

Köpeklerde Protein Kayıplı Enteropatinin Klinik Önemi ve Tedavi Yaklaşımları: Geleneksel Derleme

Clinical Significance and Treatment Approaches of Protein Loss Enteropathy in Dogs: A Traditional Review

^{1b} Hatice Betül ŞAHİN^a, ^{1b} Mahmut OK^a, ^{1b} İbrahim Kubilay YILDIZ^b

^aSelçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesi Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

^bSerbest Veteriner Hekim, Tekirdağ, Türkiye

ÖZET Protein kayıplı enteropati (PKE), köpeklerde ciddi protein kaybına neden olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir gastrointestinal hastalıktır. İntestinal protein kaybı, şiddetli akut veya kronik yangısal lezyonlar veya kilüs emiliminin ve intestinal lenf akışının bozulması ile sonuçlanabilen sindirim fonksiyonu yetmezliğinin bir bulgusudur. Gastrointestinal mukozada yer alan yangısal işleyiş, hem besinlerin emilimini engelleyerek hem de intestinal mukoza bariyerinin bütünlüğünü bozarak protein kaybına, intestinal lümene proteinin eksüda olmasına sebep olur. PKE'nin başlıca nedenleri arasında; intestinal lenfanjiyektazi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, gastrointestinal lenfosarkom ve fungal enfeksiyonlar bulunmaktadır. Farklı köpek ırkları, PKE'den etkilenebilir ancak özellikle Yorkshire Terrier, Lundehund ve Soft-Coated Wheaten Terrier ırkları daha yüksek risk altındadır. PKE'li köpeklerde klinik semptomlar; ishal, kusma, iştahsızlık, letarji, kaşeksi, kas kaybı, abdominal ağrı, melena, nadiren depresyon, nöbetler/tremorlar olarak gözlenir. Panhipoproteinemide gelişen köpeklerde, abdominal veya plevral efüzyon ve bacaklarda pitting ödem görülebilir. PKE'de, anormallik protein fraksiyonunda (özellikle hypoalbuminemi) gözlenir. Diğer laboratuvar anormallikler; anemi, lenfopeni, trombositoz, total ve iyonize hipokalsemi, hipomagnezemi, kreatinin düşüklüğü, hipokolesterolemi, hipokobalaminemi, azalmış serum α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonu ve artmış α 1-proteinaz inhibitörü fekal atılımı bulunmaktadır. Panhipoproteinemide gelişen köpeklerde, ayırıcı tanıda hypoalbumineye yol açan kronik karaciğer yetmezliği ve nefropati göz önünde bulundurulmalıdır. Nefropatide; kan üre azotu, kreatinin, fosfor, idrar analizi ve idrar protein/kreatinin oranı, karaciğer yetmezliğinde ise alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz enzim aktiviteleri, pre- ve postprandiyal serum safra asidi konsantrasyonları veya diğer karaciğer fonksiyon testi değerlendirilmesi gerekir. Sunulan bu derlemede, köpeklerde; PKE'nin etiopatogenezini, klinik bulgularını, teşhis, ayırıcı tanı, tedavisi ve prognozu hakkında güncel bilgiler sunulmuştur.

ABSTRACT Protein Losing enteropathy (PLE) is an important gastrointestinal disease in dogs that causes severe protein loss and adversely affects quality of life. Intestinal protein loss is a manifestation of digestive dysfunction that may result in severe acute or chronic inflammatory lesions, or impaired absorption of kilos and intestinal lymph flow. The inflammatory process in the gastrointestinal mucosa causes protein loss and protein exudation into the intestinal lumen both by preventing the absorption of nutrients and by disrupting the integrity of the intestinal mucosal barrier. The main causes of PLE are intestinal lymphangiectasia, inflammatory bowel disease, gastrointestinal lymphosarcoma and fungal infections. Different breeds of dogs can be affected by PLE, but Yorkshire Terriers, Lundehunds and soft-coated Wheaten Terriers are particularly at risk. Clinical signs in dogs with PLE include diarrhoea, vomiting, anorexia, lethargy, cachexia, muscle wasting, abdominal pain, melanoma, rarely depression and seizures/tremors. Dogs with panhypoproteinemia may have abdominal or pleural effusions and pitting oedema of the legs. In protein-losing enteropathy, the abnormality is observed in the protein fraction (particularly hypoalbuminemia). Other laboratory abnormalities include anemia, lymphopenia, thrombocytosis, total and ionised hypocalcemia, hypomagnesemia, low creatinine, hypocholesterolemia, hypocobalaminemia, decreased serum alpha-1-proteinase inhibitor concentration and increased fecal alpha-1-proteinase inhibitor excretion. Chronic liver failure and nephropathy leading to hypoalbuminemia should be considered in the differential diagnosis of dogs with panhypoproteinemia. In nephropathy, blood urea nitrogen, creatinine, phosphorus, urine analysis and urine protein/creatinine ratio, and in liver failure, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase enzyme activities, pre- and postprandial serum bile acid concentrations or other liver function tests should be evaluated. This review presents current information on the etiopathogenesis, clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment and prognosis of protein-losing enteropathy in dogs.

Anahtar Kelimeler: Köpek; protein kaybı; enteropati

Keywords: Dog; protein loss; enteropathy

Correspondence: Hatice Betül ŞAHİN

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Hastanesi Klinik Bilimler Bölümü, İç Hastalıkları AD, Konya, Türkiye

E-mail: betuulsahin42@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

Received: 04 Jul 2024

Received in revised form: 04 Sep 2024

Accepted: 18 Sep 2024

Available online: 24 Sep 2024

2146-8850 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Protein kayıplı enteropati (PKE), köpeklerde ciddi protein kaybına neden olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir gastrointestinal (GI) hastalıktır.¹ Farklı köpek ırkları PKE'den etkilenebilir ancak özellikle Yorkshire Terrier, Lunde Hund ve Soft-Coated Wheaten Terrier ırkları daha yüksek risk altındadır.^{2,3} PKE'nin başlıca nedenleri arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), lenfanjiyektazi, GI lenfosarkom ve fungal enfeksiyonlar bulunmaktadır.⁴

PKE'de, biyokimyasal parametrelerde gözlenen en önemli anormallik hipoalbumineminin saptanmasıdır.⁵ Köpeklerde hipoalbuminemi veya panhipoproteinemi başta PKE'de gözlenmekle birlikte karaciğer yetmezliği ve nefropatide de gözlenir. Bu yüzden, bu hastalıkların ayırıcı tanısını iyi yapmak gerekir. Nefropatide; kan üre azotu [blood urea nitrogen (BUN)], kreatinin, fosfor, idrar analizi ve idrar protein/kreatinin oranı, karaciğer yetmezliğinde albumin (ALB), alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) enzimi aktiviteleri, pre- ve postprandiyal serum safra asidi konsantrasyonları veya diğer karaciğer fonksiyon test sonuçlarının, PKE'de ise ALB, total protein, globulin ve kolesterol parametrelerin değerlendirilmesi gerekir. Buna ek olarak enterik protein kaybının tanısında, fekal α 1-proteinaz inhibitörü düzeyinin saptanması önemli katkı sağlar. Enteropatinin etiyopatogenezini tespit etmek için intestinal biyopsi örneklerinin histopatolojik ve immünohistokimyasal analizinin yapılması gerekir.⁶

Köpeklerin protein kayıplı enteropatilerinde gözlenen diğer klinik laboratuvar anormallikler; anemi, lenfopeni, trombositoz, total ve iyonize hipokalsemi, hipomagnezemi, kreatinin düşüklüğü, hipokolesterolemi, hipokobalaminemi, azalmış serum α 1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonu ve artmış α 1-proteinaz inhibitörü fekal atılımı bulunmaktadır.³

ETİYOLOJİ

Köpeklerde ve insanlarda PKE, çok sayıda ilgili veya ilgisiz hastalıkla ilişkilidir, ancak plazma proteininin GI sistem yoluyla kaybedildiği sınırlı sayıda mekanizma vardır.

Fiziksel veya fonksiyonel lenfatik tıkanıklık (örneğin doğuştan gelen veya sonradan edinilmiş lenfatik hastalık sonucu "taşma" lenf sızıntısına yol açar).

■ Vasküler geçirgenliği etkileyen ve dokulara sıvı çıkışına neden olan hücresel araçların salınımı (örneğin yaygın mast hücre aktivasyonu ve eozinofilik gastroenteropati durumu).

