

Köpeklerde Eozinofilik Gastroenteritis: 14 Köpeğin Retrospektif Analizi ve Endoskopik Biyopsilerde İki Diagnostik Yöntemin Karşılaştırılması

İdil BASTAN^{1*}

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, TURKEY

*Corresponding author e-mail: idilbastan@yahoo.com

ÖZ

Köpeklerde eozinofilik gastroenterit'in (EGE) klinik ve laboratuvar bulguları hastalık için spesifik değildir. Gastrointestinal kanalda histolojik olarak eozinofillerin belirlenmesi ise zordur. Bu retrospektif çalışmanın amacı EGE'nin klinik ve bazı laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve dokularda eozinofillerin belirlenmesinde kullanılan iki tekniği karşılaştırmaktır. Bu amaçla EGE'li 14 köpeğin medikal raporları ve biyopsi sonuçları tekrar değerlendirildi. Eozinofil peroksidaz monoklonal antikor (Epx mAb) ile immunohistokimyasal (IHC) ve hematoksilen eozin (H&E) ile boyanan EGE'li köpeklerin mide ve duodenal kesitlerinde eozinofiller sayıldı. Bütün köpeklerde en yaygın gastrointestinal semptomlar kusma ishal, kilo kaybı iken en yaygın laboratuvar bulgusu hipoalbuminemi ve eozinofili idi. EPX ile saptanan eozinofillerin sayısı H&E ile saptananlara oranla istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p \leq 0.05$). Bu çalışma EGE'li köpeklerde kusma ishal, kilo kaybı, hipoalbuminemi ve eozinofili görülmesine rağmen doğru tanının histopatolojik yöntemle konulması gerektiğini, Epx mAb ile eozinofillerin saptanmasında H&E boyama yöntemine göre daha güvenilir olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Köpek, Eozinofil peroksidaz, Eozinofilik gastroenterit, Hipoalbuminemi, Eozinofili.

Canine Eosinophilic Gastroenteritis: Retrospective Analysis of Diagnosis in 14 Dogs and Comparison of Two Different Diagnostic Methods in Endoscopic Biopsies

ABSTRACT

Clinical manifestations and laboratory findings of eosinophilic gastroenteritis (EGE) in dogs are nonspecific. Identification of eosinophils in the GI tract of dogs with EGE, by histological evaluation is challenging. The aim of this study was to evaluate the clinic and laboratory findings and compare two different methods used to detect eosinophils in order to diagnose the disease. Medical records and biopsies from 14 dogs with EGE were retrospectively reviewed. Sections were immunolabeled with monoclonal antibodies (mAbs) against the eosinophil granule protein eosinophil peroxidase (Epx) and stained by H&E. The number of eosinophils were manually quantified. The most common observed gastrointestinal symptoms were vomiting, diarrhea and weight lost. The most common laboratory findings were hypoalbuminemia and hypereosinophilia. The number of eosinophils detected in Epx mAb-labeled stomach and duodenal sections was significantly higher compared with that in H&E-stained sections ($p \leq 0.05$). The result of this study suggests that clinical findings may not be enough for the diagnosis of eosinophilic gastroenteritis in dogs. The diagnosis of canine EGE requires histopathological evaluation of GI biopsy. Immunohistochemical detection of Epx provides a more precise method to detect GI tract eosinophils compared to H&E staining and could be used as an alternative and reliable diagnostic tool for EGE.

Keywords: Dog, Eosinophil peroxidase, Eosinophilic gastroenteritis, Hypoalbuminemia, Eosinophilia.

To cite this article: Bastan İ. Köpeklerde Eozinofilik Gastroenteritis: 14 Köpeğin Retrospektif Analizi ve Endoskopik Biyopsilerde İki Diagnostik Yöntemin Karşılaştırılması. *Kocatepe Vet J.* (2018) 11(3):316-321.

