

Protein Kaybettiren Enteropatiler

Erdem AKBAL, Levent FİLİK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Serum protein seviyeleri protein sentezi, metabolizması ve protein kaybı arasındaki denge ile sabit tutulmaktadır. Normalde gastrointestinal sistemden enterositler, pankreatik ve bilier sekresyonlar yoluyla bir miktar protein kaybı olur. Başlıca protein kaybı, albumin atılması ile olmaktadır. 24 saatte gastrointestinal sitemden total vücut albumin havuzunun % 6-10 kadarı atılır. Albumin kaybı % 10-15 den daha fazla olduğunda, hepatik albumin sentezindeki artış ve ekstravasküler albuminin intavasküler alana ekstravazasyonu ile karşılaşmaya çalışılır. Fakat total albumin havuzunun % 60' ina kadar günlük albumin kaybının olduğu şiddetli protein kaybı ile giyen durumlarda ne hepatik albumin sentezi ne de deri, kaslar ve visseral organlardaki ekstravasküler albuminin ekstravazasyonu serum albumin seviyelerini sabit tutmak için yeterli olmaz ve başlıca hipoalbuminemiye bağlı olmak üzere klinik bulgular meydana gelir.

PATOGENEZ

Gastrointestinal sistemden protein kaybı başlıca 3 mekanizma ile gelişmektedir. 1. Ülserasyonlar ve mukozal erozyonlar nedeniyle mukozal yüzey hasarlanması sonrası gelişen protein kaybı. 2. Lenfatik obstruksiyon nedeniyle oluşan protein kaybı. 3. Mukozal yüzeyde ülserasyonlar ve erozyonlar olmadan mukozal yüzey permabilite artışı nedeniyle oluşmaktadır. Bu durumlar neden olan patolojik durumlar tablo 1' de verilmiştir.

KLİNİK-LABORATUAR

PKE heterojen bir grup hastalık nedeniyleoluştuğu için bu duruma neden olabilecek hastalıklar düşünülerek yapılan

detaylı bir hikaye ve iyi bir fizik muayene çoğunlukla yönendirici olmaktadır. Çoğu hastada ortak klinik özellik albumin kaybının neden olduğu onkotik basınçta azalması nedeniyle gelişen periferal ödem, nadiren de anazarka tarzında ödemdir. Bazı hastalar da immunglobulin ve lenfositlerdeki azalma nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlarla başvurabilirler. Hastanın hikayesinde ve fizik muayenede albumin sentezinin azalmasına ve kaybına neden olan kronik karaciğer hastalıkları, nefrolojik hastalıklar ve malnutrisyon bulguları dikkatlice aranmalıdır. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon fonksiyon testleri, serum protein elektroforezi, tam kan ve 24 saatlik protein ölçümü, dışkıda kalitatif yağ tayini ile protein kaybının diğer nedenleri dışlanmalıdır.

İnflamatuar barsak hastalıkları ve enfeksiyon gastroenteritle-re bağlı protein kaybı gelişmişse kanlı ishal bazı vakalarda ilk başvuru bulgusu olabilir. Bu durumda gaitanın paraziter incelemesi özofagogastroduodenoskopisi, kolinoskopi ve ince barsak tetkikleri yardımcı olabilir. Özellikle sistemik lupus eritamatозis (SLE) ve romatoid artrit düşündürilen hastalarda antinükleer antikor, romatoid faktör ve C3 seviyeleri çalışmalıdır. Neoplazi ve lenfatik obstruksiyonu değerlendirmek için abdomen tomografi ile tarama yapılabilir. Konjestif kalp yetmezliği, konstruktif perikardit, konnektif doku hastalığı, perikardit, amiloidoz ve diğer sekonder nedenlere bağlı gelişmişse bu hastalıklara ait semptomlar ve bulgular görülür.

