tersine, gastrointestinal eozinofiller hemen hemen tamamıyla lamina propria kompartmanında bulunur.¹⁸

Mishra ve ark. farelerde gastrointestinal kanala yerleşiminin embriyonik gelişim sırasında gerçekleşmiş olduğunu göstermiştir. Dahası, yerleşme mikropsuz yetişkin hayvanların embriyolarında bile gözlenmiştir ve bundan dolayı barsak florası varlığından bağımsız görünmektedir.¹⁸ Nonenflamatuvar şartlarda ötoksin, eozinofillerin gastrointestinal yerleşiminin başlıca düzenleyicisi olarak saptanmıştır. Eozinofiller dışında barsak mukozası, farklı T hücre tiplerinin bir çok topluluklarını taşımaktadır. Bundan dolayı eozinofiller ve lenfositler arasında etkileşimlerin olması ve bunun eozinofillerin fonksiyonlarını düzenlemesi mantıklıdır. Gastrointestinal eozinofillerin homeostatik ve patolojik olmayan koşullarda mukozal immun cevapta önemli bir rol oynaması mümkün olabilir.² Bununla birlikte, bilgilerimiz yetersizdir ve gastrointestinal yerleşik eozinofillerin fonksiyonlarını anlamak için ileri çalışmalar gereklidir.

Enflamatuvar durumlardaki ilişki

Birçok gastrointestinal enflamatuvar hastalıkta eozinofillerin bariz birikimi görülmektedir. Doku eozinofilisi mekanistik olarak 4 süreç sonucunda

gerçekleşir:¹⁹ 1) Kemik iliğindeki progenitor (öncü) hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasında artış, 2) Dolaşan eozinofillerin endotelial hücrelerle etkileşerek adezyon ve göçü, 3) Sindirim kanalı içinde eozinofilleri özgün bölgelere yönlendiren kemotaksis, 4) Enflamasyon alanında uzamış sürvi.

İlk süreç olan kemik iliğinde eozinofillerin çoğalması ve olgunlaşması başlıca IL-5 tarafından yönlendirilir.²⁰ İkinci olarak eozinofillerin dolaşımdan barsak dokularına göçü, endotelial hücreler üzerindeki aktif adezyon molekülleri arasında birçok etkileşimi içeren çok basamaklı bir yoldur (örneğin vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ve eozinofiller yüzeyinde karşı ligandlar).²¹ Üçüncü olarak lokal olarak üretilen kemokinlerin rehberliğinde gerçekleşen kemotaksis-yani dokular içinde kimyasal bir gradient boyunca göç. Hücre içindeki aktin filamanları lokomasyon yapıları olarak çalışır.²² Son faktör olan uzamış sürvi yine büyük ölçüde IL-5'e bağlıdır.²³ Sindirim kanalının farklı segmentlerinde bu basamakların, benzer şekilde ortaya çıkan genel prensipler olması ve tetikleyici ajandan bağımsız olması mümkündür.

Eozinofilik gastrointestinal hastalıklar

Gastrointestinal enflamatuvar hastalıklarının herhangi bir sınıflamasının yapılması zorunlu olmakla beraber biraz da keyfidir. Aşağıda önerilen

Tablo 1. Eozinofille ilişkili gastrointestinal hastalıkların sınıflaması

Primer veya idiyopatik eozinofilik hastalıklar
▪ Primer eozinofilik özafajit
▪ Primer eozinofilik gastroenterit
▪ Gastrointestinal tutulumlu hipereozinofilik sendrom
Hipersensitivite ilişkili eozinofili
Parazitik enfeksiyonlar
▪ Enfeksiyonla ilişkili eozinofili
▪ Enfeksiyonla tetiklenen eozinofili
Enflamasyonla ilişkili eozinofili
▪ Gastroözofageal reflü hastalığı (GORD)
▪ Çölyak hastalığı
▪ Ulseratif kolit
▪ Crohn hastalığı
Çeşitli
▪ Eozinofili ile ilişkili neoplazmalar
▪ Eozinofili ile ilişkili konnektif doku hastalıkları

sınıflama sindirim kanalında eozinofil birikimine sebep olan patojenik mekanizmalara dayanmaktadır (Tablo 1).

İlk grup primer veya idiyopatik bozuklukları kapsamaktadır. İkinci grupta barsak eozinofilisi ayrı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu iken üçüncü grupta enfeksiyonla tetiklenir. Dördüncü ve son grup başlıca nötrofilik veya lenfositik infiltrasyona ek olarak artan sayıda eozinofillerin görüldüğü reflü özafajit, çöliak hastalığı, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi iyi tanımlanmış kronik enflamatuvar antitelerin topluluğudur.

Primer eozinofilik gastrointestinal bozukluklar

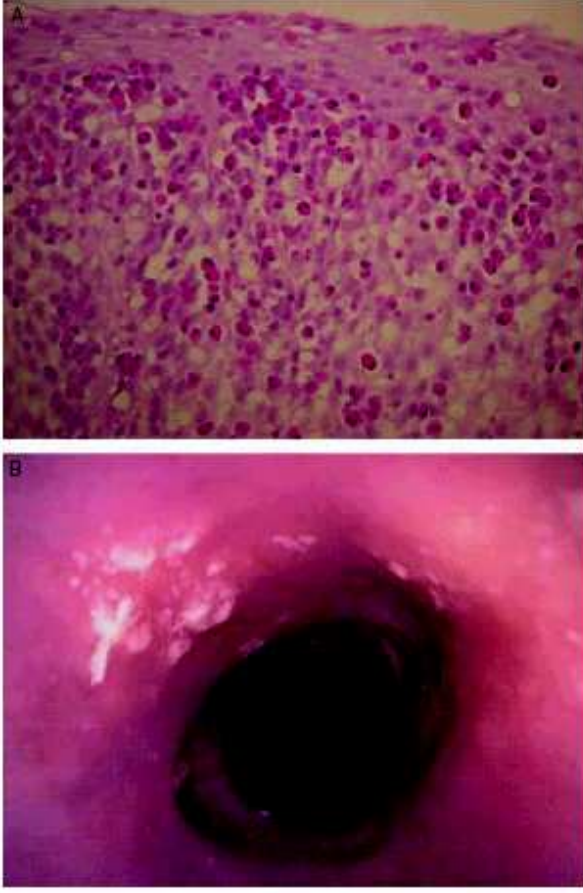
Sindirim kanalının primer veya idiyopatik eozinofilik enflamasyonları histolojik olarak eozinofilik doku infiltrasyonu hakimiyeti ile karakterizedir. Dahası, eozinofillerin kronik bozuklukların patogeneğinde önemli rol oynaması mümkün görünmektedir. Bu derlemede, primer eozinofilik özofajitis (PEO), primer eozinofilik gastroenteritis (EG) ve idiyopatik hipereozinofilik sendromda gastrointestinal tutulum (HES) olmak üzere 3 farklı antite üzerinde odaklaşacağız. PEO tamamen özofagusu sınırlı olup uzun dönem prognozu iyidir.²⁴ Tersine, EG olan hastalarda sindirim kanalının birçok segmentinde tutulum olabilir ve nadiren HES'e ilerler.²⁵ Bununla beraber, EG genellikle gastrointestinal kanal ile sınırlıdır ve benign bir bozukluk olarak düşünülebilir. Son olarak, HES sindirim kanalı dahil bir çok organı tutabilen ve sıklıkla ölümcül sonlanan başlıca multisistemik bir hastalıktır.