■ Mukozal inflamasyon (eroziv olmayan veya eroziv/ülseratif) (örneğin IBD).⁵

■ Köpeklerde PKE için Lunde Hund, Basenji, Alman çoban köpeği, Rottweiler, yumuşak tüylü Wheaten Terrier ve Yorkshire Terrier gibi bazı ırklar yüksek risk taşımaktadır.⁷⁻⁹

Erişkin köpeklerde, PKE'nin en önemli nedenleri; IBD, lenfanjiyektazi, sindirim sistemi lenfosarkomu ve fungal enfeksiyonlardır (örneğin, histoplazmoz, phytozis). Diğer nedenler arasında; immüno proliferatif enteropati, sindirim sistemi erozyon/ülserasyonu, şiddetli intestinal kript hasarı oluşturan hastalıklar, kronik intussusepsiyon, doku plazminojen aktivatörünün artmış aktivasyonu, sistemik lupus eritematozus, bağırsak mukozasında vasküler lezyonlar ve parazit enfeksiyonları bulunur. Yavru köpeklerde, PKE'nin yaygın sebepleri ise paraziter enfeksiyonlar, kronik intussusepsiyon ve IBD'dir.^{1,7,9-11}

İntestinal epitelyal erozyon veya lakteal dilatasyon/rüptür gibi durumlar dışında, protein kaybının mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak enterositleri bir arada tutan sıkı ve yapışkan protein ağının, intestinal epitelyal bariyer de şekillenen ödem veya hasar ile bağırsak geçirgenliğinin artmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsanlarda PKE ile ilişkili geniş bir hastalık yelpazesi bulunmaktadır. Ancak kedilerde ve köpeklerde PKE'ye yol açan geniş bir hastalık spektrumu bildirilmemiştir.⁴

KÖPEKLERDE PROTEİN KAYIPLI ENTEROPATİNİN YAYGIN SEBEPLERİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

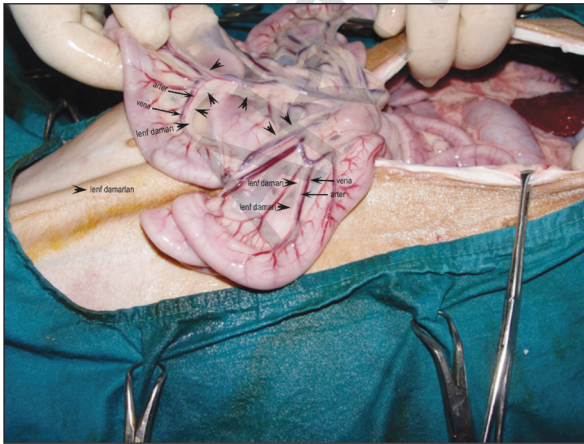
Köpeklerde Lenfanjiyektazi

İntestinal lenfanjiyektazi, normal lenfatik akışın bozulması sonucu gelişen PKE şeklidir. Lenf akışı

bozulduğunda, bağırsak lümenine protein, lipid ve lenfosit içeren sıvının sızması görülür. Bu durum, belirgin sistemik panhipoproteinemi, lenfopeni ve hipokolesterolemi ile sonuçlanır. Lenfanjiyektazili köpekler genellikle sindirim sistemi rahatsızlığı belirtileri gösterir veya bu anormalliklerin sonuçlarıyla ortaya çıkarlar. Bu durum, plevral efüzyon, peritoneal efüzyon ve ekstremitelerde pitting ödem gibi belirtilerle kendini gösterebilir.^{12,13}

Köpeklerde nadir görülen ve nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalık olan primer lenfanjiyektazide, mukoza ve submukozanın kıvrımlı ve genişlemiş laktealleri, bağırsağa sürekli olarak proteinden zengin lenf sıvısını sızdırır (Şekil 1). Teşhis, total protein ve ALB değerleri ile klinik bulgular değerlendirilerek konulur. Bazı köpek ırklarında, örneğin Soft Coated Wheaten Terrier, Norwegian Lundehund, Yorkshire Terrier, Maltese Terrier ve Shar-Pei, primer lenfanjiyektazi için genetik yatkınlık olduğu gözlenmiştir.⁴

Lenf, dokuları lokal olarak tahriş edebilen bir madde olarak kabul edilir ve inflamasyon ile granülom oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durum, primer ve sekonder intestinal lenfanjiyektazinin (IL) histolojik olarak belirlenmesini, ayrıca lenfanjit ve vaskülit ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır. Bir diğer potansiyel tanı zorluğu ise kan ve lenfatik endotelinin rutin boyalarda benzer şekilde görünmesidir. Bu durum,



ŞEKİL 1: Lenfanjiyektazili bir köpekte bağırsak yüzeyindeki lenf kanallarının belirgin şekilde görülmesi (vena ve arterler uzun oklar, lenf damarları ok ucu ile gösterilmiştir) (M. OK orijinal).

patologlar için doğru teşhis koymayı güçleştirebilir. Sonuç olarak, ayırıcı histolojik belirteçler kullanılmadan IL tanısı koymak kolay değildir. Prox-1 ve CD31 gibi immünohistokimyasal belirteçler, lenfatik endotelini kan kapiller endoteliumundan ayırmaktadır.⁵

İkincil lenfanjiyektazi, lenfatiklerde doğrudan tıkanıklığa neden olan faktörlerden kaynaklanabilir. Bu faktörler arasında, neoplazi gibi doğrudan engellerin yanı sıra yoğun inflamatuvar reaksiyonlar ve bozulmuş drenaj gibi dolaylı etmenler de bulunabilir. Lenfanjiyektazi, köpeklerde kronik GI hastalıkların etiolojisinde sıkça yer almaktadır. Kronik GI hastalığı olan köpeklerin, endoskopik biyopsilerinde lenfanjiyektazinin yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir (83 biyopsinin 44'ünde; %53).¹⁴ Bu hasta grubunda lenfanjiyektazinin, hipoalbuminemi ile önemli bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir (37 hastanın 28'inde; %76). Kronik GI hastalığı olan köpeklerde yapılan tam kalınlıkta bağırsak biyopsi örneklerinin retrospektif analizi ise 64 örnekten 38'inde (%59) majör histopatolojik anormalliğin bağırsak lenfanjiyektazisi (genişlemiş lakteamuller) olduğunu ortaya koymuştur.^{5,14,15}

Lenfositik-Plazmasitik Enterit

IBD, kalıcı veya tekrarlayan GI belirtiler ve GI kanalının inflamasyonu ile karakterize edilen bir grup kronik enteropati [chronic enteropathy (CE)] için kullanılan ortak bir terimdir. Bu hastalık, genellikle kolon mukozasının ve bazen submukozasının yaygın inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu ile karakterize olan çeşitli kronik bozuklukları ifade etmek için kullanılır. Kolit tipleri, histopatolojik olarak baskın infiltratif hücrelere göre lenfositik-plazmasitik kolit, eozinofilik kolit, nötrofilik kolit, granümatöz kolit ve histiyositik ülseratif kolit olarak sınıflandırılmaktadır. Bu tür bozuklukların kesin tanısı, kolonoskopi eşliğinde alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Bazı durumlarda lezyonda karışık inflamatuvar hücreler bulunabilir ve bu durum sınıflandırmayı zorlaştırabilir. Köpeklerde ve kedilerde en yaygın IBD formu lenfositik-plazmasitik kolittir.^{12,16}

Köpeklerde ve kedilerde kolitin etiyojisi çoğu vakada belirlenmemektedir ancak genetik,

beslenme, bakteriyel, immünolojik ve mukozal permeabilite bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir. Patogenez, mukozal permeabilitenin değişmesi ve gıdalardan, bağırsak bakterilerinden veya bağırsak dokusundan türeyen antijenlere karşı bir aşırı duyarlılık yanıtını içerebilir. Bağırsağın kronik inflamasyonu, mukozal bütünlüğün kaybıyla birlikte bakteriyel veya besin proteinlerinin lamina propria katmanına geçişine izin verdiğinde bu durumun kendini sürdürebilir hâle geldiği öne sürülmüştür. Bu proteinler, antijen olarak hareket edebilir veya otoantijenlerle çapraz reaksiyona girebilir, bu da sürekli olarak inflamatuvar hücrelerin immün aracılı alımını tetikleyebilir. IBD, hipoalbuminemiye neden olur; bu ya sıvı hücresi arası bağlantılar yoluyla ya da şiddetli mukozal eksüdasyonla gerçekleşir. İnflamatuvar süreçler, yalnız başına protein döngüsünü arttırabilir, ancak genellikle çok şiddetli ve yaygın olmadıkça hipoalbuminemi tetiklemez.^{5,12}

Bağırsak çok büyük bir organdır, bu yüzden kolonoskopi eşliğinde bağırsakların bir bölümünden alınan biyopsi örneklerinden teşhis koymak zor olabilir. PKE olan köpeklerin birçoğu teşhislerinden kısa bir süre sonra hastalıkları nedeniyle öldüğünden, IBD-PKE yönetiminde tüm olası karıştırıcı mekanizmaları göz önünde bulundurmamak önemlidir. Güvenli bir varsayım, değişen derecelerde lenfatik ve hücre arası kayıplar ile mukozal eksüdasyon içeren multifaktöriyel bir süreçtir. Hedeflenen tedavi ideal olarak katkıda bulunan her yönü yani hücresel onarım ve korumayı, mukozal epitel bariyerin onarımını, lenfatik tıkanıklığın çözülmesini, staz ve hipertansiyonun giderilmesini ve hasarlı mukozanın üzerinden bakteriyel translokasyona karşı korumayı kapsamalıdır.⁵

