

# Klinik Remisyonda olan Crohn Hastalarında Hastalık Aktivitesinin Erken Öngörüsü

## Early Prediction Of Crohn's Disease Activity In Clinically Remission Patients

Günel Hasanova\* Burcu Barutçuoğlu\*\* Nalan Gülşen Ünal\*\*\*  
Günes Ak\*\* Ömer Özütemiz\*\*\*

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD., İzmir, Türkiye

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Biyokimya BD., İzmir, Türkiye

\*\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD., İzmir, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 18 Aralık 2019

**Kabul Tarihi:** 10 Ocak 2020

### ÖZET

**Amaç:** Crohn's hastalığı (CH) gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesinde transmural tutulumu olan, etyolojisi bilinmeyen, immünel kökenli inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalarda hastalık aktivitesini saptamak için birçok klinik aktivite indikatörü ve invazif olmayan göstergeler kullanılmıştır ancak, hiçbir histopatolojik ve endoskopik incelemeler kadar doğru olmamaktadır. CH'nda, hastalık aktivitesi klinik olarak Crohn's Hastalığı Aktivite indeksi (CDAI) ile saptanmaktadır. CDAI'e göre 150 puanın altı remisyonda ve 450 puan üzeri ciddi fulminan hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmanın amacı klinik remisyondaki CH'da hastalık aktivitesini fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin ile öngörmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Gastroenteroloji polikliniğe başvuru alan on iki asemptomatik CH'sı (CDAI<150) çalışmamıza dahil edildi. Serum C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin ölçüldü. Aynı hafta içinde yapılan kolonoskopilerine göre, 5 hasta remisyonda, 7 hasta aktif CH idi.

**Bulgular:** Aktif CH'da, fekal kalprotektin, laktoferrin, serum CRP ve SAA (hepsi  $p<0.050$ ), remisyondakilere göre belirgin olarak daha yüksek olup, CDAI, ESH ve lökosit sayıları için anlamlı fark saptanmadı (hepsi  $p>0.050$ ). Kalprotektinle SES/Rutgeerts kolonoskopi skor indeksleri ( $r=0.592$ ,  $p=0.043$ ) arasında ve laktoferrinle SES/Rutgeerts kolonoskopi skor indeksleri ( $r=0.720$ ,  $p=0.008$ ) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Mukozal inflamasyonu yansıtan fekal kalprotektin ve laktoferrin kolonoskopiye aday hastaları seçebilmek için mutlaka ölçülmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Crohn Hastalığı; kalprotektin; laktoferrin

Burcu Barutçuoğlu : <https://orcid.org/0000-0001-6570-5229>  
Günes Ak : <https://orcid.org/0000-0001-6780-1812>  
Nalan Gülşen Ünal : <https://orcid.org/0000-0001-8870-2450>  
Ömer Özütemiz : <https://orcid.org/0000-0002-6960-4043>

**Yazışma adresi:** Burcu Barutçuoğlu  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Klinik Biyokimya Bilim Dalı,  
Bornova İZMİR, 35100  
e-mail: burcu.barutcuoglu@ege.edu.tr

Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

**ABSTRACT**

**Aim:** Crohn's disease (CD) is an immunity-based inflammatory disease of unknown etiology which affects any region of the gastrointestinal tract with transmural involvement. In these patients; many clinical activity indicators and noninvasive markers have been used to assess disease activity, but none have been as accurate as histopathological and endoscopic examinations in detecting inflammatory activity. In CD, disease activity is clinically determined by Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score. According to CDAI, less than 150 points is accepted as remission, and over 450 points is a serious fulminant disease. The aim of this study is to predict the CD activity by fecal calprotectin and fecal lactoferrin in clinically remission Crohn's disease patients.

**Materials and Methods:** Twelve asymptomatic CD patients (CDAI<150), chosen in outpatient Gastroenterology clinics, were included in our study. Serum C reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), erythrocyte sedimentation rate(ESR), WBC count, fecal calprotectin and fecal lactoferrin were measured. Based on colonoscopy performed within the same week, 5 were in remission and 7 were active CD patients.