TANI

Protein kaybının gastrointestinal sistemden atılması göstermek için alfa-1 antitripsin klerensi altın standarttır. Alfa-1 antitrip-

Tablo 1. Protein kaybettiren enteropati nedenleri**Mukozal yüzey hasarlanması**

- İnflamatuar barsak hastalığı
- GI maligniteler; lenfoma, gastrik kanser
- Eroziv gastrit multipl ülserasyonlar
- Psodomembranöz kolit
- Nongranulomatoz jejunoileit
- Graft versus host hastalığı
- Nörofibromatozis
- Karsinoid sendrom
- CMV infeksiyonu

Lenfatik obstruksiyon

- Primer intestinal lenfektazi
- Sekonder lenfenjektazi
 - Konstruktif perikardit
 - Konjestif kalp yetmezliği
- Mezenteri k lenfatik tutulum
- Lenfoma
- Tüberküloz
- Retroperitoneal fibrozis
- Intestinal endometriyozis

Mukozal kapiller permabilite artışı

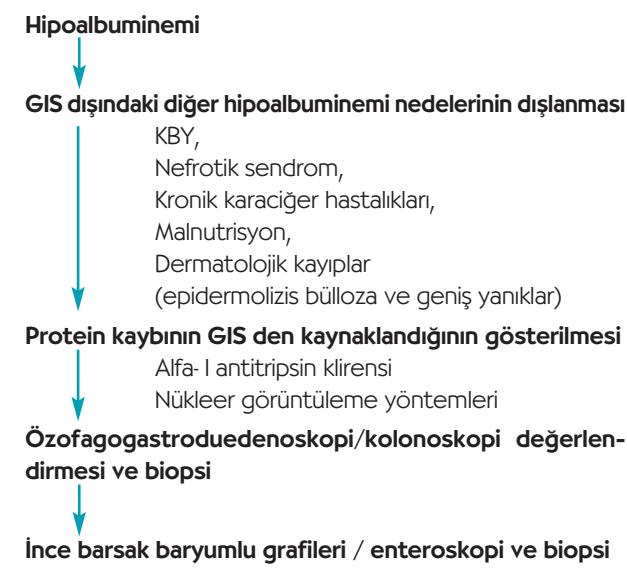
- Çölyak hastalığı
- Menetrier hastalığı
- Amiloidoz
- Tropikal sprue
- Infeksiyonlar
- Bakteriyel aşırı çoğalma
- Whipple hastalığı
- Romatolojik hastalıklar; SLE, RA
- Kollojenöz gastroenterit
- Mikroskopik kolitis
- Eozinofilik gastroenterit
- Alerjik gastroenterit

sin, karaciğerde sentezlenen proteaz inhibitörüdür ve normalde serum konsantrasyonu 2-5g/l dir. Sindirim sisteminde parçalanmaması ve absorbe olmaması nedeniyle intestinal protein kaybını saptamada güvenilir endojen bir marker olarak kullanılabilir. Alfa-1 antitripsin klerensi = [(fekal Alfa-1 antitripsin konsantrasyonu) x (dişki volumü/24 h)]/(Alfa-1 antitripsin serum konsantrasyonu) formülü ile hesaplanır. Klerensin 13 ml/24 saatten fazla olması anormaldir. Dişkide alfa-1 antitripsin düzeylerinin 320 mg/L üzerinde olması da protein kay-

binin GIS' den kaynaklandığını destekler (1). Alfa-1 antitripsin klerensi, protein kaybının gastrointestinal sistemden kaybını saptamak için tanıda ilk basamağı oluşturmasına rağmen ülkemizde alfa-1 antitripsin seviyelerinin dışkıda çalışılaması nedeniyle klerens hesaplanamamaktadır. Sensivite ve spesifitesi alfa-1 antitripsin klerensine göre düşük olmakla birlikte çeşitli nükleer görüntüleme yöntemleri ile de gastrointestinal sistemden protein kaybı saptanabilir. 99m Tc dextran, 99m Tc human immunoglobulin, 111 Iyod albumin, indium 111 chloride, transferrin, technetium 99m diethylenetriaminepentaacetic acid human serum albumin, iodine 125 polyvinylpyrrolidone, chromium 51-labeled albumin kullanılabilir. PKE' lerde tanı algoritmi tablo 2' de verilmiştir.