GİRİŞ

Eozinofilik gastroenterit ender olarak görülen ve gastrointestinal (GI) mukozada eozinofil infiltrasyonu ile karakterize bir hastalıktır (Samiullah ve ark. 2016, Collins ve ark. 2018). Eozinofilik infiltrasyon en çok mide ve ince bağırsağın proksimal kısmında gelişmesine rağmen gastrointestinal kanalın özofagustan rektuma kadar olan her bölümünde de görülebilir (German ve ark., 1999). Köpeklerde EGE insanlardan farklı olarak idiyopatik inflamatory bowel disease (IBD) in bir formu olduğu kabul edilmektedir (German ve ark. 2001, Haas ve ark. 2015).

Eozinofilik gastroenterit etiyopatogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen gelişiminde hipersensivite reaksiyonunun rol oynadığı düşünülmektedir (Ingle ve ark. 2011, Guilford 1996, Mehta ve Furuta 2015). İnsanlarda yapılan çalışmalarda EGE'li hastaların %50'sinde aynı zamanda astım, rinit, egzama ve ilaç alerjisi olduğu görülmüştür. Fakat köpeklerde bu konuda bir çalışma yapılmamıştır (Cerquetella ve ark. 2010). Eozinofillerin periferel dolaşımdan ilk göç alanları özofagusun dışındaki diğer GI organlardır ve normal fizyolojik koşullar altında eozinofiller mide ve intestinal mukozada bulunmaktadır (Rothenberg ve ark. 2001, Hogan 2009, Sattasathuchana ve Steiner 2014). Eozinofil, luminal patojenlere karşı konakçı savunmasında ve intestinal epithelial homeostasisin sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır. (Rothenberg ve ark. 2001, Powell ve ark. 2010, Hogan 2013). Major basic protein (MBP), eosinophilic cationic protein (ECP), eosinophil peroxidase (EPO), eosinophil protein X (EPX) gibi sitotoksik eozinofil proteinleri doku hasarı ve disfonksiyonuna neden olarak, gastrointestinal permabilitede artış ve inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir (Forbes ve ark. 2004, Carlson ve ark. 1999, Furuta ve ark. 2005, Hurell 2011, Horgan ve ark. 2013). İnsanlarda ve köpeklerde eozinofilin hastalıklarda ve normal durumlarda gastrointestinal sistemdeki rolü tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu nedenle eozinofilin gastrointestinal sistem hastalıklarındaki rolü araştırmacıların ilgi odağı olmuştur (Furuta ve ark. 2005).

Köpeklerde ve insanlarda bu hastalığın tanısı genellikle zordur. Tanıda gastrointestinal sistem hastalıklarında yaygın görülen semptomların varlığı (kusma, ishal, kilo kaybı, melena, hematoemez), periferel eosinofilin saptanması ve gastrointestinal organlardan alınan biyopsi örneklerinde eozinofil sayısındaki artış kriter alınır (Powell ve ark. 2010, Sattasathuchana and Steiner 2014). Özellikle endoskopik biyopsi örneklerinin histojik olarak değerlendirilmesi hastalığın tanısında çok önemlidir

(Day ve ark. 2008, Washabau ve ark. 2010, Mehta ve Furuta 2015). Fakat patologlar arasındaki yorum farkı, alınan doku örneği sayısının az olması, boyama sırasında meydana gelen hatalar hastalığın tanısının doğrulanmasını zorlaştırmaktadır (Day 2008, Washabau ve ark. 2010). Ayrıca, eozinofilik infiltrasyonun belirlenmesinde, rutin olarak kullanılan hematoksilen eosin boyama yöntemi yetersiz kalmaktadır, bununla birlikte bu boyama yöntemi hastalığın patogeneziinde çok önemli bir rol oynayan degranüle eozinofilleri belirleyememektedir (Bastan ve ark. 2017).