Kript Hastalığı

Kript hastalığı, köpeklerde PKE'nin bir nedeni olarak giderek daha fazla kabul görmektedir ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kript hastalığının ayırt edici özellikleri arasında, mukusla dolu bağırsak kript hücrelerinin ciddi dilatasyonu, kalınlaşmış epitel hücreleri ve bazen yangı hücrelerinin bulunması yer alır. Bu lezyonlar, patoloğlar tarafından genellikle "apse" olarak adlandırılır ancak spesifik bir patojenle ilişkili olduğu

bilinmemektedir. Lezyonlar villus seviyesinin altında yer aldığından yüzeysel biyopsilerde kolayca gözden kaçabilir. Kript lezyonlarının özellikle Yorkshire Terrier ve Rottweiler ırklarında yaygın olduğu belirlenmiştir.⁴

Alimenter Lenfoma

Alimenter lenfoma, genellikle ince bağırsakları ender olarak da kalın bağırsakları etkileyebilen bir hastalıktır. İştahsızlık, kusma, ishal, melena, hematokezi ve kilo kaybı gibi çeşitli belirtilere yol açabilir. Transabdominal ince iğne aspirasyonu, peritoneal sıvı sitolojisi ve endoskopik eksfoliyatif sitoloji lenfoma tanısında yararlı olabilir ancak kesin tanı için histoloji gereklidir.¹⁷ Köpeklerde, ince bağırsakları etkilediğinde PKE'ye yol açabilir ancak bu durum, köpeklerde çok merkezli hastalığa kıyasla nadirdir. Köpeklerde, hafif ile şiddetli arasında değişen hipoalbuminemi alimenter lenfoma ile birlikte bildirilmiştir.¹⁸ Vakaların çoğunda hipoalbuminemi hafiftir ve abdominal transüdat oluşumuna yol açmaz. Hipoalbuminemi ve hipoglobulinemi ile ilişkili PKE'li köpeklerde intestinal lenfoma veya lösemi gözlemlendiği ortaya konmuştur. Adenokarsinoma gibi diğer GI tümörlerin de hipoalbuminemi ve PKE'ye neden olduğu belirlenmiştir.^{4,9}

Fungal Enfeksiyonlar

Histoplasma capsulatum, sıcak, nemli ve nitrojen açısından zengin topraklarda, yarasa veya kuş dışkıları ile kontamine olmuş yerlerde büyüyen bir mantardır. Mantar sporları solunur ve makrofajlar tarafından GI sisteme ve diğer organlara yayılır. GI sistem enfeksiyonu, solunum sistemi katılmadan önce sporlar yutulduğunda da oluşabilir. Klinik bulgular, enfeksiyon yoluna ve sistemik yayılımın derecesine bağlıdır. Mantar sporlarının inhalasyonu sonrası klinik olarak belirgin olmayan enfeksiyonun yaygın olduğu düşünülmektedir. Belirti gösteren köpeklerde bulgular, büyük ölçüde değişebilir ancak GI belirtiler en yaygın olanlarıdır. GI sistemde granümatöz inflamatuvar reaksiyonlar, ülserasyon, kan kaybı ve ishal görülebilir. Kolonoskopik muayene ile şiddetli granümatöz inflamasyon ortaya konur. Granümatöz intestinal infiltrasyon, sekonder PKE'ye yol açabilir. Histoplazmozisli hastalarda

hipoalbuminemi sıklıkla hiperglobulinemi ile birlikte tespit edilir.^{4,9,17}

KLİNİK BULGULAR

PKE'ye neden olan koşullar her zaman ortaya çıkabilir, yani hastalık herhangi bir yaş, ırk veya cinsiyette karşımıza çıkabilir.¹⁹ PKE'li bir hastanın klinik belirtileri, olası kronik GI hastalık belirtileri ile aynıdır. PKE'nin klinik bulguları değişkendir. Hastada gözlenen klinik semptomlar arasında; sıklıkla ishal, nadiren kusma, melena, hematemez, iştahsızlık, letarji, kaşeksi, kas kaybı, abdominal ağrı, depresyon, nöbetler/tremorlar ve hiperkoagülabilitate bulunur.³ Etkilenen bazı köpeklerde, panhipoproteinemi sonucu oluşan abdominal veya plevral efüzyon görülebilir (Şekil 2). Plevral efüzyon, özellikle PKE'li Yorkshire Terrierlerde yaygındır.^{4,20} Asitese bağlı olarak abdominal gerginlik ve plevral efüzyona bağlı sekonder olarak takipne/dispne şekillenebilir.^{5,7} Ayrıca, hipoalbuminemi sonucu kan onkotik basınç azalmasına bağlı olarak, deri altı ödem gözlenebilir. Belirgin sindirim sistemi bulguları olmasa bile kayda değer intestinal protein kaybı ve hipoalbuminemi saptanabilir.²¹ Bunun nedeni, albuminin kan damarları içinde sıvı tutmasından ziyade intravasküler onkotik basıncın değişmesine yol açmasıdır. Düşük kan onkotik basıncı, kan damarlarının dışında sıvı birikmesine yol açar.^{19,22} Aynı zamanda lenfositler, globulinler, demir ve diğer serum bileşenlerinin (lipidler, yağda çözünen vitaminler) kaybı nedeniyle bağışıklık savunması bozulur.⁵



ŞEKİL 2: Lenfanjiyektazili bir köpekte abdomende şilöz efüzyona bağlı gelişen abdominal gerginlik (M. OK orijinal).

PKE gelişen köpeklerde, tromboembolizme bağlı ani ölüm görülebilir.⁴ Tromboembolizm gelişim mekanizması iyi tanımlanmamıştır ancak köpeklerde endotel hasarı, kan stazı veya sistemik hiperkoagülabilitateye neden olan hastalıkların tromboembolik potansiyele sahip olduğu bilinmektedir.²³ PKE ile ilişkili trombozun nedenleri arasında değişen K vitamini emilimi, antitrombin III (ATIII) eksikliği, hiperfibrinojenemi ve vasküler bozulma yer alır.^{5,24}

Hipokalsemi, PKE teşhisi konulan köpeklerde bildirilen bir laboratuvar anormallığıdır.² Veteriner hekimlikte, köpeklerde protein kayıplı enteropatilerle ilişkili klinik olarak anlamlı hipokalsemi olguları bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu köpeklerin çoğunda başlangıçta GI hastalık belirtileri (kusma, ishal, kilo kaybı) görülmüş; halsizlik, titreme ve nöbet gibi hipokalsemi belirtileri ise bu vakalarla ilişkili olarak yalnızca ikincil şikâyetler olarak bildirilmiştir.^{24,25}

TANISAL YAKLAŞIM

Protein kayıplı enteropatide rutin testler arasında; serum kimyası, tam kan sayımı, dışkı bakteri kültürü, dışkı parazitolojik muayene, idrar tahlili, abdominal ve torasik görüntüleme ve GI endoskopi ve biyopsi yer alır.⁴

PKE'li birçok köpekte, GI hastalığın spesifik olmayan belirtileri gözlenebilir. Bununla birlikte bazı köpeklerde belirtiler yalnızca kilo kaybıyla ortaya çıkabilir ve hatta bu bazen genel muayene sırasında rastlantısal olarak fark edilebilir.¹⁹ Bu nedenle kilo kaybı, anoreksi, kusma veya ishal öyküsü olan tüm hastalarda, serum ALB ve total protein düzeyleri dikkatle değerlendirilmelidir.^{6,26} Ancak panhipoproteinemi, PKE'nin güvenilir bir belirteci değildir, çünkü eşlik eden hastalık süreçleri globulin üretiminde artışa neden olabilir.³

Köpeklerde PKE'nin klinik şiddetinin değerlendirilmesi için köpek IBD aktivite indeksi [canine IBD activity index (CIBDAI)] veya köpek CE klinik aktivite indeksi [canine CE clinical activity index (CCECAI)] gibi araçlar kullanılabilir. CIBDAI, köpeklerde görülen PKE'nin önemli bir nedeni olan IBD'nin klinik belirtilerini objektif olarak ölçmeyi

amaçlar. CIBDAI; tutum/faaliyet, iştah, kusma, dışkı kıvamı, dışkı sıklığı ve kilo kaybı kriterlerinin değerlendirilmesi ile puanlanır.²⁷ Daha yeni bir skorlama sistemi olan CCECAI ise düşük serum ALB seviyeleri, kaşıntı şiddeti, asites ve periferik ödem değerlendirmesi gibi ek bileşenleri içermektedir. Bu yeni sistem, daha kapsamlı bir değerlendirme sağlamak amacıyla geliştirilmiştir ve CCECAI puanı, köpeğin hastalık şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanışlı olabilir.⁸ Hipoalbuminemi, PKE'nin ayırt edici özelliği olsa da, bildirilen diğer klinikopatolojik anormallikler arasında; hipokalsemi (total ve iyonize), hipomagnezemi, lenfopeni, trombositoz, anemi, serum kreatinin azalması, hipokolesterolemi, hipokobalaminemi, serum α -1-proteinaz inhibitörü konsantrasyonunda azalma, dışkıda artmış α -1-proteinaz inhibitörü atılımı bulunur.^{2,3}