Ülserasyonlar ve mukozal erozyonlar nedeniyle mukozal yüzey hasarlanması sonrası gelişen protein kayipları

Bu grup hastalıklar içerisinde en sık Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içeren inflamatuar barsak hastalıkları görülür. Da-ha çok Crohn hastalığında görülmektedir. Crohn hastalığının nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biri olabilir. Crohn hastalığının seyri sırasında görülebileceği gibi, hastalar hipoalbuminemiye ait semptomlarla da başvurabilirler. Patogenezde mukozal ülserasyonlar, lenfatiklerde dilatasyon ve lenfatik basıncın artması sorumlu tutulmaktadır (2, 3). Nadiren diffüz kolonik inflamatuar polipozise neden olarak protein kaybı gelişilebilir. Protein kaybı nedeniyle cerrahi gerektirecek kadar şiddetli vakalar bildirilmiştir. Lezyonların lokalizasy-

Tablo 2. Protein kaybettiren enteropatilerde algoritm

yonu protein kaybını etkilemektedir. Yalnızca kolon tutulumu olan ile yalnızca ince barsak tutulumu olanlar arasında fark olmamasına rağmen ileokolonik tutulumu olan vakalarda protein kaybı daha fazla olmaktadır. İmmünsupresif tedavi veya cerrahi sonrası hipoalbuminemi ve alfa-1 antitripsin klirensinde düzelleme olmaktadır (4, 5). Protein kaybı ülseratif kolitte ise çok daha nadir olarak görülmektedir. Daha çok multipl büyük inflamatuar polip görülen vakalarda protein kaybı bildirilmiştir (6, 7).

Antibiyotik kullanımı sonrası gelişen psödomembranöz enterokolitte nadiren PKE'ye neden olabilirler. Protein kaybı hastalığın şiddetini ile orantılı olmakla birlikte diyare olmadan da protein kaybı olabilir. Antibiyotik kullanımı çok yaygın olduğu için PKE vakalarında mutlaka hikayede antibiyotik kullanımı sorgulanmalı ve PKE'li tüm hastalarda clostridium difficile enfeksiyonu düşünülmelidir. Şüphelenilen vakalarda dışkı kültüründe toksin A, toksin B saptanması ile tanı konulur. Tedavide vankomisin ve metrodinazol kullanılır (8).

Nörofibromatozis, karsinoid sendrom, gastrik adenokarsinoma, prostat karsinomunun gastointestinal metastazı ve lenfomalar PKE' nin nadir nedenlerindendir (9, 10). Özellikle lenfomalarda gastrointestinal mukoza lezyon olmadan da lenfatik obstruksiyon nedeniyle protein kaybı olabilmektedir. Bunlarda ortak özellik kemoterapi ile primer hastalığın kontrol altına alınmasından sonra protein kaybının gerilememesidir.

Pemfigus vulgaris, epidermolizis vulgaris, kaposi sarkomu gibi dermatolojik hastalıklarda, gastrointestinal sistemde multipl ülserasyonlara neden olarak PKE ile başvurabilirler (11-13). Kemik iliği transplantasyonu sonrası özellikle graft versus host gelişenlerde alfa-1 antitripsin klerensinin arttığını gösteren, PKE'li birkaç vaka bildirilmiştir (14, 15). CMV ve protein kaybı ile ilgili vakaların hemen hemen tamamı çocuk vakalarda bildirilmiştir. 8 çocuk vakada CMV'nin neden olduğu PKE bildirilmiştir (16, 17).

Lenfatik obstruksiyon nedeniyle gelişen protein kayipları

Bu grup hastalıklar içerisinde özellikle çocuk ve genç erişkin vakalarda primer intestinal lenfanjektazi, erişkin vakalarda ise daha çok sekonder nedenler düşünülmelidir. Primer intestinal lenfanjektazi, çocuklarda ödem ve asite yol açan önemli bir PKE nedenidir. Primer olarak lenfatiklerin konjenital obstrüksiyon defektine bağlı olarak gelişen lenfatik sıvı