**Results:** Fecal calprotectin, lactoferrin, serum CRP and SAA were significantly higher in active CD than in remission (all  $p < 0.050$ ), but there were no significant difference in CDAI, ESR and WBC (all  $p > 0.050$ ). There was significant positive correlation between calprotectin SES/Rutgeerts colonoscopy score indices ( $r = 0.592$ ,  $p = 0.043$ ) and between lactoferrin SES/Rutgeerts colonoscopy score indices ( $r = 0.720$ ,  $p = 0.008$ ).

**Conclusion:** In order to chose the candidates to colonoscopy, fecal calprotectin and lactoferrin which reflect mucosal inflammation should be performed.

**Key words:** Crohn's Disease;calprotectin; lactoferrin

**GİRİŞ**

Crohn hastalığı (CH) transmural tutulum ile gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilen, nedeni bilinmeyen immün temelli inflamatuvar bir hastalık olup; relaps ve remisyon dönemleri ile ilerler (1). CH'nın aktivitesinin değerlendirilmesi ve tedavinin şekillendirilmesi için klinisyenler bugüne kadar en sık hastalık aktivite indekslerini kullanmışlardır. CH için birçok klinik aktivite göstergesi ve girişimsel olmayan belirteçler denenmiş ancak hiçbiri inflamatuvar aktivitenin saptanmasında histopatolojik ve endoskopik incelemeler kadar kesin bulgular sağlamamıştır. Bu indeksler içinde en yaygın kullanılan CH aktivitesi klinik bir değerlendirme ile Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) puanına göre belirlenir. Buna göre 150 puan altındaki hastalar remisyonda kabul edilir iken, 450 puan üzeri ciddi fulminan hastalık olarak değerlendirilir (2,3). İnflamatuvar barsak hastalıklarında uygulanan endoskopik uygulamalar ile hastalık lokalizasyonu ve mukozal lezyonların tespiti hastalık aktivitesini belirlemede altın standard olarak kabul edilir. Ancak endoskopi; invaziv, pahalı, hastalar tarafından kolay tolere edilmeyen ve rahatsızlık veren bir işlemdir.

Bu nedenle yeni biyobelirteç arayışları halen devam etmektedir (4).

Kalprotektin, özellikle nötrofiller olmak üzere lökositlerde bulunan S100 A8 / A9'un bir heterodimeri olan çinko bağlayıcı proteinlerden S100 ailesinin üyesi bir proteindir. Barsaklarda aktif inflamasyon varlığında, nötrofiller dolaşımdan barsak mukozasına göç eder. İnflamatuvar süreçten dolayı mukozal yapıda oluşan bozukluk, nötrofillerin ve dolayısıyla da kalprotektinin lümen içine kaçmasına ve bunun ardından dışkıyla atılmasına yol açar. İnflamasyona neden olan barsak hastalıklarında barsaktaki artan nötrofil sayısı fekal kalprotektinde artışa neden olur. Bu nedenle, barsakta gelişen inflamasyonu gösterebilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabilen düşülmüştür (5-9).

Laktoferrin, transferrin protein ailesi içinde yer alan, başta süt olmak üzere birçok sıvıda bulunan, 80 kDa'lık, demir bağlayan bir glikoproteindir. Laktoferrin, nötrofillerin sekonder granüllerinin önemli bir bileşenidir. Laktoferrin; antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiprotozoal, antioksidan, antikanserojen, antiinflamatuvar, immünomodulator olup sağlıklı kemik yapısının oluşması, bar-

sakta demir absorpsiyonunu düzenleyicisi olması gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip multifonksiyonel bir proteindir. Göz yaşı, sinoviyal sıvı, anne sütü ve tükürük gibi vücut sıvılarından nötrofillerin sekonder granülositlerinde laktoferrin bulunur. Barsağın inflammatuvar durumlarında, mukozanın lökosit infiltrasyonu nedeniyle dışkıda laktoferrin artışı saptanmıştır. (10,11).