Serum ALB konsantrasyonunun 2,0 g/dL'nin altında olması durumunda düşünülebilecek muhtemel nedenler arasında karaciğerin ALB sentezinde bozukluklar (karaciğer yetmezliği), ciddi deri yanıklarına bağlı albumin kayıpları, böbreklerden protein kaybı (protein kaybı olan nefropati) veya bağırsaklardan protein kaybı (protein kaybı olan enteropati) yer alır. PKE tanısını koymak için diğer üç olası neden ekarte edilmeli veya dışkıda protein kaybı artışı gözlenmelidir. Karaciğer hastalığı olasılığında, karaciğer hasarını gösteren enzimler (ALT, AST, bilirubin) ve açlık safra asidi değerlendirilmelidir. Fiziksel muayenede, ciddi dermatolojik hastalık varlığı kolaylıkla belirlenebilir. Protein kaybı olan nefropati durumunda ise kan, BUN, kreatinin ve fosfor seviyeleri ile idrardaki protein miktarı ve idrar protein/kreatinin oranı değerlendirilmelidir.^{10,19,26}

Kobalamin, C-reaktif protein (CRP), S100A12, kalprotektin ve dışkı α -1 proteinaz inhibitörü gibi çeşitli IBD ve PKE biyobelirteçleri üzerinde araştırmalar yapılmıştır.⁵ Bir akut faz proteini olan CRP'nin, IBD'li köpeklerde CIBDAI ile güçlü bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.²⁷ Ancak daha sonraki bir çalışmada, CRP'nin köpeklerde CIBDAI skorlamasıyla değerlendirilen hastalık şiddetiyle korelasyon göstermediği bulunmuştur.²⁸ Sonuç olarak, CRP'nin tanısal faydası konusunda net bir

fikir birliği yoktur ve spesifik olmayan bir inflamatuvar belirteç olarak, çalışmalar arasındaki geçerliliği bölge ve laboratuvar yöntemleri gibi faktörlere bağlı olabilir.⁵

PKE'li köpeklerde albumine benzer moleküler kütle özelliklerine sahip olan α -1-proteinaz inhibitörü, diyagnostik öneme sahiptir. Bu inhibitör, sindirim sistemi veya bakteriyel proteazlar tarafından parçalanmadan GI sistemden geçebilir ve bu nedenle dışkıda tespit edilebilir.²⁹ Yapılan çalışmalarda köpek serum α -1-proteinaz inhibitör konsantrasyonunun değerlendirilmesi hastalığın tanısında faydalı olduğu bildirilmiştir.^{1,30} Son zamanlarda, hipoalbuminemik köpeklerde PKE tanısı için daha güvenilir bir test olarak dışkıdaki α -1 proteaz inhibitör ölçümü olduğu rapor edilmiştir.⁵ Ayrıca, α -1 proteaz inhibitörü, eş zamanlı karaciğer yetmezliği veya protein kayıplı nefropatisi olan köpeklerde PKE'yi belirlemek için de kullanılabileceği ortaya konmuştur.^{5,31}

S100A12, insanlarda IBD'nin noninvaziv bir belirteçidir. S100A12, insanlarda bağırsak mukozasında bol miktarda bulunan aktive nötrofiller tarafından salgılanır.³² Bu protein, insanlarda kronik GI inflamasyonun hassas ve spesifik bir biyokimyasal belirteci olarak kabul edilmektedir.³³ Köpeklerden alınan serum ve dışkı örneklerinde S100A12 proteininin tespiti için bir test yakın zamanda geliştirilmiş ve onaylanmıştır.¹ IBD'li köpeklerde dışkı S100A12 konsantrasyonunun arttığı bildirilmiştir.³⁴

Kalprotektin, bir başka yararlı IBD biyobelirteçidir. Kalprotektin, nötrofillerin sitoplazmasında bol miktarda bulunan bir protein olup, inflamasyon nötrofillerin aktivasyonuna sebep olur ve bu durum, inflamasyonun şiddetine bağlı olarak kalprotektin salınımını artırır. GI inflamasyon, özellikle aktif IBD'nin kalprotektinin dışkı dâhil vücut sıvılarına salınmasına neden olur.³⁵ Bir çalışmada, köpeklerde IBD hastalığında serum kalprotektin düzeyinin arttığını bu durumun IBD'li köpekleri sağlıklı köpeklerden ayırt etmede önemli katkı sağlayacağı bildirilmiştir.³⁶ İnsan ve köpek hastalıklarının histolojik özelliklerindeki farklılıklar, biyobelirteçlerin tür spesifikliği açısından potansiyel farklılıklar gösterebileceğini işaret etmektedir. Bu

durum, köpeklerde IBD ve PKE için yüksek performanslı biyobelirteçlerin geliştirilmesinde dikkate alınması gereken önemli bir husustur.⁵

PKE'nin tanısında abdominal ultrasonografiden yararlanılmaktadır. Ultrasonografi, intestinal lezyonları ve eş zamanlı lenfadenopatiyi tanımlar ve özellikle inflamatuvar ile neoplastik nedenler arasında daha iyi ayırım yapılmasını sağlar.² İnce bağırsağın ultrasonografik görüntülenmesi ile intramukozal çizgilerin varlığı, mezenterik lenf nodüllerinin >5 mm boyutunda olması, mezenterik lenfadenopatinin tanımlanması, ayırt edilemeyen bağırsak duvar kalınlaşması ve ciddi mezenterik ödem varlığı değerlendirilebilir.^{5,37} Ancak tüm hastalık kategorilerini ve aktivitelerini ayırt etmede yeterli olmayabilir.³⁸ Hipoekoik mukozal çizgilenmeler, lakteal dilatasyonla ilişkilidir. Mukozal kalınlaşma ve duodenal çizgilenme/lekeleşmenin ultrason görünümü, sırasıyla yangısal bağırsak hastalığı/lenfoma ve lenfatik hastalığı düşündürücüdür; ancak spesifik değildir.³⁹

Hipoalbuminemi köpeklerde, PKE teşhis edildikten sonra atılacak sonraki adım bağırsak biyopsisidir. Bağırsak biyopsileri çeşitli bölgelerden alınmalıdır, çünkü bağırsakların bazı kısımları normal olabilirken diğerleri hastalıktan etkilenbilir ve hastalığın şiddeti bölgeye göre değişebilir. PKE'li köpeklerde GI histopatolojik lezyonları tanımlamak için yapılan bağırsak biyopsileri, altta yatan etiyojolojiyi belirlemede kritik öneme sahiptir.³ Endoskopik biyopsi, spesifik komorbiditeler nedeniyle cerrahi biyopsiye göre daha düşük prosedürel risk taşır. Örneğin PKE, anestezi ve cerrahi işlemler sırasında tromboz riskini artırabilir; özellikle anestezi altında pıhtı embolizasyonu veya yayılma riski taşıyabilir. Ayrıca, hipovitamin D ve hipokalsemi gibi durumlar yara iyileşmesi, bağırsak onarımı, kardiyak ve vasküler fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Ancak bazı durumlarda endoskopik biyopsi, özellikle fokal bağırsak kitlelerinin (örneğin lipogranümatöz, lenfanjit, lenfoma) tespit edildiği durumlarda sınırlayıcı olabilir. Bu durumlarda, doğru bir tanıya varmak için cerrahi biyopsi (kitle rezeksiyonu ile veya olmadan) gerekebilir.⁵ Endoskopik olarak alınan doku örneklerinin kalitesi, özellikle belirli lezyonların

doğru tanınmasında kritik öneme sahiptir. Tanısal doğruluk, genellikle örneklerin kalitesine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle kript lezyonların tanısında 13-20 biyopsi gerekebileceği belirtilmiştir, bu nedenle köpeklerde yüksek kalitede 6-15 duodenal örnek önerilmektedir.⁴⁰ Bağırsak histolojisinin, patologlar tarafından yorumlanmasındaki önemli farklılıklar, Dünya Küçük Hayvan Veteriner Hekimleri Birliği'nin sponsorluğunda bir uzman panelinin toplanmasına yol açmıştır. Bu grup, köpek ve kedilerin bağırsak mukozal biyopsi örneklerinde hücresel ve morfolojik değişikliklerin yorumlanmasına yönelik kılavuzlar yayınlamıştır. Yayımlanan kılavuzlar, mukozal inflamasyonun şiddetini ve türünü karakterize etmenin yanı sıra, GI mukozadaki sitoyapısal değişikliklere de önem verir; bunlar arasında epitel hasarı, lenfatik dilatasyon, kript değişiklikleri, villöz atrofi ve fibrozis yer alır.^{41,42}