Primer eozinofilik özofajit: Primer eozinofilik özofajit, özofagusun artan oranda tanınan, kronik, Th2 tip enflamatuvar bir bozukluğudur. Kabul edilmiş tanısal kriteri özofajial epitelin her yüksek büyütme alanında 24'den fazla eozinofille infiltrasyonudur (hpf şekil 3A)(27). PEO tanısı konmadan önce özofageal eozinofili görülen reflü özafajit, Anisakis simpleks ile birlikte EG enfeksiyonu ve ilaca bağlı reaksiyonlar gibi diğer hastalıklar ekarte edilmelidir.²⁸

Bu kronik özofageal bozukluğun prevalansı veya insidansını bildiren bir veri yoktur. Bununla birlikte, yayınlanmış olguların sayısına göre, PEO, primer eozinofilik gastrointestinal bozukluklar grubu içinde lider görünmektedir. Kendi verilerimiz PEO prevalansı hakkında kesin endikasyon sağlayabilir. Genel pratisyenler ve gastroenterologların bu antiteden haberdar olduğu ve tanısı konusunda iyi yetiştirildiği, 100.000 sakinin bulunduğu bölgede, endoskopik ve histolojik olarak desteklenmiş 15 PEO olgusu kayıt edilmiştir (Straumann A, yayınlanmamış veri). 100.000 sakinde 15 prevalans bize kaba bir fikir vermektedir. Fakat sadece belirgin semptomu olan hastalar tıbbi yardım aradığından aslında gerçek rakamın altında kalmaktadır.

Başlıca erkek hastalığı olan PEO, hemen hemen tüm yaş gruplarında görülür. Fakat sıklıkla ilk olarak erken çocuklukta ve tekrar 20-40 yaşlar arasında pik yapar. Yetişkin PEO hastaları hemen her zaman katı gıdalarla disfaji atakları ile başvurur (29-32). Bu ataklar birkaç dakika veya saatlerce sürebilir, bazen uzun süreli yiyecek sıkışma epizodlarına sebep olabilir. Disfaji epizotları arasında hastalar tamamen asemptomatiktir. Farklı olarak, PEO olan çocuklar abdominal ve torasik ağrı, gastroözofageal reflü benzeri semptomlar ve gelişme geriliği gibi geniş spektrumda değişen semptomlarla görülür (33-36).

Maalesef, PEO'nun endoskopik belirtileri sıklıkla dikkat çekici değildir, yanıtıcıdır ve hatta olmayabilir (29-31). PEO tanısı sadece özofageal histoloji ile konabilir (28). Günümüze değin, en az 12 farklı endoskopik belirti bildirilmiştir. 30 yetişkin PEO hasta grubunun hepsinde özofageal mukozada endoskopik anormallikler bulduk. Bununla birlikte, hastaların sadece yarısında değişiklikler özofageal hastalığın varlığını açıkça göstermekteydi. Dahası, biri hariç tüm hastalar en fazla 5 farklı bulgunun randomize kombinasyonunu gösteriyordu. Bundan dolayı PEO, tek, karakteristik bir görünümünden çok farklı bulguların karışımını ortaya çıkarmaktadır. Sıklıkla hafif endoskopik bulgularla birlikte bu heterojenite PEO'nun endoskopik tanı-



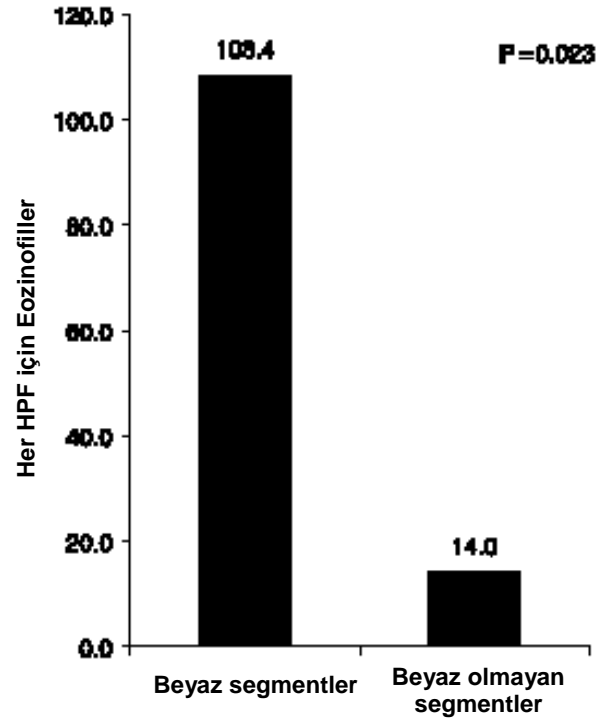
Şekil 3.(A) Primer eozinofilik özafajiti (PEO) olan 41 yaşında erkek hastanın özafageal mukoza fotomikrografı. Yassı epitelin yüzeyel tabakalarındaki yoğun eozinofilik infiltrasyondan dolayı oluşmuş mikroabselere dikkat edin. (HE boyama, orijinal büyütme 400x). (B) PEO olan 40 yaşında erkek hastanın özafagusunun endoskopik fotoğrafı ve bariz beyaz eksudalar.

sını engellemektedir ve benzer şekilde tanısının atlanmasına neden olabilir.³⁷

Hastaların yarısından fazlasında görülen beyaz eksudatların (Şekil 3B) PEO ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^{31,38,39} Histomorfometrik analiz sonucunda bu beyaz alanlarda çarpıcı şekilde eozinofil birikimi bulduk. Eozinofil infiltrasyon yoğunluğu beyaz olmayan alanlarda anlamlı ölçüde daha azdı; bazı hastalarda PEO tanısal kriteri olan her hpf'da 24 eozinofilden bile daha az idi (Şekil 4).³⁷