Bu çalışmada EGE'li köpeklerde hastalığın klinik, histopatolojik ve bazı laboratuvar bulgularına dikkat çekmek ve eozinofillerin belirlenmesinde EPX mAb kullanarak alternatif yeni bir tanı yöntemi geliştirilmek amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Bu retrospektif çalışmada 2012-2017 yılları arasında Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesine kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı ve melena şikayetleri ile getirilen, mide ve duodenumdan alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik muayenesi sonucunda eozinofilik gastroenterit tanısı konulmuş, yapılan klinik ve laboratuvar muayenelerinde paraziter, bakteriyel ve neoplazik hastalığı bulunmayan 14 köpek ile gastrik ve duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesinde herhangi bir abnormalite saptanmayan 10 köpek kullanıldı. Her bir hastanın histopatolojik, demografik, klinik, tam kan ve serum biyokimyasal (üre, kreatinin, total protein, albümin, globulin, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, glukoz, sodyum, potasyum, kalsiyum, kolesterol, bilirubin, bazal kortizol, trypsin like immunoreactivity, folat, B12, canine pancreas-specific lipase) parametreleri değerlendirildi.

Histopatolojik ve immunohistokimyasal boyama

Biyopsi örneklerinden eozinofil sayılarını belirlemek için formalin ile fikse edilmiş parafin bloklardan 4-µm kalınlığında 3 seri kesit alındı. Birinci kesitler hematoksilen eozin, ikinci kesitler Bastan ve ark., (2017) tarafından tanımlanan immunohistokimyasal yöntemine göre EPX mAb ile boyandı (Mayo Clinic, Scottsdale, AZ). Negatif kontrol için üçüncü kesitlerin boyanmasında normal mouse IgG (negatif kontrol, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) kullanıldı. EPX ve H&E ile boyanan her bir slayttan 5 en büyük biyopsi dokusu seçildi ve her bir doku kesintisiz olarak 40'lık büyütmede Olympus BX53 mikroskop kullanılarak sayıldı. Tüm biyopsi örnekleri histopatolojik olarak

WSAVA kriterleri (Washabau ve ark., 2010) kullanılarak morfolojik parametre (epitel hasarı, kriptlerde genişleme, lakteal dilatasyon ve mukozal fibrozis) ve inflamasyon kriterlerine (intraepitel lenfosit imitasyonu, lamina propriada lenfosit, eozinofil, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu) göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için R Statistical Software (version 3.4.3) kullanıldı. İki farklı boyama (H&E ve EPX) yöntemiyle elde edilen eozinofil sayıları paired Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı ve $p \leq 0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

BULGULAR

Eozinofilik gastroenterit tanısı konmuş ortalama yaşları 5.9 ± 2.4 yıl olan 14 köpeğin 6'sı dişi 8'i erkek idi. Bu köpeklerin 3'ü Labrador retriever, 3'ü melez, 2'si Rottweiler 1'i Alman çoban köpeği, 1'i Terrier ırkı idi. Klinik semptomlar olarak en yaygın

kusma, ishal ve kilo kaybı belirlendi (Tablo-1). Tam kan sayımı sonucunda 14 EGE'li köpeğin 8'inde hipotalbünemi ((%57.1), 6'sında (% 42.8) eozinofili, 3'ünde (% 24.1) anemi, 1'inde trombositosis (%7.1) saptandı (Tablo-2), diğer kan parametreleri normal sınırlardaydı. Histopatolojik inceleme sonucunda sağlıklı köpeklerin mide ve duodenumunda herhangi bir abnormal selüler infiltrasyona rastlanmamasına rağmen (Şekil-1) 14 köpeğin mide ve duodenumun lamina propriasında eosinofilik infiltrasyon saptandı (Şekil-1).