Bağırsak biyopsisi, bağırsak hastalığının nedenini belirlemede yararlı olmasına rağmen bazı sınırlamaları vardır. Bu sınırlamaları değerlendirirken üç temel endişe bulunmaktadır. İlk olarak, doku örneklerinin değerlendirilebilmesi için yeterince büyük olması ve artefakt oluşturmada doğru şekilde hazırlanması gereklidir. İkinci endişe, özellikle mukozal lökosit sayılarını değerlendirirken kaçınılmaz olan öznel değerlendirmedir. Bu öznelik, farklı değerlendirme şemalarının kullanılmasına yol açabilir ve bu da farklı araştırmacıların raporlarını karşılaştırmayı zorlaştırabilir. Üçüncü ve en zorlu sorun ise bağırsak dokusunda bir lezyon bulmanın, o lezyonun bu dokudan kaynaklanan hastalık için sorumlu olduğunu kanıtlamadığıdır. Bu sınırlamalara rağmen çoklu bağırsak biyopsileri hâlen köpeklerde PKE'nin antemortem nedenini belirlemede en iyi araç olarak kabul edilmektedir.⁷

KOMPLİKASYONLAR

KOAGÜLASYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Köpeklerde birçok hastalık trombojenik eğilimlere yol açmaktadır. Endotel hasarı, kan stazı veya sistemik hiperkoagülabilitate neden olan hastalıklar tromboembolik potansiyele sahiptir.²⁴ PKE'li köpeklerde koagülabilitate değişiklikleri belgelenmiştir. PKE'li köpeklerde yapılan bir

çalışmada hem tromboelastografi hem de serum antitrombin konsantrasyonu değerlendirilmiş ve bu köpeklerde hiper pıhtılaşabilir bir durum olduğu belgelenmiştir.⁴³ PKE'li bir köpeğin ölümüne yol açan pulmoner tromboembolizm vakası, tromboelastografi değişikliklerinde hiperkoagülabilitate ve düşük-normal antitrombin seviyelerini göstermektedir.²⁴ Hiperkoagülabilitate durumu, ATIII düzeyinin azalması gibi birçok faktöre bağlı olabilir.⁴³ K vitamini malabsorpsiyonuna bağlı olarak protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının uzamasının, köpeklerde PKE ile ilişkili olabileceği yönünde spekülasyonlar bulunmaktadır, ancak bu konu başka çalışmalarda doğrulanmamıştır.⁴⁴ PKE'li 16 köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, 240.000'in altındaki trombosit/albumin (g/dL) oranı tüm köpeklerde artan trombin-antitrombin komplekslerini işaret etmiş ve hiperkoagülobilitate markerlerinden birisi olarak kabul edilmiştir.⁴ Bu sorun, tedavi için sıklıkla kullanılan glukokortikoidlerin protrombotik etkileri ile daha da artmaktadır. İlginç bir şekilde, hiperkoagülopati, PKE'nin başarılı bir şekilde tedavisinden sonra çözülmemiş gibi görünmektedir ve bu komplikasyonun patogenezi ile ilgili soruları ortaya çıkarmaktadır.²¹

HİPOKALSEMİ

Hipokalsemi, özellikle ALB kaybı veya GI sistemden kalsiyum emilim bozukluğu gibi durumlar nedeniyle kalsiyum bağlanması azalması ile açıklanabilir.¹ Hipokalsemi, lenfanjiyektazi gibi protein kayıplı çeşitli enteropatilerle sıkça ilişkilendirilmiştir. Bu durum, genellikle hafif ila orta derecede hipokalsemi ile karakterizedir. Hipokalsemiye özellikle hipoalbuminemi eşlik edebilir.⁴⁴ Yapılan araştırmalar, PKE'lerde hipokalsemiye katkıda bulunabilecek ek bir faktör olarak yağda çözünen D vitamininin bağırsak mukozasından emiliminin azalması olabileceğini göstermektedir.⁴⁵ Ayrıca, PKE'li köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada, serum 25-hidroksivitamin D seviyelerinin, IBD'li köpekler, bağırsak hastalığı olmayan köpekler ve sağlıklı kontrol grubundaki köpeklerle karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular, PKE'li köpeklerin GI sistem yoluyla protein kaybına bağlı

olarak D vitamini eksikliği geliştirme riski taşıdığını düşündürmektedir. Normalde, bağırsakta emilimi takiben D vitamini sırasıyla karaciğer ve böbrekler tarafından 25-hidroksi vitamin D'ye ve daha sonra aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye metabolize edilir. Yetersiz bağırsak emilimi ve bağırsak kanalında artan D vitamini kaybı, sonuç olarak düşük serum 1,25-dihidroksi vitamin D seviyesine yol açarak kemik rezorpsiyonunun artmasına ve kalsiyumun bağırsaktan emiliminin azalmasına neden olabilir. Bu durumlar, genellikle total kalsiyum düşüklüğü yanında iyonize kalsiyum seviyelerinde de azalmaya yol açabilir.⁴⁶

HİPOKOBALAMİNEMİ

Düşük serum kobalamin (B₁₂ vitamini) konsantrasyonu yaygın olarak gözlemlenmektedir.⁹ Bir çalışmada, serum kobalamin konsantrasyonu kronik diyetle yanıt veren enteropatili köpeklere kıyasla PKE'li köpeklerde daha düşük olarak ölçüldüğü tespit edilmiştir. Bu durum, PKE'li köpeklerde daha yaygın ve daha şiddetli bağırsak iltihabının varlığını yansıtıyor olabilir.¹ B₁₂ vitamini eksikliği, metabolizma üzerinde olumsuz etkiler yapabilir ve bağırsak iltihabının iyileşmesini geciktirebilir.⁹

TEDAVİ

PKE'li köpeklerde hastalığın altında yatan birçok neden bulunduğundan, bu sendrom için tek bir tedavi protokolü yoktur ve her hastanın farklı ihtiyaçları vardır. Tedavinin amacı, altta yatan nedeni tedavi etmek ve hastanın yaşam standartlarını yükselterek kaliteli bir yaşam sürmesini sağlamaktır.

DİYET

PKE'li köpeklerde tedavinin en önemli parçası diyet uygulamasıdır. Düşük yağlı diyet ve ek orta zincirli trigliseritler, insanlarda PKE yönetiminin temel stratejisidir. Bu yaklaşımın etkinliği, yaygınlığı ve minimal yan etkileri kanıtlanmıştır.⁵ Desai ve ark., yüksek proteinli ve düşük yağlı diyetin orta zincirli trigliseritler ile birlikte verildiğinde hastada kısa sürede klinik belirtileri iyileştirdiğini ve mortaliteyi azalttığını göstermiştir.⁴⁷ Düşük yağlı diyetin kesilmesi durumunda klinik ve biyokimyasal

bulguların tekrar ortaya çıkması nedeniyle diyetin sürekli olarak uygulanması gereklidir. Diyetteki yağ kısıtlanması, bağırsak lenf damarlarının aşırı dolmasını ve genişlemiş laktellerin açılmasını önler. PKE olan köpeklerde, beslenme yönetimi hayati önem taşır ve etkili bir şekilde uygulanmazsa, protein sızıntısı ve katabolizma döngüsü nedeniyle ölüm kaçınılmaz olabilir. Seçici yiyen veya iştahı kötü olan köpeklerde, anestezi altında endoskopi eşliğinde özofagostomi tüpü yerleştirilebilir.⁵ PKE'li köpekler için önerilen diyet oranları; %55-60'ının karbonhidratlardan, %25-30'unun protein ve %10-15'inin yağdan oluşturulmalıdır. Ayrıca, yüksek sindirilebilirlik (>%87) sağlayan protein kaynakları tercih edilmelidir.⁴⁷ Köpek diyetlerinde, esansiyel yağ asitlerinin sağlanması için uzun zincirli yağ asitlerinin bulunması önemlidir. Ayrıca, diyetin düşük yağ içeriğine sahip olması durumunda yağda çözünen vitaminlerin takviyesi özellikle önemlidir. Bu standartlara uygun olarak, formüle edilmiş düşük yağlı ticari diyetler mevcuttur.⁵

Eğer besin alımı içerik ve oran açısından uygunsa, ölçülebilir bir yanıt hızla ortaya çıkabilmektedir. Özellikle ciddi derecede hipoalbuminemi köpeklerde (albumin <1,5 g/dL), serum albumin seviyeleri 3 gün içinde artmaya başlamazsa diyetteki protein oranı %35'e çıkarılabilir. 5-7 gün sonra herhangi bir iyileşme görülmezse, daha kolay sindirilebilen, emilebilen ve immünolojik olarak daha iyi tolere edilen farklı bir protein kaynağına geçilmelidir. Önemli olarak, başlangıçta tam veya kısmi bir diyet yanıtı görülmezse, köpek hemen "gıdaya yanıt vermeyen" olarak kabul edilmemelidir; diğer düşük yağlı, kısıtlı antijenli veya hidrolize diyetler veya ev yapımı yiyeceklerle daha fazla deneme yapılmalıdır.⁵