Beyaz eksudası olan hastaların bu bulgusu olmayan hastalardan anlamlı olarak daha sık disfaji atakları geçirdiklerini de belirledik (37). PEO'da

başlıca enflamatuvar hücreler eozinofiller olduğundan beyaz eksudaların hem klinik hem de histolojik olarak hastalığın enflamatuvar aktivitesini yansıması olasıdır. PEO ile alerjik hastalıklar arasında bariz bir ilişki vardır. Çocuklarda PEO patogeneğinde yiyecek alerjilerinin önemli rol oynadığı belgelenmiştir.⁴⁰ Tersine yetişkin hastalarda, solunumsal allerjiler ile PEO arasında ilişki bulduk. Bu gözlem hava yolu sistemi ile özofagus arasında immunolojik bir bağlantı varlığını göstermektedir. Duyarlı farelerin özofageal dokusunda allerjenlerin sindirimi ile değil fakat inhalasyonu ile eozinofilik infiltrasyonun gösterildiği hayvan çalışmaları böylesi potansiyel bir bağı desteklemektedir.⁴¹ İmmunohistoloji ile gösterildiği gibi, PEO'daki enflamatuvar hücre infiltrasyonu başlıca eozinofil, T hücre ve mast hücreleri içeren karışık hücre topluluğundan oluşmaktadır. Özgün enflamatuvar süreç özofagusla sınırlıdır ve sindirim kanalının diğer segmentlerini tutmaz.¹⁷ Dahası, 10 yıldan fazla izlendiğinde bile EG veya HES'e geçiş gözlenmemiştir.²⁴ Bundan



Şekil 4. Primer eozinofilik özafajiti olan 6 hastanın özofagus mukozasındaki beyaz ve beyaz olmayan segmentlerinde eozinofil yoğunluğu

dolayı PEO'nun tamamen özofagus sınırlı olduğu ve EG'nin öncüsü olmadığı düşünülebilir.

PEO hastalarının özofagus epitelinde alınan biyopsilerde, IL-5 ekspresyonu artmış iken ötaksinde böyle bir durum görülmemiştir.¹⁷ Bu bulgu IL-5'in eozinofilik inflamasyonu tetiklemede hayati rolünün altını çizmektedir. Tersine, ötaksin barsaklarda temel düzeyde mukozal eozinofil sağlamada önemli görünmektedir. Fakat inflamasyon durumlarında eozinofil birikimine neden olmaz. Bu varsayım IL-5 transgenik farelerin özofagusunda büyük oranda eozinofil birikimini gösteren hayvan çalışmaları ile desteklenmiştir.²⁰

Neyseki, hastaların çok azı tedavi gerektiren şiddetli disfaji ile başvururlar. Bununla birlikte, minimal semptomu olan veya semptomsuz hastalarda uzun dönem takip tedavisinin striktür oluşumunu önleyip önleyemeyeceğini henüz bilmiyoruz. Bu aşamada sadece semptomatik hastalara tedavi önerilebilir. Fakat bir kez tanı konulduğunda, PEO tedavisi halen büyük ölçüde başarısız ve çelişkilidir. PEO-tetikli disfajinin standart önerileri sistemik veya topikal steroidleri,^{34,42,43} lökotrien antagonistleri,⁴⁴ proteinsiz diet (33) ve dilatasyonu²⁹ içermektedir. Tüm bu tedavi çalışmaları açık klinik çalışmalar veya anektodal olgu sunumlarıyla sınırlıdır. Bu araştırmalara ve kendi deneyimize dayanarak semptomatik PEO hastalarında akıllı yaklaşım şöyle başlıklandırılabilir: Eğer endoskopi ile görünür bir stenoza veya anlamlı bir direnç saptanmazsa, ilk basamak tedavisi topikal kortikosterooidler veya montelukast ile tıbbi tedavi olmalıdır. Endoskopide görünür stenoza ve/veya anlamlı direnci olan hastalar dilatasyonla tedavi edilmelidir.⁴⁵ Hastalık nispeten nadir ve hasta sayısı sınırlı olduğundan, bunun pratikte ne kadar etkili olduğunu desteklemek için ek çalışmalar gerekmektedir.

Primer eozinofilik gastroenterit

Primer EG, nadir ve muhtemelen heterojen bozukluklar havuzunu kapsar. Gastrointestinal kanalın etyolojisi bilinmeyen bariz eozinofilik infiltrasyonu ile karakterizedir.⁴⁶ Tanısı şu 3 kritere dayanır: 1) Gastrointestinal semptomlar 2) Gastrointestinal kanalın bir veya daha fazla alanında eozinofilik

infiltrasyon 3) Barsakta eozinofili yapan diğer sebeplerin ekarte edilmesi.⁴⁷ EG tanısı için histolojik kriterlere dair bir konsensusa henüz varılmamıştır. Bu durum eozinofillerin sağlıklı gastrit ve barsak mukozasında bulunduğu ve normal hücre sayısının belirlenemediği gerçeğine bağlı olabilir.

EG'de tüm gastrointestinal kanal tutulabilir⁴⁸ veya özofagus,^{49,50} mide,⁵¹⁻⁵³ ince barsak ve kolon,⁵⁴ karaciğer, safra kanalı,⁵⁵ pankreas⁵⁶ ve periton⁵⁷ gibi izole organlara sınırlı olabilir. EG'nin mukozal, muskuler ve serozal olarak alt sınıflaması infiltrasyonun derinliğine dayanmaktadır.^{46,58} EG tanısı konmadan önce parazitik enfeksiyonlar, enflamatuvar barsak hastalığı (IBD), konnektif doku hastalıkları, ilaçların yan etkileri ve lenfoproliferatif maligniteler ekarte edilmelidir.

Eozinofilik gastroenterit kronik, başlıca erkeklerde görülen, çocukları ve yetişkinleri tutan bir hastalıktır.⁴⁸ PEO'dan farklı olarak, EG çok nadir bir hastalık olarak görünmektedir. İlk olarak 1937'de Kaijser tarafından tanımlandığından beri geçen 66 yılda,⁶⁰ literatürde 200'den biraz fazla olgu bildirilmiştir. Bununla birlikte son zamanlarda uygulanan ww- dayalı taramada 17 aylık süreçte 57 EG hastası belirlenmesi,⁶¹ EG'nin ya sıklığının arttığını ya da düşünüldüğünden daha sık olduğunu önermektedir. Bu kronik hastalığın doğal seyri henüz belirlenmemiştir.