Bu çalışmada, klinik olarak remisyonunda asemptomatik (CDAI<150) CH'da; kolonoskopi ile saptanan gerçek hastalık aktivitesi ile fekal kalprotektin, laktoferrin ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca çalışmada ikincil olarak barsaktaki lokal inflammatuvar belirteçler (fekal kalprotektin ve laktoferrin) ile genel inflammatuvar belirteçlerin (CRP, SAA, ESH ve lökosit sayıları) birbirlerine üstünlüğünün araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

Olgular, Gastroenteroloji BD polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. En az son 6 ay içinde CH tanısı alan, klinik olarak remisyonunda olan (CDAI<150) ve 19 yaş üzeri 12 CH çalışmaya dahil edildi. Enfeksiyöz enterokolit, otoimmün başka bir hastalık (SLE, romatoidartrit, vs) varlığı, akut veya kronik inflammatuvar durum, kolostomi ya da pouch varlığı, karaciğer ve/veya böbrek hastalığı, malignite ve gebelik durumu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma, yerel Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından onaylıdır (karar no: 16-3.2/15).

### CDAI

CH'larında haftalık (7 günlük) sıvı gaita çıkışı sayısı, karın ağrısı, hastanın genel durumu / iyilik hali, barsak dışı komplikasyonlar (artrit/ artralji, iritis/uveitis, eritema nodosum, piyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/fistül/abse, ateş >37.0 °C), diare için barsak motilite düzenleyici veya benzer diare kesici ilaç kullanımı, abdominal kitle varlığı, hematokrit düzeyi ve vücut ağırlığı sorgulanarak Crohn hastalığı aktivitesi için CDAI aşağıdaki gibi hesaplandı. CDAI sonucu 150 puan altı remisyonunda hastalık olarak kabul

edilir iken, 450 puan üzeri ciddi fulminan hastalık olarak değerlendirildi.

### Basit Endoskopik Skor (SES)

SES kolonoskopi ile saptanan CH aktivite indeksi olup opere olmamış CH'da kolonoskopik aktivite göstergesidir. Barsağın 5 segmentinde tüm değişkenler (ülser boyutu (cm), ülserleşmiş yüzey, etkilenmiş yüzey ve striktür) değerlendirilir ve 0-3'e kadar skorlanır. Toplam skor 0 -2 ise remisyon; 3 -6 ise hafif endoskopik aktivite, 7-15 ise orta endoskopik aktivite ve >15 ise ciddi endoskopik aktivite olarak değerlendirilir (12).

### Rutgeert skor indeksi

Rutgeerts skor indeksi kolonoskopi ile saptanan bir diğer CH aktivite indeksi olup opere olmuş CH'da kolonoskopik aktivite göstergesidir. Çeşitli değişkenlerin varlığına göre 0-4 arası skora yapılır. 0: Aftöz Ülser Yok; 1: Beşten az aftöz ülser; 2: Normal mukozada ara ara beşten fazla aftöz lezyon, yayılan alanlarda büyük lezyonlar veya ileokolonik anastomozla sınırlı lezyonlar (ör. 1cm den az); 3: İnflamasyonlu difüz mukozalı difüze aftöz ileitis ve 4: Difüz inflamasyonlu büyük ülserler, nodüller ve/veya striktür olarak değerlendirilir (13).

### Örneklerin Alınması, Saklanması, Hazırlanması

8-12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri antikoagulan içermeyen jelli tüplere, 3.6 mg K<sub>2</sub>EDTA ve 4NC ESR sodyum sitratlı içeren antikoagulanlı tüplere alındı. Jelli tüpteki kan örnekleri 4000 devir/dk hızda 10 dk süre ile santrifüj edildi. Örneklerden günlük çalışılan serum CRP, SAA, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı aynı gün içinde ölçüldü. Fekal kalprotektin ve fekal laktoferrin için gaita örnekleri ön ayırma işlemleri (ekstraksiyon) tamamlandıktan sonra çalışma gününe kadar - 80°C soğutmalı derin dondurucuda saklandı.

### Fekal Kalprotektin feçes örnek hazırlığı

Yaklaşık 1 gr feçes 4 ml ekstraksiyon tamponu ile dilüe edildi ve iyice vortekslendi. Dilüe edilmiş örnekler 18-28°C'de en az 5 dakika bekletildi. Bu örnekten 50µL alınarak

üzerine 450µL ekstraksiyon solüsyonu eklendi (1:10 dilüsyon), 5 dakika 3000g de santrifüj edilip, sonrasında süpernatant ayrılarak ölçüme kadar -80°C de saklandı. Çalışma günü, süpernatant oda sıcaklığına getirilerek çalışıldı.