kayıbı olmaktadır. Primer intestinal lenfanjektazide, konjenital olarak hipoplazik olan viseral lenfatikler nedeniyle, lenf akımı zorlaşır, intestinal lenfatik basınç artar. Bu nedenle ince barsak ve mezenter lenf damarları dilate olur. Dilate lenf damarları rüptüre olarak lenf sıvısı ve lenfositlerin barsak lumenine ve/veya periton boşluğuna geçmesine neden olur. Gastrointestinal kanala lenfatik sıvı kaçığı sonucu kanda albüm, immunglobulin ve diğer proteinler azalır, hipoproteinemi, ödem ve lenfositopeni gelişir. İntermittan diyare, steatore ve steatorenin yaygın olduğu durumlarda hipokalsemi gelişebilir. Protein kaybına bağlı olarak oluşan sekonder immun yetmezlik sonucu fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilir. Endoskopik olarak, mukozada serpilmiş gibi gözüken beyaz lekelerin, beyaz villusların ve şilöz sıvının varlığı kardinal bulgulardır. Beyaz nodüllerin büyülüklüğü 1 mm'den 8 mm'ye kadar değişebilir. Mukozada diffüz bir şekilde bembeyaz olabileceği gibi plak tarzında "ksantomatöz" alanlar da içerebilir. Submukozal elevasyonların tümör izlenimi verdiği olgular da tanımlanmıştır. Endoskopik olarak kuşkulu görülen, duodenum ve jejunum mukozasından alınan biopsilerde, mukozada dilate lenfatiklerin görülmesi tanı konulur. Ancak lezyon yama tarzında tutulum gösterebilmesi nedeniyle şüphenilen vakalarda endoskopik biyopsi tekrarlanabilir. Bununla birlikte, lenfatik damarlar tam kat mukozaya örneklerinde çoğu zaman herhangi bir ek incelemeye ihtiyaç duyulmadan tanımlanmaktadır. Biyopsilerde sayıca artmış ve genişlemiş lenfatikler izlenir. Genişlemiş lenfatikler, sadece lamina propria lokalize olabileceği gibi, submukozada, seroza ve mezenteri içine alacak şekilde jeneralize de olabilir. Patolojik inceleme bu iki lezyonun ayrimında önemli rol oynar (18).

Intestinal lenfanjektazi hastaları diyet manipülasyonlarına genelde iyi yanıt verir. Tedavinin ana unsuru yağdan fakir, proteinden zengin ve orta zincirli triglycerid ihtiyac eden diyet oluşturur. Diyetin yetersiz kaldığı primer vakalarda kısa veya uzun etkili "octreotide" kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Şeçilmiş lokalize lenfenjektazili olgularda diğer tedavi seçeneklerine cevap alınamıyor ise cerrahi tedavi denenebilir. Hastalar serum albumin ve alfa-1 antitripsin klerens düzeyleri ile takip edilirler (19).

Özellikle erişkin hastalarda, intestinal lenfanjektazilerin tanısında morfolojik bulgular yanı sıra klinik ve görüntüleme yöntemleri ile sekonder nedenlerin dışlanması esastır. Se-

konder intestinal lenfanjektazi nedenleri arasında konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, triküspit yetmezliği ve stenozu, Fontan operasyonu sonrası, vena kava süperior obstruksiyonu gibi kardiyovasküler hastalıklarda santral venöz basıncındaki artış barsak duvarındaki lenfatilerde konjesyon'a neden olarak epitelden protein içerikli lenfatik sıvının sızmasına neden olur (20-23). Diğer sekonder intestinal lenfenjektazi nedenleri arasında ise kemoterapötikler, infeksiyöz ve toksik ajanlar, portal hypertansiyon, pankreatit, tümöral infiltrasyon, sarkoidoz, Gardner sendromu ve Behçet hastalığı sayılabilir.

Son zamanlarda aktif tüberküloz vakalarındaki artış olması nedeni ile tüberküloza bağlı PKE ülkemiz şartlarında etyolojide düşünülmelidir. Çocuklardaki lenfatik hastalığa benzer şekilde intestinal lenfatiklerde fibrozise ve kalsifikasyona neden olarak lenfatik blokaj yaparak protein kaybına neden olabilir (24, 25). Tüberküloz tedavisi ile protein kaybı gerilemektedir (26). Kontraktif perikarite ve buna bağlı sekonder intestinal lenfenjektaziye neden olarak da PKE' ye neden olabilir (27).