EG'nin klinik belirtileri gastrointestinal kanaldaki yerine ve infiltrasyonun derinliğine dayanmaktadır. Mukozal tutulum tipik olarak kusma, diare, abdominal ağrı, kilo kaybı ve malabsorpsiyon ve protein kaybettiren enteropatiye bağlı olarak gelişme geriliği ile ilişkilidir.^{48,51,62,63} Demir eksikliği anemisi olsun veya olmasın gizli veya açık kanama mukozal hastalıkla ilişkili daha ileri döneme ait bir bulgudur. Muskuler tabakaların tutulumu barsak tıkanıklığına dair bulgu ve semptomlara neden olabilirken,⁶⁴ serozal tutulumu olan hastalar tipik olarak şişkinlikten şikayet eder ve asiti vardır.⁵⁷ EG hastalarının yaklaşık 2/3'ünde periferik kan eozinofilisi görülür.

Hastalığın mukozal formunda değişikliklerin endoskopi ile görülebilmesi avantajı vardır. Bugün gastrointestinal kanalın tüm segmentleri üst endos-

kopi, iliokolonoskopi veya kapsül endoskopi ile görüntülenmektedir. Kıvrımlarda kalınlaşma ile lüminal yapıların deformasyonu, peristaltizmin kaybolması ve lezyonlu alanlarda eritemli ve hassas mukoza tipik bulgularıdır. Ek olarak konvansiyonel endoskopi hastalığın histolojik olarak desteklenmesi için gerekli biyopsi örneklerinin alınabilmesini sağlar.^{52,54,63,65} Şüpheli serozal hastalığı olanlar laparoskopi ile değerlendirilerek parietal ve viseral peritonda beyaz nodüller ve kalınlaşmalar ile asit gibi EG bulguları aranmalıdır.⁵⁷ Serozal EG ile karsinosis veya tüberküloz gibi diğer peritoneal infiltrasyonları ayırmak için biyopsi örneklerinin ve asit sıvısının sitolojik ve histolojik incelemeleri gerekmektedir. Hastalığın muskuler formu CT tarama veya konvansiyonel radyolojik incelemelerle saptanabilir fakat bu metodlar histolojik örnek almada karşılaşılan güçlüklerden dolayı engellenmektedir. Birçok bildirilmiş muskuler hastalık olgusuna, barsak tıkanıklığı veya malignite şüphesi nedeniyle uygulanan cerrahi rezeksiyon sırasında tanı konmuştur.

Eozinofilik gastroenterit gıda ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının⁶² ve sistemik eozinofilik hastalıkları da içeren karmaşık bir tablodur. 20 yıllık hastalık hikayesi ile HES olarak başlayarak EG'e dönüşen ve anormal T hücre klonunun malign artışı ile ölümcül sonlanan bir olgu bildirisi bu hipotezi yansıtmaktadır.²⁵ Yinede EG genellikle sindirim kanalı ile sınırlıdır. Davranışı, bu sürecin lokal üretilen eozinofilotaktik ajanlar tarafından yönlendirildiğini önermektedir. Gerçekten, Desreumaux ve ark. ince barsak ve kolonun lamina propriasında IL-3, IL-5 ve GM-CSF ekspresyonunu göstermiştir.⁶⁵ HES'li olguların tersine, EG serumda IL-5 seviyesinin artışına sebep olmaz. EG hastalarının barsak mukozasında hücre dışı majör bazik protein birikimine ait bulgu, eozinofil granül proteinlerinin salınımının EG patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (48).

Eozinofilik gastroenterit sık görülmeyen bir hastalık olduğundan prospektif tedavi çalışmaları yapılamamaktadır. Literatürde kortikostreoidler,^{51,53} mast hücre stabilizatörleri,^{66,67} antihistaminler,⁶⁸ lökotrien antagonistleri,⁶⁹ kısıtlama diyetleri,^{51,53} somatostatin analogu oktreotid⁶³ ve stenoze barsak segmentlerinin rezeksiyonu gibi bir çok ajan ve

yöntemle pozitif cevap alındığına dair olgu sunuları ve küçük olgu serileri mevcuttur. Bu verilere dayanarak tıkanıklığa sebep olmayan hastalıkta sistemik kortikostreoidler ilk tercih olarak düşünülebilir. Maalesef hastalığın tekrarlayıcı doğası kortikostreoidlere bağlı yan etki riskini arttırmaktadır ve sık alevlenmeleri olan hastalarda yeni lökotrien inhibitörleri değerlendirilmelidir. Allerji ile ilişkili EG hastaları için kısıtlama diyeti değerli bir alternatif olabilir.

Gastrointestinal tutulumla beraber hipereozinofilik sendrom

HES nadir, 1) 6 aydan daha fazla süre sebat eden 1500 hücre/mm³ üzerinde periferik kan eozinofilisi 2) sebebi bilinmeyen eozinofili 3) organ tutulumuna ait bulgu ve semptomlarla^{26,70} tanımlanmış multisistemik hastalıktır. Organ tutulumlu benign, kronik eozinofili ile şiddetli ve agresif myelo veya lenfoproliferatif sendromlar arasında değişen bir çok farklı bozukluğu içerir.⁷¹ Barsak tutulumu olan HES ile EG'yi birbirinden ayırmak zor olabilir. Kemik iliği muayenesi ile belgelenen eozinofili ve artmış IL-5 serum seviyeleri gerçek tanı için ipuçları sağlayabilir.