İntestinal lenfanjiyektazi hastalığı olan köpeklerde yağ kısıtlamasının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada 24 köpekten, 19'unda iyileşmeler gözlemlendiği rapor edilmiştir.⁴⁸ Yorkshire Terrier'lerde PKE yönetiminde diyet etkinliğini değerlendiren farklı bir çalışmada, 11 köpekten 10'u kısa vadede tedaviye kısmen veya tamamen olumlu yanıt vermiştir.³ Her iki çalışmada da olumlu yanıtlar serum ALB ve CCECAI skorlarında belirgin iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. Diyet yönetiminin

etkinliği ve yan etkilerinin olmaması, geleneksel immünsupresif/antiinflamatuvar tedavinin iyi bilinen yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, PKE vakalarında diyet yönetimi potansiyel bir birinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. Kısa vadeli yanıt alınamayan vakalarda diğer tedavi seçenekleri değerlendirilebilir.³

İMMÜNSUPRESİF TEDAVİ

Köpeklerin PKE'sinin tedavisinde immünsupresif ilaçlar kullanılır. Yaygın olarak kullanılan immünsupresif ilaçlar arasında; prednizolon, siklosporin, azatioprin, klorambusil ve mikofenolat bulunmaktadır. Farklı inflamasyon tiplerinin ve ajan farmakodinamiklerinin dikkate alınması, ilaç seçiminde rehberlik etmeye yardımcı olmaktadır.⁵ İlk yaklaşım, aşağıdaki protokolü izleyerek prednizon veya prednizolon uygulanmasıdır: Prednizon 2 mg/kg dozunda, 12 saat arayla 3-5 gün süreyle kullanılması oldukça etkilidir. Köpeğin durumu, belirgin şekilde iyileşip stabil hâle gelinceye kadar bu doz devam ettirilir. Daha sonra prednizon dozu 1 mg/kg/gün olarak 2 hafta boyunca devam ettirilir ve ileri dönemlerde gün aşırı 3-4 hafta süreyle devam ettirilebilir. Ancak steroidin yan etkilerini köpeğin sahibi kabul etmelidir.²¹ Diğer bir immünsupresif ilaç olan azatioprin, steroidlere dirençli veya prednizon tedavisi kesildiğinde nüks eden IBD'li köpeklerde kullanılabilen bir tiyopurin ilacıdır. Aynı zamanda şiddetli IBD vakalarının ilk tedavisinde prednizon ile birlikte kullanılır. Azatioprin genellikle iyi tolere edilir ancak yan etkileri arasında ilik baskılanması, hepatotoksisite ve pankreatit bulunur. Tedavinin ilk haftalarıyla ayları arasında düzenli tam kan sayımı ve biyokimya profilinin izlenmesi önerilir. İlk doz genellikle 3 hafta boyunca günlük 2 mg/kg olarak verilir daha sonra her 48 saatte 1-2 mg/kg'ye düşürülebilir. İlacın maksimum etkisine ulaşması için tedavi genellikle 3 haftaya kadar sürebilir.²¹ Klorambusil, alkilleyici bir ajandır ve genellikle kedilerde düşük dereceli alimenter lenfoma veya tekrarlayan IBD vakalarında prednizon ile birlikte kullanılır. Klorambusil için önerilen başlangıç dozu genellikle yaklaşık olarak 4 mg/m² 24-48 saattir ve genellikle 2 mg'lık tabletler hâlinde bulunur (küçük köpekler için uygun şekilde yeniden formüle edilmeli

veya bölünmelidir). Klorambusilin yan etkileri nadir olup genellikle ilik baskılamayı içerir. Tedavinin 1. ve 3. haftalarından sonra düzenli olarak tam kan sayımı yapılmalı ve duruma göre özellikle köpeğin durumu nötropeni riski altındaysa, her 2-3 ayda bir tekrarlanmalıdır.²¹ Budesonid, GI sistemde topikal aktivite gösteren bir kortikosteroiddir. Bu nedenle steroid uygulamasının sistemik komplikasyonları daha az olasıdır ancak PKE tedavisi için özel olarak değerlendirilmemiştir. Diğer glukokortikoidlerle eş zamanlı kullanımı önerilmez. Önerilen dozlar, köpeğin büyüklüğüne bağlı olarak, günlük 0,5-3 mg arasında değişmektedir.^{5,21} Aynı amaçla kullanılan immünsupresif ilaç siklosporindir. Siklosporin bir T-hücre fonksiyonu inhibitörüdür. IBD'li köpeklerde siklosporinin farmakokinetiği normal köpeklerden çok farklı değildir. Bir klinik çalışmada steroid dirençli IBD'li köpeklerin yarıdan fazlasında 4 haftalık siklosporin tedavisiyle [5 mg/kg oral (PO) günde bir kez] hastalıkta tam gerileme görüldüğü bildirilmiştir.¹¹ Tedavinin ilk 2 haftasında köpeklerin yaklaşık %25'inde kusma, iştah kaybı, tüylerde değişiklik, dişi eti hiperplazisi gibi geçici yan etkiler görülmüştür. Yan etkilerin çoğu geçicidir, ilaç uygulamasına son verildiğinde ortadan kalkmaktadır.²¹ Öte yandan, mikofenolat mofetil, metotreksat ve leflunomid gibi diğer immün baskılayıcı ilaçlar, köpeklerde immün aracılı veya otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçların intestinal mukozada olası yan etkileri nedeniyle köpeklerde IBD tedavisinde kullanımları pek fazla önerilmemektedir.²¹

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, köpeklerde PKE'nin tedavisinde diyet yönetimi, prednizon tedavisi ile birlikte etkili bir strateji olarak tanımlanmıştır.⁴⁸ Yorkshire Terrierleri'nde PKE genellikle lakteal dilatasyon ile karakterizedir ve inflamatuvar sürecin azaltılması, lenfatik akışı iyileştirerek ve tıkanıklığı azaltarak olumlu etkiler sağlayabilir. Bu iyileşme, farmakolojik olarak bağışıklık sisteminin baskılanması ve antibiyotikler ile hipoalerjenik diyetler kullanılarak antijen yükünün azaltılması yoluyla (muhtemelen bağışıklık sistemine uyarımı azaltarak) elde edilebilir. Ayrıca diyetin yağ kısıtlamasının sağladığı faydalar da göz önünde bulundurulmalıdır.³

SIVI TEDAVİSİ

PKE'li köpeklerde hipoalbuminemiye bağlı kanın onkotik basıncı azalır ve buna ilişkin plazma damar dışına çıkar. Hidroksietil nişasta (Hetastarch %6, HS), plazma transfüzyonu ve arıtılmış köpek albumini gibi plazma onkotik basıncını artırmak amacıyla alınan önlemler, PKE'de geçici olarak faydalı olabilir. İntravenöz (IV) yoldan verilen proteinler bağırsaklara sızabilir ve bu durum lenf ve bağışıklık sistemi bileşenlerinin daha fazla kaybına neden olabilir. Ancak bu yöntemler kritik derecede hasta olanların yönetiminde hayati öneme sahiptir.⁵ Ağır hipoalbuminemik hayvanlarda plazma onkotik basıncını artırmak için Dekstran 70 veya Hetastarch gibi kolloidler kullanılabilir.²⁶ Hipoalbuminemi ortadan kaldırmanın en etkili yolu plazma transfüzyonudur. Bununla birlikte, hastanın serum albumin konsantrasyonunu artırmak için büyük miktarda plazma gereklidir ve bu durum hipervolemi riskini artırır. Konsantre insan albumin çözeltileri (%25) alternatif bir seçenek olabilir, ancak bu çözeltiler köpeklerde ciddi ve bazen ölümcül yan reaksiyonlara neden olabilmektedir.⁴

ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Nadir de olsa antibiyotiklere duyarlı PKE vakaları gözlemlenmiştir. PKE'de bağırsaklarda aşırı bakteriyel üreme oluşmaktadır. Bu yüzden, antibiyotik kullanılmasında fayda vardır. PKE'lerde en etkili antibiyotik kombinasyonu metronidazol ve tylosin olarak belirlenmiştir.^{4,9} Ayrıca, mukozal ülserasyon veya nötrofilik inflamasyon mevcutsa geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi gerekebilir. Bu tedavi için doksisisiklin, amoksisilin-klavulanat ve sefalekssin gibi antibiyotikler kullanılabilir. Antimikrobiyal tedaviyi yönlendirmede kültür verileri de önemli bir rol oynayabilir.