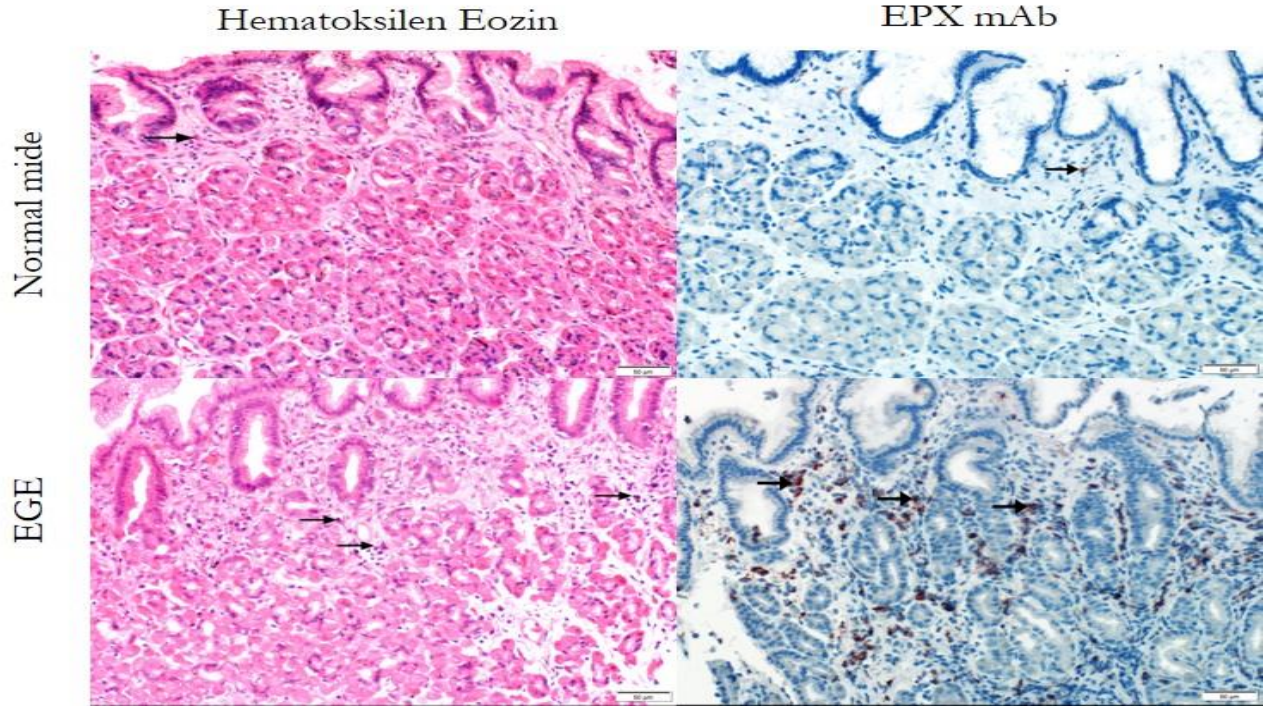
Midede ve duodenumda, EPX mAb ile belirlenen eozinofil sayısı sırasıyla $27,5 \pm 9.3$, 38.3 ± 9.3 iken her iki dokuda H&E tekniği ile belirlenen eozinofil sayısı sırasıyla $10,7 \pm 6,3$, $25,7 \pm 7,6$ idi. Her iki dokuda da EPX mAb ile belirlenen eozinofil sayısı, H&E tekniği ile belirlenen eosinophil sayısından yüksekti. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p \leq 0.05$).

Tablo 1. Eozinofilik gastroenteritisli 14 köpektaki klinik bulgular
Table 1. Clinical sings of 14 dogs with eosinophilic gastroenteritis

Klinik bulgular	Köpek sayısı (yüzdesi)
Kusma	10 (%71,4)
İshal	9 (%64,2)
Kilo kaybı	8 (%57,1)
Hematoemez	2 (%14,2)
Melena	2 (%14,2)

Tablo 2. Eozinofilik gastroenteritisli 14 köpektaki serum biyokimyasal ve hematolojik bulgular
Table 2. Biochemical and hematological findings for 14 dogs with EGE

Parametre	Hayvan sayısı (%)	Ortalama Değer	Referans değer
Albümin (g/l)	8 (%57,1)	$23,9 \pm 3,1$	32-38
Eozinofil ($10^9/l$)	6 (%42,8)	$2,4 \pm 0,4$	0.2-1.4
PCV (%)	3 (%24,1)	$29 \pm 0,7$	35-50
Trombosit ($10^9/l$)	1 (%7,1)	662	170-500



Şekil 1. Normal ve EGE' li köpeklerin midelerinde H&E ve Epx boyamaları. Eozinofillerin midenin lamina propriyasındaki dağılımı. Sol tarafta H&E boyama, sağ taraf Epx IHC boyama. H&E ve Epx ile boyanan mide dokularında intact eozinofiller (siyah oklar). Bar = 50 µm.