Hipereozinofilik sendrom, diğer primer eozinofilik sendromlara benzer şekilde daha çok erkeklerde görülür ve erkek : kadın oranı ortalama 3:1 dir. Hastalığın başlangıcı sıklıkla 20-50 yaşları arasında görülür.^{72,73} Prevalansını veya insidansını bildiren veriler yoktur. Eozinofilik infiltrasyon kardiyovasküler sistemi (%90), retina dahil periferik ve merkezi sinir sistemini (%90), koagülasyon sistemini (%80), deriyi (%55), solunum sistemini (%50), karaciğer ve dalağı (%35) ve gastrointestinal kanalı (%25) tutabilir.⁷³

HES'in tipik olarak yavaş başlangıcı vardır. Başlangıçta hastalar anoreksia, yorgunluk, kilo kaybı, ateş, abdominal ağrı ve gece terlemeleri gibi genel semptomlardan şikayet ederler. Hastalığın seyri boyunca, klinik bulgular tutulan hedef organlara dayanır. Gastrointestinal tutulum ile eozinofilik infiltrasyondan dolayı hepatosplenomegali veya konjestif kalp yetmezliği başlıca bulgudur. Abdominal ağrı ve yağ malabsorpsiyonu ile beraber diare de bildirilmiştir. Sadece sindirim sistemi

tutulduğunda HES ile EG'yi ayırmak zor olabilir. Bu uzun dönem seyri sırasında, ekstraintestinal belirtiler veya lenfoproliferatif gelişmeler görülebilir ve kesin tanıyı güçlendirir.²⁵ Prognoz hedef organ hasarı olup olamamasına bağlıdır. Barsak belirtileri ve kardiak tutulumu olan hastaların daha kötü prognozu ve ölümcül sonlanma riski varken, deri hastalığı olanlar genellikle daha hafif seyreder.⁷³ Barsak tutulumu HES'deki mukozal değişikliklerin ortaya çıkışının EG hastalarında gözlenenlere benzer olduğu bildirilmiştir (yukarıya bakınız). Endoskopi kesin tanılamaya izin vermese de, lezyonların histolojik tanınmasına izin verir ve bundan dolayı periferik eozinofili ve abdominal semptomları olan hastaların tanı araştırmasında önemli bir işlemdir. Hepatik veya splenik büyümesi olan hastalarda CT tarama ve ultrason muayenesi ile beraber karaciğer biyopsisi uygun tanısal yaklaşım olabilir.

HES'in farklı patolojik mekanizmaları olan bir çok hastalık sürecine sahip olması olasıdır. Bir çok araştırmacı HES'li hastaların serumunda eozinofilopoetik sitokin olan IL-5'in anlamlı artışını göstermiştir.⁷⁴⁻⁷⁶ IL-5'in aşırı üretiminin mekanizmaları; allerjik ve parazitik hastalıklarda Th2 lenfosit cevabı, neoplastik veya preneoplastik lenfoproliferatif hastalıkları olan hastaların IL-5 üreten T hücrelerinde artış veya kromozomal dislokasyondan dolayı gen transkripsiyon aktivasyonu olabilir. Son zamanlarda IL-5 bağımsız fakat gen füzyonu sonucu tirozin kinazı aşırı eksprese olan HES formu bildirilmiştir.⁷⁸ Bu geniş spektrum HES'in sık görülen klinik bulgularının altında yatan mekanizmaların heterojenitesini yansıtmaktadır. Açıkça görülen farklı etyolojilerine rağmen, eozinofil aracılı hedef organ doku hasarı ortak özelliğini paylaşırlar.⁷³

EG ile karşılaştırıldığında HES nadir görülen hastalıktır ve günümüze değin prospektif tedavi çalışmaları yapılmamıştır. HES'li hastalarda tedavi stratejisi eozinofil seviyesini düşürmeyi amaçlayan rejimlere dayanır. Kortikosteroidler tedavinin bel kemiğidir.⁷⁹ Fakat hidroksiüre, vinkristin ve klorambusil gibi sitotoksik ajanlar steroide dirençli olgularda başarı ile kullanılmışlardır.²⁶ Mukozal ülserasyonu olan hastalarda interferon- α 'nın yararlı

bir ajan olduğu bildirilmiştir.⁸⁰ Genişleyen T hücrelere karşı yönelen bir immün baskılayıcı olan siklosporin, sıklıkla düşük doz kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Dahası, imatinib son zamanlarda HES'li hastalarda uzun süreli remisyon sağlamada oldukça etkili olarak bildirilmiştir.⁷⁸ HES'li hastalarda IL-5 seviyesi sıklıkla yüksek olduğundan bu peptid medyatöre yöneltilen antikorlar değerli bir yaklaşım olabilir.⁸¹

Parazitik enfeksiyonlar

Enfeksiyonla ilişkili eozinofili. Artan hijyenik standartların sonucu olarak helmantik enfeksiyonlar turistler ve endemik alanlardan göç edenler dışında, sanayileşmiş ülkelerden silinmektedir. Eozinofili nadiren parazitler sebebiyle gelişmektedir. Parazitik enfeksiyonların bol olduğu tropikal bölgelerde durum tamamıyla farklıdır. Dekatlar önce, eozinofili helmantik enfeksiyonların varlığına yönelik tanısal bir ipucu olarak görülüyordu ve bu ilişkiden dolayı, eozinofillerin fonksiyonu hemen hemen tamamıyla bu büyük parazitlere karşı savunma olarak varsayılmıştı. Helmantik enfeksiyon tarafından tetiklenen eozinofili başlıca Th2 lenfositleri tarafından üretilen IL-5'e bağımlıdır. Eozinofiller sitotoksik granül proteinleri bu çok hücreli organizmaların yüzeyine salarak antiparazitik etki göstermektedir.⁸²

Enfeksiyonla tetiklenen eozinofili

Enfeksiyon alanında ve periferik kanda eozinofili, süregelen helmantik enfeksiyonlara sıklıkla eşlik eder. Bu iyi bilinen fenomene ek olarak, bazı parazitler orijinal enfeksiyon alanında veya sindirim kanalının daha uzak bölgelerinde uzun süreli eozinofilik enflammatuvar cevabı tetikleyebilirler. Bu enfeksiyonla tetiklenmiş doku eozinofilisi morfolojik olarak parazit tesbit edilemez olduğu halde serolojik testlerin bir enfeksiyon geçirildiğini göstermesi karşılıklı ile karakterizedir. *Ascaridia super* ailesine bağlı bir nematod olan *Anisakis simplex* bu riski taşımaktadır ve kalıcı özofageal⁸³ veya gastrointestinal⁸⁴ eozinofiliye sebep olabilir.

Anisakis başlıca ayıbalığı, yunus ve balina gibi deniz memelilerini enfekte eder. Larval evrede

ringa ve som balığı dahil birçok deniz balığında da bulunur. Hastalık insanlara, sushi, yeşil ringa **gravid lax** gibi çiğ, turşulanmış veya hafif tuzlanmış balıkların yenmesi ile bulaşır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu parazitin dünya çapında önemi olduğunu göstermiştir.⁸⁵⁻⁸⁷ ve birçok araştırmacı bu helmantik enfeksiyonun herhangi bir eozinofilik gastrointestinal durumun ayırıcı tanısında düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır.^{84,88} Bununla beraber bu parazitin insidansı veya prevalansına dair kesin epidemiyolojik veriler hala yetersizdir.