Nadien retroperitoneal fibrozis ve endometriyozis vakalarında ince barsak lenfatik obstruksiyona neden olarak PKE ile başıvarabilirler (28).

Mukozal kapiller permabilite artışı ile oluşan protein kayipları

Çölyak hastalığında hücre hasarı, mukozal erozyonlar sonrası meydana gelen permabilite artışı ya da lenfatik obstruksiyon sonrası protein kaybı meydana gelebilir. Yeni tanı çölyak hastalarının % 95' inde alfa-1 antitripsin kleresinde artış saptanmaktadır. Glutensiz diyetle çölyak hastalığı kontrol altına alınan vakalarda alfa-1 antitripsin klerensinde belirgin düzelleme olmaktadır (29).

Menetrier, etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte CMV, HSV, Mikoplazma, Helicobakter pylori' nin suçlandığı, gastrik pililerde dev hipertrofi ile karakterize kronik gastritlerin bir şeklidir. Özellikle çocuk vakalarda protein kaybının nedeni olabilir. Kalınlaşmış mukozadan barsağa hipoproteinemi ile sonuçlanan aşırı protein kaybı olur. Tedavide yüksek proteinli diyet, albumin infüzyonu, H-2 reseptör antagonistleri kullanılabilir. Şiddetli protein kaybı olan vakalarda cerrahi düşünnülebilir. *H.pylori* eradikasyon tedavisinin protein kaybını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (30).

Amiloidoza bağlı PKE, primer amiloidozdan daha çok romatoid artrit ve nadiren ankirozan spondilitli vakalarda sekonder amilodozoza bağlı olarak gelişir. Amiloid depositleri arteriolerin lamina propiyasında birikerek daralmalara, rüptüre ve ülserasyonlara neden olmaktadır. İnflame mukozadaki ülserasyonlar kapilliler permabilitede artışa neden olarak protein kaybına neden olmaktadır. Immunsupresif tedavi ve "octreotide" tedavisi ile protein kaybında belirgin düzelleme olmuştur (31-34).

SLE' de ise PKE çok sık görülen bir durum değildir. Daha çok SLE' nin seyri sırasında gelişmekte ise de nadiren protein kaybeden enteropati ile başvuran SLE vakaları da vardır. Patogenezde mukozal ülserasyonlar ile birlikte veya olmadan gelişen mukozal hasar, mukozal permabilite artışı veya lenfatik obstruksiyon sorumu tutulmaktadır. (35). Genellikle diğer organlardaki hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak protein kaybı artmaktadır (36). Hastaların büyük kısmında immunsupresif ve kortikostreoid tedavi sonrası protein kaybeden enteropatide düzelleme saptandığı görülmüştür (37, 38).

Bakteriyel aşırı çoğalmada, proksimal ince barsak segmentlerinde aşırı bakteriyel çoğalma sonucu protein kaybı ile beraber kronik diyare, steatore, kilo kaybı ve makrositik anemi bulguları vardır (39). Barsak lümeninde oluşan mukozal hasara, villusların uzunluklarında azalmaya ve lamina propiada ki infiltrasyona neden olarak protein kaybı gelişir (40). Çoklu vakada antibiyotik tedavisi sonrası komple veya kısmi düzelleme olmaktadır (41).