DIĞER TEDAVİLER

Hipoalbuminemi, GI hastalıklar ve spontan kan pıhtıları oluşturma potansiyeli nedeniyle PKE hastaları oldukça hassastır. Bu nedenle destekleyici bakım son derece önemlidir.¹⁹ GI sorunların çözümünde bulantı/emezis için (örneğin metoklopramid, ondansetron gibi antiemetikler), karın ağrısı için (örneğin, tramadol, oral buprenorfin,

temkinli parasetamol gibi analjezikler), bağırsak dismotilitesi için (örneğin, metoklopramid, sisaprid gibi prokinetikler) uygun tedavi seçenekleri mevcuttur.⁵

Antitrombotik ilaçlarla yapılan profilaksi ölümü önleyebilir ve genellikle iyi tolere edilir, ekonomiktir ve minimal yan etkiye sahiptir. PKE için optimal antitrombotik tedavi konusunda bir uzlaşma yoktur ve seçenekler arasında fraksiyone edilmemiş heparin sülfat, düşük molekül ağırlıklı heparin, klopidogrel ve düşük doz aspirin bulunur.⁵

PKE olan köpeklerde sıkça düşük kobalamin vitamini seviyeleri gözlemlenir çünkü bu vitamin ince bağırsaktan yeterince emilemez. Kobalamin takviyesinin deri altı enjeksiyon yoluyla sağlanması bu durumu düzeltebilir ve hastaların sindirim sistemi belirtileri ile iştahlarını iyileştirebilir. Bu tedavi, GI semptomların yönetiminde kritik bir rol oynayabilir ve köpeklerin sağlık durumlarının iyileştirilmesine yardımcı olabilir.¹⁹ Kimmel ve ark., PKE'deki kalsiyum ve magnezyum eksikliklerinin düzeltilmesini, "magnezyum sülfatın sabit hızda infüzyonu [1,0 mEq/kg/gün (0,5 mEq/Lb/gün), IV] ve kalsiyum glukonat solüsyonunun (10 mg/kg/saat, IV) elektrolit anormalliklerinin düzeltilinceye kadar uygulanmasını" tanımlamıştır.²⁵

Antioksidan tedavi ve çevresel stres faktörlerinin azaltılması da önemli katkılar sağlayabilir. Periferik ekstremitelerde ödeminin potansiyel komplikasyonları, destek sargılarının kullanımıyla, deri bütünlüğünün korunması için titiz bir izleme, nazik bakım ve temizlik uygulamalarıyla, sık yürüyüş ve masajla önlenmelidir. Asites ve ekstremitelerde ödeme durumunda vücuda uyum sağlayan bir yatak daha fazla konfor sağlayabilir. Diüretikler genellikle faydalı değildir çünkü ödeme plazma onkotik basıncının azalması ile ilişkilidir.⁵

PROGNOZ

CE veya lenfanjiyektaziye bağlı protein kaybı enteropatisi olan köpeklerde prognostik belirteçleri tanımlamak amacıyla yapılan çeşitli çalışmalar, değişken ve tutarsız sonuçlara yol açmıştır. PKE'li köpeklerde monositoz, hipoalbuminemi, düşük BUN ve azalmış D vitamini serum konsantrasyonları

olumsuz prognozu göstermektedir.^{6,49,50} Ayrıca, PKE'li köpeklerde orta derecede yüksek serum CRP, serum kalprotektin ve S100A12 konsantrasyonlarının olumsuz prognostik biyobelirteçler olarak değerlendirildiği belirtilmiştir. Bu belirteçlerin yüksekliği, genellikle şiddetli bağırsak inflamasyonu ve hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir, bu nedenle düzenli izlenmeleri ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi önemlidir.¹ PKE'li köpeklerde sonuç veya hayatta kalma süresinin başlangıçtaki serum albumini toplam kalsiyum veya kobalamin konsantrasyonlarından önemli ölçüde etkilenmediği belirtilmiştir.¹

Beslenme durumu ve vücut kondüsyonunun PKE'li köpeklerde prognostik olarak önemli faktörler olduğu vurgulanmıştır. Yüksek CIBDAI skoruna sahip PKE'li köpeklerin kötü bir prognoz gösterdiği bulunmuştur. Ancak tanı anındaki plazma ALB konsantrasyonunun doğrudan prognozla ilişkili olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, ALB veya CIBDAI'nin 50 gün içinde normalleştirilmesinin daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tedavi süresince, CIBDAI ve plazma ALB düzeylerinin düzenli izlenmesi, bu parametrelerin düzelmemesi durumunda hastalığın daha agresif bir şekilde yönetilmesinin prognozu iyileştirebileceği düşünülmektedir.⁵⁰ PKE'li köpeklerde ultra düşük yağlı diyet verilen cevabın değerlendirildiği bir çalışmada, köpekler gıdaya yanıt veren, immünesupresana yanıt veren ve yanıt vermeyen köpekler olarak sınıflandırılmıştır. Gıdaya yanıt veren köpeklerin, diğer gruplara kıyasla daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu belirlenmiştir.³⁷ Kusma, olumsuz prognostik bir faktör olarak kabul edilmiş olup düşük onkotik başıncıyla uyumlu asites veya plevral efüzyon gibi sık görülen bulguların ise olumsuz prognostik göstergeler olarak değerlendirilmediği ifade edilmiştir.⁶

PKE'li köpeklerde, uzun süreli sağkalım gözlemlenebilmesine rağmen bu köpeklerin önemli bir kısmı hastalığın kendisi veya hastalığın komplikasyonu olarak gelişen pulmoner tromboembolizm nedeniyle hayatını kaybetmektedir.⁵ Bu nedenle PKE'li köpeklerin yönetiminde hastalığın ve olası komplikasyonların erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak PKE, köpeklerde ciddi protein kaybına neden olan ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli bir GI hastalıktır. Ancak, diğer protein kaybı ile seyreden hastalıklarla karıştırıldığından göz ardı edilir. Bu derlemede, köpeklerde PKE'ye neden olan hastalıklar, hastalığın klinik önemi, etiyopatogenezi, teşhisi, ayırıcı tanısı, tedavisi ve prognozuna yönelik güncel bilgiler sunulmuştur.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok, İbrahim Kubilay Yıldız; **Tasarım:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok, İbrahim Kubilay Yıldız; **Denetleme/Danışmanlık:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok; **Analiz ve/veya Yorum:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok; **Kaynak Taraması:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok; **Makalenin Yazımı:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok, İbrahim Kubilay Yıldız; **Eleştirel İnceleme:** Mahmut Ok; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Mahmut Ok; **Malzemeler:** Hatice Betül Şahin, Mahmut Ok.

KAYNAKLAR

1. Equilino M, Théodoloz V, Gorgas D, Doherr MG, Heilmann RM, Suchodolski JS, et al. Evaluation of serum biochemical marker concentrations and survival time in dogs with protein-losing enteropathy. J Am Vet Med Assoc. 2015;246(1):91-9. PMID: 25517330.
2. Salavati Schmitz S, Gow A, Bommer N, Morrison L, Mellanby R. Diagnostic features, treatment, and outcome of dogs with inflammatory protein-losing enteropathy. J Vet Intern Med. 2019;33(5):2005-13. PMID: 31381203; PMCID: PMC6766500.
3. Rudinsky AJ, Howard JP, Bishop MA, Sherding RG, Parker VJ, Gilor C. Dietary management of presumptive protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers. J Small Anim Pract. 2017;58(2):103-8. PMID: 28160309.
4. Dossin O, Lavoué R. Protein-losing enteropathies in dogs. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011;41(2):399-418. PMID: 21486643.
5. Craven MD, Washabau RJ. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. J Vet Intern Med. 2019;33(2):383-402. PMID: 30762910; PMCID: PMC6430879.
6. Simmerson SM, Armstrong PJ, Wünschmann A, Jessen CR, Crews LJ, Washabau RJ. Clinical features, intestinal histopathology, and outcome in protein-losing enteropathy in Yorkshire Terrier dogs. J Vet Intern Med. 2014;28(2):331-7. PMID: 24467282; PMCID: PMC4857982.
7. Willard MD, Helman G, Fradkin JM, Becker T, Brown RM, Lewis BC, et al. Intestinal crypt lesions associated with protein-losing enteropathy in the dog. J Vet Intern Med. 2000;14(3):298-307. PMID: 10830544.
8. Allenspach K, Wieland B, Gröne A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. J Vet Intern Med. 2007;21(4):700-8. PMID: 17708389.
9. Dandrieux JR, Noble PJ, Scase TJ, Cripps PJ, German AJ. Comparison of a chlorambucil-prednisolone combination with an azathioprine-prednisolone combination for treatment of chronic enteropathy with concurrent protein-losing enteropathy in dogs: 27 cases (2007-2010). J Am Vet Med Assoc. 2013;242(12):1705-14. PMID: 23725434.
10. Willard M. Protein-losing enteropathy in dogs and cats. The 30th Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings. 2005 May 11-14. Mexico City, Mexico: Online; 2005.
11. Dandrieux JR. Protein-losing enteropathy in dogs: Any changes of a good outcome?. Small animal medicine. Australian and New Zealand College of Veterinary Scientists College Science Week Scientific Conference. 2016 July 7-9. Queensland, Australia: 2016. p.1-4. https://www.researchgate.net/profile/Julien-Dandrieux/publication/305402220_Science_Week_2016_-_Prognosis_for_dogs_with_protein_losing_enteropathy/links/578db4ae08ae254b1de878a1/Science-Week-2016-Prognosis-for-dogs-with-protein-losing-enteropathy.pdf
12. Todd R. Tams. Chronic diseases of the small intestine. Handbook of Small Animal Gastroenterology. 2nd ed. United States of America: Saunders; 2003. p.211-50
13. Kull PA, Hess RS, Craig LE, Saunders HM, Washabau RJ. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). J Am Vet Med Assoc. 2001;219(2):197-202. PMID: 11469575.
14. Wennogle SA, Priestnall SL, Webb CB. Histopathologic characteristics of intestinal biopsy samples from dogs with chronic inflammatory enteropathy with and without hypoalbuminemia. J Vet Intern Med. 2017;31(2):371-6. Erratum in: J Vet Intern Med. 2022. PMID: 28256026; PMCID: PMC5354060.
15. Kleinschmidt S, Meneses F, Nolte I, Hewicker-Trautwein M. Retrospective study on the diagnostic value of full-thickness biopsies from the stomach and intestines of dogs with chronic gastrointestinal disease symptoms. Vet Pathol. 2006;43(6):1000-3. PMID: 17099159.
16. Simpson KW, Jergens AE. Pitfalls and progress in the diagnosis and management of canine inflammatory bowel disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2011;41(2):381-98. PMID: 21486642.
17. Ettinger SJ, Feldman EC, Cote E. Textbook Of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and the Cat. 8th ed. Louis, Missouri: Elsevier; 2016.