Enfeksiyonun başlangıç fazında hastalar abdominal ağrı, bulantı ve kusmadan şikayetçi olur ve parazit endoskopi ile saptanabilir.⁸⁸ Hastalığın ilerleyen seyri eozinofilik gastrit veya EG'nin tipik bulguları görülür. Fakat parazit endoskopi veya gaitada parazit incelemesi ile saptanamaz. Histolojik olarak gastrointestinal kanalın etkilenen segmentlerinde eozinofilik enflamasyon bulunur, bununla birlikte bu yöntem de paraziti saptamada yetersiz kalır. Tanının desteklenmesinde doku eozinofilisinin gerçekten Anikasis simpleks enfeksiyonu nedeniyle geliştiğini gösteren IgE antikollarının immunblotting teknikle tesbiti gerekmektedir.

Eozinofilik olmayan enflamasyonlar ile beraber eozinofili

Eozinofiller primer nötrofilik veya lenfositik infiltrasyona ek olarak, GORD, çöliak hastalığı, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi bir çok iyi bilinen, kronik gastrointestinal enflamasyonların seyri sırasında da anlamlı oranlarda ortaya çıkabilir.

Gastroözofageal reflü hastalığı, prevalansı yüksek bir gastrointestinal hastalıktır ve klinik pratiğinde sindirim kanalının en sık rastlanılan hastalıklarından biridir. GORD'un belli başlı semptomları yanma ve asit rejürjitasyonudur.⁹⁰ Striktür oluşumu veya kanser gelişimi sonucu, disfaji ortaya çıkabilir⁹¹ ve PEO semptomlarını taklit edebilir. Histolojik olarak bile eozinofiller enflame özofageal dokuda ortaya çıkabileceğinden GORD, PEO'yu taklit edebilir. İntraepitelial eozinofiller GORD hastalarının %50'sinden fazlasında saptanır ve en iyi gross endoskopik özelliklerle ilişkilendirilir.⁹² Bununla beraber, reflü kay-

naklı özofageal eozinofili genellikle daha hafiftir ve distal özofagusda eozinofil sayısının kantitatif analizi, normalde reflü kaynaklı eozinofili ile primer özofageal eozinofiliyi ayırt eder. GORD'da genellikle mukozal eozinofiller her 400x hpf'de 7 hücreden az iken her 400 x hpf'de 24'den fazla hücre sayısı PEO ile uyumludur. Ek olarak, GORD distal özofagusla sınırlı iken PEO hastaları genellikle proksimal ve /veya distal özofageal segment tutulumu ile ortaya çıkar.⁴¹ Yine de hala özofageal eozinofilisi olan GORD hastalarının seyri bu histolojik özelliği göstermeyen hastalardan farklı olup olmadığı belli değildir.

İyi saptanmış bir başka gerçekte, ülseratif kolit ve crohn hastalığı gibi IBD seyri sırasında eozinofil seviyesinin enflame dokuda ve periferik kanda artabileceğidir.^{93,94} Crohn hastalığı veya ülseratif kolitte eozinofiller histolojik işaretler olmamakla birlikte aktif veya fulminant IBD'de tipinden bağımsız olarak tüm granülositik hücreler içinde başlıca oranı kapsar. Dahası, anlamlı derecede doku eozinofilisi olan hastalar artmış ötaksin ve RANTES ekspresyonu gösterir.⁹⁵ Eozinofilik katyonik proteinin artmış fekal atılımı ile alevlenmelerin ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁹⁶ İlginç olarak ülseratif kolitli hastaların mukoza eozinofillerinin kantitatif analizi hastalık seyri benign olan ve tedaviye iyi cevap veren hastalarda, hastalığı agresif seyrederek tıbbi tedaviye cevapsız olanlardan anlamlı ölçüde çok olduğunu göstermiştir.⁹⁷ Tüm bu gözlemler, eozinofillerin ve medyatörlerinin crohn hastalığı ve ülseratif kolitin enflamatuvar sürecinde aktif olarak yer aldıklarını düşündürmektedir. Rollerini kesinlikle "masum seyirciden" daha fazladır.⁹⁵ Bununla birlikte crohn hastalığı Th1 tip enflamasyonun bir çok özelliğini taşıırken ülseratif kolit allerjik olaylarla daha yakından ilişkilidir.⁹⁸ Bundan dolayı eozinofillerin fonksiyonel rollerinin bu iki antitede farklı olması beklenebilir.

Son yorum

Bugün eozinofiller ile gastrointestinal kanal arasındaki ilişki ile ilgili bilgi akışı ile karşı karşıyayız. Yinede günümüze kadar toplanan tüm ger-

çekler hala bulmaca parçalarının bir yığıdır. Bazıları saptanabilir bir resmin, anlamlı bir parçasını kapsarken diğerlerinin bağlantı yönünü veya yerini, nasıl bağlantı kurduğunu ve karşılıklı olarak etkileştiğini dahi söyleyemeyeceğimiz izole parçalardır. Gerçekten, gastrointestinal eozinofillerin fizyolojik ve patolojik durumlardaki fonksiyonlarını anlamamız için hala kat edecek çok yolumuz vardır.