Figure 1. H&E staining and Epx labeling in stomach of dogs with normal and EGE. Distribution of eosinophils within LP of stomach of normal and EGE of dogs. H&E stained sections are on the left and Epx IHC sections on the right. İntact eosinophils in stomach tissues by stained with H&E and Epx (Black arrows). Scale Bar = 50 µm.

TARTIŞMA

Eozinofilik gastroenterit gastrointestinal kanalda eozinofil infiltrasyonu ile karakterize ender görülen bir hastalık olup, etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalıkta kusma, hematemesis, iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal ağrı ve melena gibi kronik GI hastalık bulguları görülür (Fonseca-Alves ve ark. 2012, Mehta ve Furuta 2015). Bu çalışmada da yukarıdaki araştırmacıların belirttiğine benzer klinik semptomların gözükmesi, hastalığın bu semptomlarla seyrettiğini doğrular nitelikteydi. Fakat EGE de gelişen semptomlar diğer gastrointestinal hastalıkların bulguları ile benzerlik gösterdiğinden hastalığın kesin tanısı için diğer diagnostik yöntemlere başvurulmalıdır (Sattasathuchana ve Steiner 2014).

Bu çalışma da Craven ve ark. (2004)'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak köpeklerin %51.4'ünde hipoalbünemi saptandı. Eozinofilik gastroenteritte; iştah kaybı, hemoroji, intestinal permabilitenin artışı, villus atrofi ve fibrozis nedeni ile intestinal yüzey kaybına bağlı malabsorbsiyon sonucu hipoalbünemi geliştiği düşünüldü. EGE olgularının tümünde periferal kanda eozinofili gözlenmezken olguların %20'sinde eozinofili görüldüğü bildirilmiştir (Talley 1990, Fonseca-Alves ve ark. 2012). Bu çalışmada köpeklerin %42'sinin periferal

kanında eozinofili saptandı. Bunun nedenin kan alma zamanlarındaki farklılıklar olabileceği düşünüldü. Çünkü köpeklerde eozinofiller 1 saat gibi çok kısa sürede periferal dolaşımında kalırlar ve çok hızlı bir şekilde başta GI sistem dokuları olmak üzere diğer dokulara göç ederler (Young ve Meadows 2010).

Köpeklerde normal fizyolojik şartlarda özofagus dışındaki diğer GI organlarında eozinofil bulunmaktadır (German ve ark. 1999, Washabau ve ark. 2010, Rothenberg ve ark. 2001). Eozinofillerin parazitik hastalıklar, neoplaziler gibi hastalıklar dışında sindirim kanalı mukozasında birikmesi EGE' nin en karakteristik özelliğidir (Hogan ve ark. 2013, Day ve ark. 2008). H&E boyaması bu hastalığın tanısında rutin olarak kullanılmaktadır (Day ve ark. 2008, Washabau ve ark. 2010), IBD'li köpeklerde yapılan bir çalışmada postmortem olarak elde edilen köpeklerin jejunumunda, H&E boyamasının sadece yapısı bozulmamış (intact) eozinofillerin belirlendiği, degranüle olmuş eozinofilleri saptanamadığı fakat Epx mAb IHC boyamanın her iki tip eozinofili de saptadığı gösterilmiş ve immunohistokimyasal yöntem ile Epx mAb'nin hastalığın doğru tanısı için kullanılacak yeni bir yöntem olduğunu belirtilmiştir (Bastan ve ark. 2017). Eozinofilik özofagitli insanlarda yapılan bir çalışmada, Epx