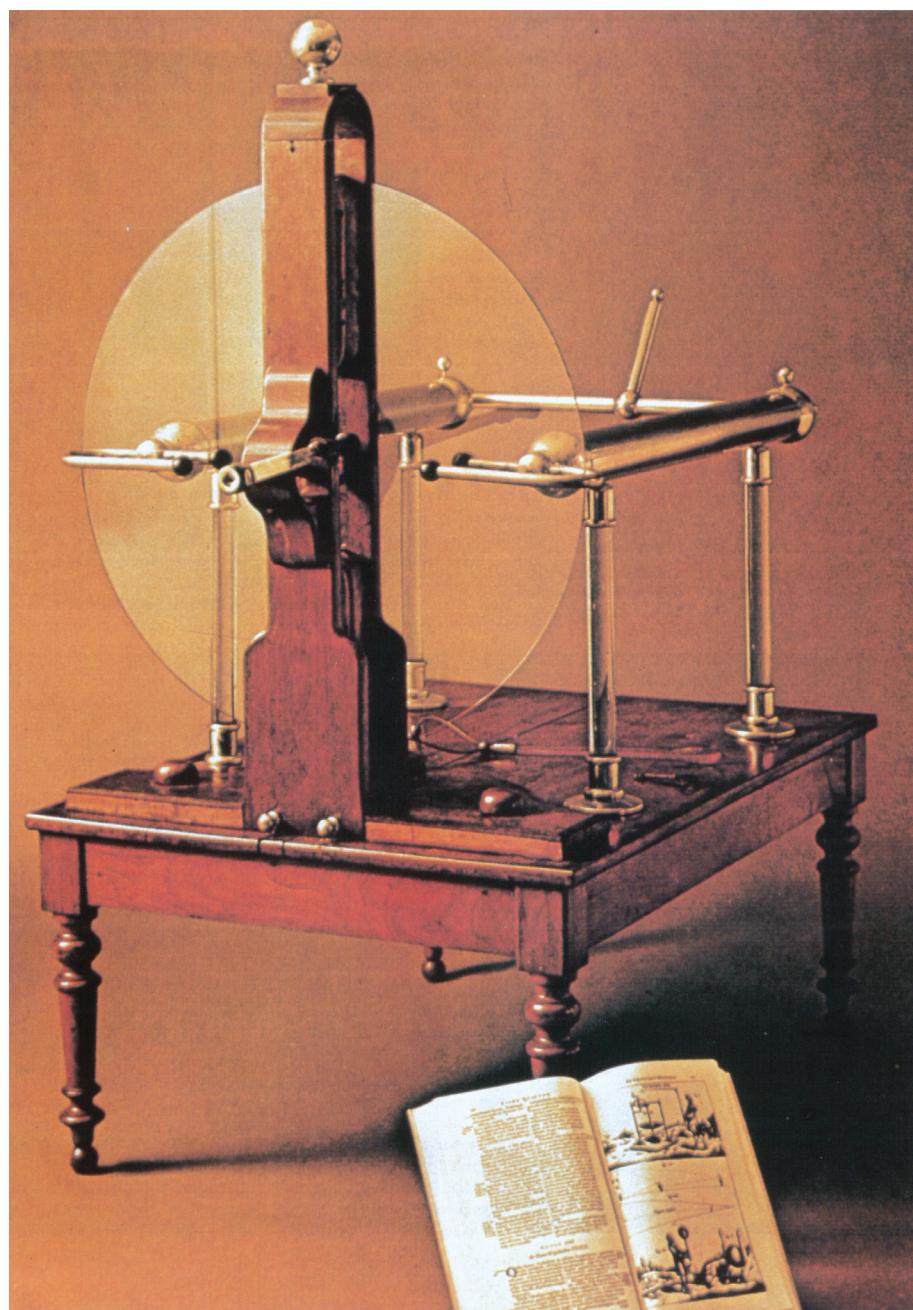
Kollajenöz kolit, sulu diyare ve kolon epitelinde anormal kollojen depolanması karakterize bir durumdur. Kollagenöz kolitli sadece 2 vakada PKE bildirilmiştir. Protein kaybının patogenezi tam olarak açıklanamamakta birlikte steroid tedavisi ile protein kaybının azalması yüzeyel epiteldeki permabilite artışıının patogenezde etkili olduğunu düşündürmektedir (42).

Eozinofilik gastroenterit, gastrointestinal sisteme eozinofil infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamatuar bir bozukluktur. Mukozal, muskuler ve serozal eozinofil infiltrasyonu olur. Patolojide alerjik mekanizmalar ve CMV gibi viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Endoskopik olarak tüm gastrointestinal sistemde görülebilen ödem, eritem, erozyonlar ve noduler lezyonlar görülebilir. Protein kaybının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte mukozal permabilite artışı sorumlu tutulmaktadır. Kortikosteroid tedavi ile protein kaybı belirgin gelirler (43).