KAYNAKLAR

1. Tachimoto H, Bochner BS: The surface phenotype of human eosinophils. In: Marone G, editor. Human eosinophils, biological and clinical aspects. Basel: Karger, 2000;76:45–62.
2. Weller PF. The immunobiology of eosinophils. N Engl J Med 1991;324:1110–8.
3. Sehmi R, Denburg J. Differentiation of human eosinophils. In: Marone G, editor. Human eosinophils, biological and clinical aspects. Basel: Karger, 2000;76:29–44.
4. Kato M, Kephart GM, Talley NJ, Wagner JM, Sarr MG, Bonno M et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. Anat Rec 1998;252:418–25.
5. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. J Immunol 1997;158:3902–8.
6. Simon HU, Weber M, Becker E, Zilberman, Blaser K, Levi-Schaffer F. Eosinophils maintain their capacity to signal and release eosinophil cationic protein upon repetitive stimulation with the same agonist. Trastructural analysis of human eosinophils. J Immunol 2000;165:4069–75.
7. Simon HU, Ploetz S, Simon D, Seitzer U, Braathen LR, Menz G et al. Interleukin-2 primes eosinophil degranulation in hypereosinophilia and Well's syndrome. Eur J Immunol 2003;33:834–9.
8. Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay AB. Cytokine generation by eosinophils. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1183–8.
9. Schmid-Grendelmeier P, Altnauer F, Fischer B, Bizer C, Straumann A, Menz G et al. Eosinophils express functional IL-13 in eosinophilic inflammatory diseases. J Immunol 2002;169:1021–7.
10. Weller PF, Rand TH, Barrett T, Elovic A, Wong DT, Finberg RW. Accessory cell function of human eosinophils. HLA-DR-dependent, MHC-restricted antigen-presentation and IL-1alpha expression. J Immunol 1993;150:2554–62.
11. Mawhorter SD, Kazura JW, Boom WH. Human eosinophils as antigenpresenting cells: relative efficiency for superantigen- and antigen-induced CD4+ T-cell proliferation. Immunology 1994;81:584–91.
12. Binder HJ. Disorders of absorption. In: Isselbacher KJ, Adams RA, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, eds. Harrison's principles of internal medicine, 15th edn. New York: McGraw-Hill, 2001;1665–79.
13. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Lancet 2003;361:512–9.
14. Butterton JR, Calderwood SB. Acute infectious diseases and bacterial poisoning. In: Isselbacher KJ, Adams RA, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, eds. Harrison's principles of internal medicine, 15th edn. New York: McGraw-Hill, 2001: 834–9.
15. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2002;347:417–29.
16. Lowichik A, Weinberg AG. A quantitative evaluation of mucosal eosinophils in the pediatric gastrointestinal tract. Mod Pathol 1996;9:110–4.
17. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon HU. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. J Allergy Clin Immunol 2001;108:954–61.
18. Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. J Clin Invest 1999;103:1719–27.
19. Rothenberg ME. Mechanisms of disease:eosinophilia. N Engl J Med 1998;338:1592–600.
20. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the oesophagus. J Immunol 2002;168:2464–9.
21. Schnyder B, Lugli S, Feng N, Etter H, Lutz RA, Ryffel B et al. IL-4 and IL-13 bind to a shared heterodimeric complex on endothelial cells mediating vascular cell adhesion molecule-1 induction in the absence of the common γ chain (γ_c). Blood 1996;87:4286–95.
22. Elsner J, Kapp A. Activation of human eosinophils by chemokines. Chem Immunol 2000;76:177–207.
23. Simon HU, Blaser K. Inhibition of programmed eosinophil death: a key pathogenic event for eosinophilia? Immunol Today 1995;16:53–55.
24. Straumann A, Spichtin HP, Simon HU, Pirovino M, Beglinger C. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adult patients for up to 12 years. Gastroenterol 2003;124:M874.
25. Bauer S, Schaub N, Dommann CC, Zimmermann DR, Simon HU, Wegmann W. Long-term outcome of idiopathic hypereosinophilic syndrom – transition to eosinophilic gastroenteritis and clonal expansion of T-cells. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:181–5.
26. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Blood 1994;83:2759–79.
27. Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol 2001;108:891–4.
28. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. Gastrointest Endosc 2002;56:260–70.
29. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia, a distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci 1993;38:109–16.
30. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnston JC, Caldwell JH, Mayle JE. Idiopathic eosinophilic esophagitis. Radiol 1993;186:789–93.
31. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Voegtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr 1994;124:1419–29.
32. Desai T, Goldstein N, Stecevic V, Badiazzan K, Furuta G. Esophageal eosinophilia is common among adults with esophageal food impaction. Gastroenterol 2002;122:M1723.
33. 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. Gastroenterol 1995;109:103–112.

34. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380-5.
35. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, Fox VL, Bousvaros A, Leichtner AM et al. Allergic esophagitis in children: a clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23:390-6.
36. Orenstein SR, Shalaby TH, DiLorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocoshis SA. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1422-30.
37. Straumann A, Spichtin HP, Simon HU, Beglinger C. Primary eosinophilic esophagitis: diagnostic accuracy of upper endoscopy. *Gastroenterol* 2003;124:M1785.
38. Ahmed A, Matsui S, Soetikno R. A novel endoscopic appearance of idiopathic eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2000;32:33.
39. Muench R, Kuhlmann U, Makek M, Ammann R, Siegenthaler W. Eosinophile oesophagitis, eine seltene manifestation der eosinophilen gastroenteritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:731-4.
40. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
41. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001;107:83-90.
42. Faubion WA, Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson ML, Freese DK. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:90-3.
43. Langdon DE. Fluticasone in eosinophilic corrugated ringed esophagus. *Am J Gastroenterol* 2001;96:926-7.
44. Attwood SE, Lewis CJ, Bronder CS, Morris CD, Armstrong GR, Whittam J. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181-5.
45. Straumann A, Rossi L, Simon HU, Heer P, Spichtin HP, Beglinger C. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? *Gastrointest Endosc* 2003;57:407-12.
46. Khan S, Orenstein SR. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4:563-70.
47. Cello JP. Eosinophilic gastroenteritis- a complex disease entity. *Am J Med* 1979;67:1097-104.
48. Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer and subserosal tissues. *Gut* 1990;31:54-8.
49. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterol* 1977;72:1312-6.
50. Matzinger M, Daneman A. Esophageal involvement in eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Radiol* 1983;13:35-38.
51. Katz AJ, Goldman H, Grand RJ. Gastric mucosal biopsy in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol* 1977;73:705-9.
52. Navab F, Kleinman MS, Algazy K, Schenk E, Turner MD. Endoscopic diagnosis of eosinophilic gastritis. *Gastrointest Endosc* 1972;19:67-9.
53. Colon AR, Sorkin LF, Stern WR, Lessinger VS, Hefter LG, Hodin E. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:187-9.
54. Moore D, Lichtman S, Lentz J, Stringer D, Sherman P. Eosinophilic gastroenteritis presenting in an adolescent with isolated colonic involvement. *Gut* 1986;27:1219-22.
55. Dabbs DJ. Eosinophilic and lymphoeosinophilic cholecystitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:497-501.
56. Flejou JF, Potet F, Bernades P. Eosinophilic pancreatitis: a rare manifestation of digestive allergy? *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:731-3.
57. Solis-Herruzo JA, De Cuenca B, Munoz-Yague MT. Laparoscopic findings in serosal eosinophilic gastroenteritis. *Endoscopy* 1988;20:152-3.
58. Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, Jeffries GH. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* 1970;49:299-319.
59. Remacha-Tomey B, Colom J, Ripolles V, Cortes-Vizcaino V, Vera-Roman J. Primary intestinal T lymphoma with massive eosinophilia. *Gastroenterologia y Hepatologia* 1999;22:82-5.
60. Kaijser R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanals vom Standpunkt des Chirurgen aus. *Langenbecks Arch Klin Chir* 1937;188:36-64.
61. Guajardo J, Plotnick L, Fende J, Collins M, Putnam P, Rothenberg M. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world wide web based registry. *J Pediatr* 2002;141:576-81.
62. Leinbach GE, Rubin CE. Eosinophilic gastroenteritis: a simple reaction to food allergens? *Gastroenterol* 1970;59:874-709.
63. Rausch T, Gyr K, Wmann W, Germer M, Meier R. Symptomatische Therapie einer schweren Diarrhoe bei eosinophiler Gastroenteritis mit dem Somatostatinanalog Octreotid. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:S9-13.
64. Sacher P. Surgical aspects of eosinophilic gastroenteritis. *Z Kinderchir* 1981;34:25-30.
65. Desreumaux P, Bloget F, Suy D, Capron M, Cortot A, Colombel JF et al. IL-3, GM-CSF, and IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol* 1996;110:768-74.
66. Moots RJ, Prouse P, Gumpel JM. Near fatal eosinophilic gastroenteritis responding to oral sodium chromoglycate. *Gut* 1988;29:1282-5.
67. Di Gioacchino M, Pizzicannella G, Fini N, Falasca F, Antinucci R, Masci S et al. Sodium cromoglycate in the treatment of eosinophilic gastroenteritis. *Allergy* 1990;45:161-6.
68. Melamed I, Feanny SJ, Sherman PM, Roifman CM. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis. *Am J Med* 1991;90:310-4.
69. Neustrom MR, Friesen C. Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:506.
70. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975;54:1-27.
71. Lefebvre C, Blety O, Degoulet P, Guillevin L, Bentata-Pessayre M, LeThiHuong D et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome: study of 40 cases. *Ann Med Interne* 1989;140:253-7.
72. Spry CJ, Davies J, Tai PC, Olsen EG, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983;52:1-22.