mAb'nin, H&E boyamasına oranla 4 kat daha fazla eozinofili saptadığı ve ayrıca bu yöntemin eozinofilik özofagitis ve gastroözofageal reflüks hastalığının ayırıcı tanısını kolaylaştırdığı bildirilmiştir (Protheroe ve ark. 2008). Akut akciğer hasarı olan insanlar üzerinde yapılan diğer bir çalışmada eozinofillerin saptanmasında Epx mAb'nin H&E boyamasına oranla 40 kat daha hassas olduğu belirlenmiştir (Willets ve ark. 2011). Bu çalışmanın sonuçları da mide ve duodenum biyopsilerinde eozinofillerin saptanmasında Epx mAb'nin kullanılabileceğini ve yukarıdaki çalışmalara benzer olarak Epx mAb'nin eozinofilleri belirlemede rutinde kullanılan H&E boyamasına oranla daha güvenilir bir yöntem olduğunu gösterdi. Bu bakımdan bu yöntem gelecekte eozinofilik hastalıkların tanısında umut vadeden bir tanı yöntemi olarak düşünülmektedir.

Hematoksilen eosin boyamasının bir diğer dezavantajı degranüle olmuş eozinofilleri saptayamamasıdır (Protheroe ve ark. 2008, Bastan ve ark. 2017). Gastrointestinal eozinofil infiltrasyonu artmış insanlarda yapılan çalışmalar; artan degranüle eozinofil sayısının hastalığın prognozunu kötüye gittiğini ve mukozal hasarın gelişmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Bischoff ve ark. 1999, Kristjansson ve ark. 2004, Smyth ve ark. 2013). IBD'li köpeklerde yaptığımız bir önceki çalışmamızda tedavi edilmeyen köpeklerde, tedavi edilenlere ve sağlıklı olanlara oranla degranüle eozinofil sayısında artış saptandı (Bastan ve ark. 2017). Bu nedenle hem intact hem de degranüle olmuş eozinofillerin sayısının belirlenmesi hastalığın patogenezinin anlaşılmasında önemli olabilir. Bu çalışmada amacımız 2 yöntemin karşılaştırılması olduğu için sadece intact eozinofiller sayıldı. Fakat gelecekteki çalışmalarda EPX mAb ile normal ve degranüle eozinofillerin GI mukozada meydana getirdiği hasarın belirlenmesi ile hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında önemli rol oynayacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışma EGE'li köpeklerde kusma ishal, kilo kaybı, hipoalbünemi ve eozinofili görülmesine rağmen tanının histopatolojik yöntemle yapılması gerektiğini, Epx mAb IHC ile eozinofillerin saptanmasında H&E'ni yöntemine göre daha güvenilir sonuçlar vereceğini ve bu hastalığın tanısında güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceğini gösterdi.

KAYNAKLAR

Bastan I, Robinson NA, Ge XN, Rendahl AK, Rao SP, Washabau RJ, Sriramarao P. Assessment of eosinophil peroxidase as a potential diagnostic and prognostic marker

in dogs with inflammatory bowel disease. *Am J Vet Res.* 2017; 78:36-41.

Bischoff SC, Mayer J, Nguyen Q-T, Stolte M, Manns MP. Immunohistological assessment of intestinal eosinophil activation in patients with eosinophilic gastroenteritis and inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:3521-3529.

Carlson M, Raab Y, Peterson C, Hällgren R, Venge P. Increased intraluminal release of eosinophil granule proteins EPO, ECP, EPX, and cytokines in ulcerative colitis and proctitis in segmental perfusion. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1876-1883.

Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002) *J of Small Anim Pract.* 2004; 45: 336-342.

Cerquetella M, Spaterna A, Laus F, Tesei B, Rossi G, Antonelli E, Villanacci V, Bassotti G. Inflammatory bowel disease in the dog: Differences and similarities with humans. *World J Gastroenterol.* 2010 Mar 7; 16(9):1050-1056.

Collins MH, Capocelli K, Yang G-Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders pathology. *Front Med.* 2018; 4:261.

Day MJ, Bilzer T, Mansell J, Wilcock B, Hall EJ, Jergens A, Minami T, Willard M, Washabau R. 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; 138:1-43.

Fonseca-Alves CE, Correa AG, Elias F. Eosinophilic gastroenteritis in basset hound dog. *Open J of Anim Sci.* 2012; 2:110-112.