KAYNAKLAR

1. Bindl L, Buderus S, Bindl C, Lentze MJ. Protein-losing enteropathy: report of four cases and review of etiology, diagnostic work-up and treatment. *Klin Padiatr.* 2005;217:201-10.
2. Baert D, Wulfrank D, Burvenich P, Lagae J. Lymph loss in the bowel and severe nutritional disturbances in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29: 277-9.
3. Ferrante M, Pennincx F, De Hertogh G, et al. Protein-losing enteropathy in Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006; 69:384-389.
4. Schwery S, Meyenberger C, Ammann R, Wirth HP. Initial personal experiences with alpha-1-antitrypsin determination in feces. *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125:1783-7.
5. Karbach U, Ewe K, Bodenstein H. Alpha 1-antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1983; 24:718-23.
6. Boerr LA, Sambuelli AM, Sugai E, et al. Faecal alpha 1-antitrypsin concentration in the diagnosis and management of patients with pouchitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995;7:129-33.
7. Bryan RL, Newman J, Alexander-Williams J. Giant inflammatory polypsis in ulcerative colitis presenting with protein losing enteropathy. *J Clin Pathol.* 1990;43:346-7.
8. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection. *Lancet.* 1989;1:1353-5.
9. Sato Y, Ohwada S, Oyama T, et al. Ampullary carcinoma associated with protein-losing gastropathy due to diffuse varioliform gastritis. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:1143-6.
10. Nakatani N. Quantitative study of serum protein loss into the alimentary tract in patients with gastric cancer. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 1994;91:1391-8.
11. Ishige T, Kaneko H, Suzuki T, et al. Pemphigus vulgaris as a possible cause of protein-losing gastroenteropathy: a case report. *J Paediatr Child Health.* 2008;44:143-5.
12. Stephen TC, Bendon RW. One-month-old infant with multiple ulcers of stomach, small bowel, large bowel, and protein-losing enteropathy: case report. *Pediatr Dev Pathol.* 2001;4:100-3.
13. Bouhnik Y, Chaussade S, Robin P, et al. Protein-losing enteropathy syndrome caused by a localization of Kaposi's sarcoma in AIDS. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989;13:838-40.
14. Pinho Vaz C, Ibrahim A, Avila Garavito A, et al. Protein-losing gastropathy associated with cytomegalovirus: a rare and late complication of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17:887-9.
15. Weisdorf SA, Salati IM, Longsdorf JA, Ramsay NK, Sharp HL. Graft-versus-host disease of the intestine: a protein losing enteropathy characterized by fecal alpha 1-antitrypsin. *Gastroenterology.* 1983;85:1076-81.
16. Hoshina T, Kusuvara K, Saito M, et al. Cytomegalovirus-associated protein-losing enteropathy resulting from lymphangiectasia in an immunocompetent child. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62:236-8.
17. Megged O, Schlesinger Y. Cytomegalovirus-associated protein-losing gastropathy in childhood. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1217-20.
18. Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:5.
19. Filik L, Oguz P, Koksal A, Koklu S, Sahin B. A case with intestinal lymphangiectasia successfully treated with slow-release octreotide. *Dig Liver Dis.* 2004;36:687-90.
20. Menon S, Hagler D, Cetta F, Gloviczki P, Driscoll D. Role of caval venous manipulation in treatment of protein-losing enteropathy. *Cardiol Young.* 2008;18:275-81.
21. Rychik J, Spray TL. Strategies to treat protein-losing enteropathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:3-11.
22. Nikolaidis N, Tziomalos K, Giouleme O, et al. Protein-losing enteropathy as the principal manifestation of constrictive pericarditis. *J Gen Intern Med.* 2005;20:C5-7.
23. Chew CK, Jarzylo SV, Valberg LS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis with protein-losing enteropathy and duodenal obstruction successfully treated with corticosteroids. *Can Med Assoc J.* 1966;95:1183-88.
24. Servelle M, Turiaf J, Albeaux-Fernet M, et al. Sclerosis of the intestinal lymphatic vessels. *Sem Hop.* 1975;51:799-806.
25. Frexinos J, Rumeau JL, Fortas L, Douchez J, Ribet A. Diagnostic and therapeutic problems posed by 2 cases of exudative enteropathy. *Sem Hop.* 1975;51:177-84.
26. Fung WP, Tan KK, Yu SF, Sho KM. Malabsorption and subtotal villous atrophy secondary to pulmonary and intestinal tuberculosis. *Gut.* 1970;11:212-6.
27. Krainik F, Gobert JG, Gavillon C, Jamet P, Sicard D. Major intestinal loss of proteins associated with tuberculous constrictive pericarditis. Initial failure of alpha 1-antitrypsin clearance caused by a zone phenomenon. *Presse Med.* 1984;13:1219.
28. Mussa FF, Younes Z, Tihan T, Lacy BE. Anasarca and small bowel obstruction secondary to endometriosis. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32: 167-71.
29. Bai JC, Sambuelli A, Niveloni S, et al. Alpha 1-antitrypsin clearance as an aid in the management of patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:986-91.
30. Meuwissen SG, Ridwan BU, Hasper HJ, Innemee G. Hypertrophic protein-losing gastropathy. A retrospective analysis of 40 cases in The Netherlands. The Dutch Ménétrier Study Group. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;194:1-7.
31. Kawaguchi M, Koizumi F, Shimao M, Hirose S. Protein-losing enteropathy due to secondary amyloidosis of the gastrointestinal tract. *Acta Pathol Jpn.* 1993;43:333-9.
32. Akgün A, Tani Acar E, Taner MS, Ozcan Z, Ok E. Scintigraphic diagnosis of protein-losing enteropathy secondary to amyloidosis. *Turk J Gastroenterol.* 2005;16:41-3.
33. Fushimi T, Takahashi Y, Kashima Y, et al. Severe protein losing enteropathy with intractable diarrhea due to systemic AA amyloidosis, successfully treated with corticosteroid and octreotide. *Amyloid.* 2005;12:48-53.
34. Jeong YS, Jun JB, Kim TH, et al. Successful treatment of protein-losing enteropathy due to AA amyloidosis with somatostatin analogue and high dose steroid in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:619-21.
35. Mok CC, Ying KY, Mak A, To CH, Szeto ML. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology (Oxford).* 2006 ;45:425-9.
36. Kim YG, Lee CK, Byeon JS, et al. Serum cholesterol in idiopathic and lupus-related protein-losing enteropathy. *Lupus.* 2008;17:575-9.
37. Zheng WJ, Tian XP, Li L, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:313-6.