73. Assa'ad AH, Spicer RL, Nelson DP, Zimmermann N, Rothenberg ME. Hypereosinophilic syndromes. In: Marone G, editor. Human eosinophils, biological and clinical aspects. Basel: Karger, 2000;76:208–29.
74. Simon HU, Plořtz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T Cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med* 1999;341:1112–20.
75. Owen WF, Rothenberg ME, Petersen J, Weller PF, Silberstein D, Sheffer AL et al. Interleukin 5 and phenotypically altered eosinophils in the blood of patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Exp Med* 1989;170:343–8.
76. De Lavareille A, Roufousse F, Schmid-Grendelmeier P, Roumier AS, Schandene L, Cogan E et al. High serum thymus and activationregulated chemokine levels in the lymphocytic variant of the hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:476–9.
77. Menssen HD, Renkl HJ, Rieder H, Bartelt S, Schmidt A, Notter M et al. Distinction of eosinophilia leukemia from idiopathic hypereosinophilic syndromes by analysis of Wilm's tumor gene expression. *Br J Haematol* 1998;101:325–34.
78. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of Imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1201–14.
79. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH Conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiological, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1982;97:78–92.
80. Butterfield JH, Gleich GJ. Response of six patients with idiopathic hypereosinophilic syndrome to interferon alpha. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1318–26.
81. Simon HU. The neutralization of interleukin-5 as a therapeutic concept in allergic inflammation. *Sarcoidosis Vasc Di. use Lung Dis* 2002;19:25–8.
82. Davidson RA. Immunology of parasitic infections. *Med Clin North Am* 1985;107:208–10.
83. Bircher AJ, Gysi B, Zenklusen HR, Aerni R. Eosinophilic oesophagitis associated with recurrent urticaria: is there a worm (Anisakis simplex) in the rose? *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130:1814–9.
84. Gomez B, Tabar AI, Tunon T, Larrinaga B, Alvarez MJ, Garcia BE et al. Eosinophilic gastroenteritis and Anisakis. *Allergy* 1998;53:1148–54.
85. Pampiglione S, Rivasi S, Criscuolo M, De Benedittis A, Gentile ARS, Testini M et al. Human anisakiasis in Italy: a report of eleven new cases. *Pathol Res Pract* 2002;198:429–34.
86. Ubeira FM. Prevalence of and risk factors for IgE sensitization to Anisakis simplex in a Spanish population. *Allergy* 2001;56:667–71.
87. Shields BA, Bird P, Liss WJ, Groves KL, Olson R, Rossignol PA. The nematode Anisakis simplex in American shad (Alosa sapidissima) in two Oregon rivers. *J Parasitol* 2002;88:1033–5.
88. Daschner A, Alonso-Gomez A, Cabanas R, Suarez-de-Parga JM, Lopez-Serrano MC. Gastroallergic Anisakis: borderline between food allergy and parasitic disease – clinical and allergologic evaluation of 20 patients with confirmed acute parasitism by Anisakis simplex. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:178–81.
89. Lorenzo S, Iglesias R, Leiro J, Ubeira FM, Ansotegui I, Garcia M et al. Usefulness of currently available methods for the diagnosis of Anisakis simplex allergy. *Allergy* 2000;55:627–33.
90. Cohen S, Parkmen HP. Diseases of the esophagus. In: Cecil RL, Goldman L, Bennett JC, editors. Cecil textbook of medicine, 21st edn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2000:658–68.
91. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Sleisenger MH, Scharschmidt B, Sleisenger MH, Klein S, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease pathophysiology, diagnosis, management, 6th edn. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1998:498–514.
92. Brown LF, Goldmann H, Antoniolo DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 1984;8:899–905.
93. Wright R, Truelove SC. Circulating and tissue eosinophils in ulcerative colitis. *Am J Dig Dis* 1966;11:831–46.
94. Binder V. Cell density in lamina propria of the colon. A quantitative method applied to normal subjects and ulcerative colitis patients. *Scand J Gastroenterol* 1970;5:485–90.
95. Jeziorska M, Haboudi N, Schofield P, Wolley DE. Distribution and activation of eosinophils in inflammatory bowel disease using an improved immunohistological technique. *J Pathol* 2001;194:484–92.
96. Berstad A, Borkje B, Riedl B, Elsayed S, Berstad A. Increased fecal eosinophil cationic protein in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterol* 1993;40:276–8.
97. Heatley RV, James PD. Eosinophils in the rectal mucosa. A simple method of predicting the outcome of ulcerative proctocolitis? *Gut* 1979;20:787–91.
98. D'Arienzo A, Manguso F, Astarita C, D'Armiento FP, Scarpa R, Gargano D et al. Allergy and mucosal eosinophil infiltrate in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:624–31.

Orijinal İngilizce şeklinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkiye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.