Forbes E, Murase T, Yang M, Matthaei KI, Lee JJ, Lee NA, Foster PS, Hogan SP. Immunopathogenesis of experimental ulcerative colitis is mediated by eosinophil peroxidase. *J Immunol.* 2004; 172:5664-5675.

Furuta GT, Nieuwenhuis EES, Karhausen J, Gleich G, Blumberg RS, Lee JJ, Ackerman SJ. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289:890-897.

German AJ, Hall EJ, Day MJ. Analysis of leucocyte subsets in the canine intestine. *J Comp Pathol.* 1999; 120:129-145.

- German AJ, Hall EJ, Day MJ.** Immune cell populations within the duodenal mucosa of dogs with enteropathies. *J Vet Intern Med.* 2001; 15:14-25.
- Guilford WG.** Idiopathic inflammatory bowel disease. In: Strombeck's Small Animal Gastroenterology, Ed; Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA Meyer DJ, 3rd Ed., WB Saunders, Philadelphia, USA. 1996; pp. 451-486.
- Haas E, Rutgen BC, Gerner W, Richter B, Tichy A, Galler A, Bilek A, Thalhammer JG, Saalmüller A, Luckschander-Zeller N.** Phenotypic characterization of canine intestinal intraepithelial lymphocytes in dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2015; 28:1708-1715.
- Hogan SP.** Functional role of eosinophils in gastrointestinal inflammation. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29:129-140.
- Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC.** Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013; 29:7-14.
- Ingle SB, Patle YG, Murdeshwar HG, Pujari GP.** A case of early eosinophilic gastroenteritis with dramatic response to steroids. *J Crohns Colitis.* 2011; 5:71-72
- Kristjansson G, Venge P, Wanders A, Löf L, Hällgren R.** Clinical and subclinical intestinal inflammation assessed by the mucosal patch technique: studies of mucosal neutrophil and eosinophil activation in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Gut.* 2004; 53:1806-1812.
- Mehta P, Furuta GT.** Eosinophils in gastrointestinal disorders- eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases and parasitic infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35:413-437.
- Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, Lewis JC, Pasha S, Lunsford T, Harris L, Sharma VK, McGarry MP, Lee NA, Furuta GT, Lee JJ.** A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:749-755
- Powell N, Walker MM, Talley NJ.** Gastrointestinal eosinophils in health, disease and functional disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010; 7:146-156.
- Samiullah, Bhurgri H, Sohail U.** Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Prim Care.* 2016; 43:495-504.
- Sattasathuchana P, Steiner JM.** Canine eosinophilic gastrointestinal disorders. *Anim Health Res Rev.* 2014; 15:76-86.
- Smyth CM, Akasheh N, Woods S, Kay E, Morgan RK, Thornton MA, O'Grady A, Cummins R, Sheils O, Smyth P, Gleich GJ, Murray FM, Costello RW.** Activated eosinophils in association with enteric nerves in inflammatory bowel disease. *PLoS ONE.* 2013; 8:64216.
- Talley NJ, Kephart GM, McGovern TW, Carpenter HA, Gleich GJ.** Deposition of eosinophil granule major basic protein in eosinophilic gastroenteritis and celiac disease. *Gastroenterol.* 1992; 103:137-145.
- Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP.** Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev.* 2001; 179:139-155.
- Washabau RJ, Day MJ, Willard MD, Hall EJ, Jergens AE, Mansell J, Minami T, Bilzer TW.** International Gastrointestinal Standardization Group. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med.* 2010; 24:10-26.
- Willets L, Parker K, Wesselius LJ, Protheroe CA, Jaben E, Graziano P, Moqbel R, Leslie KO, Lee NA, Lee JJ.** Immunodetection of occult eosinophils in lung tissue biopsies may help predict survival in acute lung injury. *Resp Res.* 2011; 12:116.
- Young KM, Meadows RL.** Eosinophils and their disorders. In: Schalm's Veterinary Hematology Ed; Weiss DJ, Wardrop KJ, 6th Ed., Blackwell Publishing, Singapore. 2010; pp. 281-289.