18. Lingard AE, Briscoe K, Beatty JA, Moore AS, Crowley AM, Krockenberger M, et al. Low-grade alimentary lymphoma: clinicopathological findings and response to treatment in 17 cases. *J Feline Med Surg.* 2009;11(8):692-700. PMID: 19576832; PMCID: PMC11132580.
19. Lidbury J. Care of dogs with protein-losing enteropathy. Texas A&M University, College Station, TX. (Erişim linki ve erişim tarihi eklenmelidir.)
20. Littler R. Protein losing enteropathy: causes, clinical signs and diagnosis. In *Practice.* 2013;35(7):373-81. <https://bvajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1136/inp.f4510>
21. Gaschen F, Zoran DL, Williams DA. Protein-losing enteropathy: the beginning of the end? *Clinicians Brief.* 2013;1:8. <https://www.semanticscholar.org/paper/Protein-Losing-Enteropathy-%3A-1-The-Beginning-of-the-Gaschen-Zoran/60c7d5e4fd90147b3abe923ff116c2fe08fcd18e>
22. Turgut K, Ok M. Kedi ve Köpek Gastroenterolojisi. Konya: Bahçivanlar Basım ve Sanayi Ltd; 2001. (Baskı sayısı eklenmelidir.)
23. Good LI, Manning AM. Thromboembolic disease: predispositions and clinical management. *Compend Contin Educ Pract Vet.* 2003;25(9):660-75. <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20033193125>
24. García-Sancho M, Sainz A, Rodríguez-Franco F, Villaescusa A, Rodríguez-Bertos A. Pulmonary thromboembolism in a dog with inflammatory bowel disease. *Rev Complut Cienc Vet.* 2010;4(2):78-86. https://www.researchgate.net/publication/279507729_Pulmonary_thromboembolism_in_a_dog_with_inflammatory_bowel_disease
25. Kimmel SE, Waddell LS, Michel KE. Hypomagnesemia and hypocalcemia associated with protein-losing enteropathy in Yorkshire terriers: five cases (1992-1998). *J Am Vet Med Assoc.* 2000;217(5):703-6. PMID: 10976303.
26. Marks SL. Diagnosis and management of protein-losing enteropathies. The 32nd Congress of the World Small Animal Veterinary Association Proceedings; 2007 August 19-23; Sydney, Australia: Online; 2007.
27. Jergens AE, Schreiner CA, Frank DE, Niyo Y, Ahrens FE, Eckersall PD, et al. A scoring index for disease activity in canine inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2003;17(3):291-7. PMID: 12774968.
28. McCann TM, Ridyard AE, Else RW, Simpson JW. Evaluation of disease activity markers in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *J Small Anim Pract.* 2007;48(11):620-5. PMID: 17608662.
29. Murphy KF, German AJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA, Hall EJ. Fecal alpha1-proteinase inhibitor concentration in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Vet Clin Pathol.* 2003;32(2):67-72. PMID: 12833220.
30. Heilmann RM, Ruaux CG, Burgener IA, Hem JD, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum alpha1-proteinase inhibitor concentrations in healthy dogs—method validation and determination of reference interval and intra-individual variation. *Vet Clin Pathol.* 2013;42(2):190-5. PMID: 23647320.
31. Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA. Protein-losing enteropathy in dogs is associated with decreased fecal proteolytic activity. *Vet Clin Pathol.* 2004;33(1):20-2. PMID: 15048622.
32. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut.* 2007;56(12):1706-13. PMID: 17675327; PMCID: PMC2095695.
33. Foell D, Kucharzik T, Kraft M, Vogl T, Sorg C, Domschke W, et al. Neutrophil derived human S100A12 (EN-RAGE) is strongly expressed during chronic active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2003;52(6):847-53. PMID: 12740341; PMCID: PMC1773692.
34. Heilmann RM, Grellet A, Allenspach K, Lecointre P, Day MJ, Priestnall SL, et al. Association between fecal S100A12 concentration and histologic, endoscopic, and clinical disease severity in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Vet Immunol Immunopathol.* 2014;158(3-4):156-66. PMID: 24518653.
35. Dhaliwal A, Zeino Z, Tomkins C, Cheung M, Nwokolo C, Smith S, et al. Utility of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease (IBD): what cut-offs should we apply? *Frontline Gastroenterol.* 2015;6(1):14-9. PMID: 25580205; PMCID: PMC4283700.
36. Heilmann RM, Jergens AE, Ackermann MR, Barr JW, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum calprotectin concentrations in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res.* 2012;73(12):1900-7. PMID: 23176415.
37. Nagata N, Ohta H, Yokoyama N, Teoh YB, Nisa K, Sasaki N, et al. Clinical characteristics of dogs with food-responsive protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2020;34(2):659-68. PMID: 32060974; PMCID: PMC7096654.
38. Gaschen L, Kircher P, Stüssi A, Allenspach K, Gaschen F, Doherr M, et al. Comparison of ultrasonographic findings with clinical activity index (CIBDAI) and diagnosis in dogs with chronic enteropathies. *Vet Radiol Ultrasound.* 2008;49(1):56-64. PMID: 18251296.
39. Sutherland-Smith J, Penninck DG, Keating JH, Webster CR. Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Vet Radiol Ultrasound.* 2007;48(1):51-7. PMID: 17236361.
40. Willard MD, Mansell J, Fosgate GT, Gualtieri M, Olivero D, Lecointre P, et al. Effect of sample quality on the sensitivity of endoscopic biopsy for detecting gastric and duodenal lesions in dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1084-9. PMID: 18638017.
41. Day MJ, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A, et al. Histopathological standards for the diagnosis of gastrointestinal inflammation in endoscopic biopsy samples from the dog and cat: a report from the World Small Animal Veterinary Association Gastrointestinal Standardization Group. *J Comp Pathol.* 2008;138 Suppl 1:S1-43. PMID: 18336828.
42. Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ, Jergens AE, Mansell J, et al. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med.* 2010;24(1):10-26. Erratum in: *J Vet Intern Med.* 2010;24(3):796. PMID: 20391635.
43. Goodwin LV, Goggs R, Chan DL, Allenspach K. Hypercoagulability in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2011;25(2):273-7. PMID: 21314726.
44. Whitehead J, Quimby J, Bayliss D. Seizures associated with hypocalcemia in a yorkshire terrier with protein-losing enteropathy. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(6):380-4. PMID: 26535456.
45. Mellanby RJ, Mellor PJ, Roulois A, Baines EA, Mee AP, Berry JL, et al. Hypocalcaemia associated with low serum vitamin D metabolite concentrations in two dogs with protein-losing enteropathies. *J Small Anim Pract.* 2005;46(7):345-51. PMID: 16035452.
46. Gow AG, Else R, Evans H, Berry JL, Herrtage ME, Mellanby RJ. Hypovitaminosis D in dogs with inflammatory bowel disease and hypoalbuminaemia. *J Small Anim Pract.* 2011;52(8):411-8. PMID: 21797872.
47. Desai AP, Guvenç BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(4):241-5. PMID: 19449286.
48. Okanishi H, Yoshioka R, Kagawa Y, Watari T. The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *J Vet Intern Med.* 2014;28(3):809-17. PMID: 24673630; PMCID: PMC4238835.
49. Allenspach K, Rizzo J, Jergens AE, Chang YM. Hypovitaminosis D is associated with negative outcome in dogs with protein losing enteropathy: a retrospective study of 43 cases. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):96. PMID: 28390394; PMCID: PMC5385077.
50. Kathrani A, Sánchez-Vizcaino F, Hall EJ. Association of chronic enteropathy activity index, blood urea concentration, and risk of death in dogs with protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):536-43. PMID: 30784115; PMCID: PMC6430906.