38. Türkçapar N, Ozyuncu N, Cinar K, et al. A case of systemic lupus erythematosus presenting with protein-losing enteropathy.. *Turk J Gastroenterol.* 2006;17:226-30.
39. Singh VV, Toskes PP. Small Bowel Bacterial Overgrowth: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2004;7:19-28.
40. Su J, Smith MB, Reznikoff R, Morrow D. Small intestine bacterial overgrowth presenting as protein-losing enteropathy. *Dig Dis Sci.* 1998;43:679-81.
41. King CE, Toskes PP. Protein-losing enteropathy in the human and experimental rat blind-loop syndrome. *Gastroenterology.* 1981;80:504-9.
42. Sano S, Yamagami K, Tanaka A, et al. A unique case of collagenous colitis presenting as protein-losing enteropathy successfully treated with prednisolone. *World J Gastroenterol.* 2008;14:6083-6.
43. Siewert E, Lammert F, Koppitz P, Schmidt T, Matern S. Eosinophilic gastroenteritis with severe protein-losing enteropathy: successful treatment with budesonide. *Dig Liver Dis.* 2006;38:55-9.



Onsekizinci Yüzyıl

Bir defibrillatörü güçlendirmek için (başka önerilerin yanı sıra) kullanılan bu 'Ramsden' tipi, levhadan elektrostatik jeneratör (1790), Luigi Galvani'nin elektrik ve kasları ilgilendiren deneylerinden çıkan aletlerden biriydi. *Museum of Electricity in Life at Medtronic, Minneapolis*