### **Fekal laktoferrin feçes örnek hazırlığı**

Toplanan 55 mg feçes örneğine 2695 µL ekstraksiyon tamponu (BioVendor marka Kat. No: C005821) eklendi. Bu şekilde feçes örneklerine ekstraksiyon sırasında 1:50 dilüsyon yapıldı. Numuneler vorteks üzerinde 30 dakika yüksek hızda homojenize edildikten sonra, 3000g'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant ayrılarak çalışma yapılacak güne kadar -80°C de saklandı. Feçes içerisindeki bileşenleri açığa çıkarmak için özel dilüsyon tamponu (Cat.No: C005114) kullanarak 1:3 dilüsyon yapıldı (40 µL feçes süpernatantı + 80 µL Özel Dilüsyon Tamponu).

### **Fekal Kalprotektin Ölçümü**

Oda sıcaklığına getirilen süpernatant 5 dakika 3000g de santrifüj edildi. Süpernatantdan 60µL alınarak, kartuş üzerindeki lateral flow cip üzerine damlatıldı ve 12 dakika örneğin kartuş tarafından emilmesi için beklendi. Kantitatif lateral flow assay yöntemi ile ölçüldü (Quantum Blue®fCALextended Quantitative Lateral Flow Assay Katalog No:LF-CALE25 Bühlmann Laboratories, AGBaselstrasse 554124 Schönenbuch, İsviçre). Sonrasında kartuş Bühlmann Quantum Blue® Reader cihazında okundu. Test ölçüm aralığı: 30- 1000 µg/g gaita

### **Fekal Laktoferrin Ölçümü**

ELISA (BioVendor® Human Lactoferrin ELISA, Katalog No: RD194334200R, Çek Cumhuriyeti) ile ölçüm yapıldı.

### **CRP, SAA, ESH ölçümü**

CRP immunoturbidimetrik yöntem ile (CRP Gen3, Cat No: 05172373190, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) Roche COBAS 8000 otomatik analizörde ölçüldü. SAA nefelometrik yöntem ile (N Latex SAA, Cat No:OQMP11, Siemens Healthcare Diagnostics Products Marburg, Almanya)

Siemens BN II nefelometri cihazında ve ESH modifiye Westergreen metodu ile ölçüldü.

### **İstatistiksel Analiz**

CDAI ve kolonoskopi sonuçlarının fekal kalprotektin, fekal laktoferrin, serum CRP, SAA, ESH ve lökosit sayısı ile olan ilişkisinin araştırılması hedeflenen bu çalışmada olgu sayısının az olmasından dolayı tüm veriler nonparametrik testler ile değerlendirildi. Grup dağılımları Gaussian olmadığı için sonuçlar ortanca (minimum- maksimum) olarak sunuldu. Aktif ve remisyonda olmak üzere iki gruba ayrılan CH'da değişkenler Mann Whitney-U nonparametrik iki grup karşılaştırma testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası korelasyon analizi için Spearman's Rho analizi kullanıldı. İstatistiksel hesaplamalar SPSS (21.0 versiyon, SPSS;IL) ile yapıldı. p<0,050 değerleri anlamlı, p<0,010 değerleri güçlü olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon Katsayısının (r) 1,00 olması: mükemmel pozitif ilişki; -1,00 olması: mükemmel negatif ilişki; 0,00 olması: ilişki yok; 0,70 – 1,00: yüksek ilişki; 0,70 – 0,30: orta ilişki; 0,30 – 0,00: düşük ilişkili olarak değerlendirildi.

### **BULGULAR**

Çalışmaya katılan olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), alkol kullanımı, sigara kullanımı ve CH hastalık öyküsüne ait demografik veriler Tablo 1 de verildi. Olguların hesaplanan CDAI'leri, hastalık öyküsü süresi, kolonoskopiye göre hastalık aktivitesi, kalprotektin ve laktoferrin sonuçları tablo 2 de verildi. Tüm hastaların CDAI'leri <150'nin altında olup ortanca (min-maks) 104.6 (18.3-148.7) idi. CDAI'ye göre klinik olarak remisyonda olan hastaların aslında sadece 5'i gerçek remisyonda olup, geri kalan 7 hasta aktif olarak saptandı.

Olgulara ait biyokimyasal parametreler ortanca (minimum – maksimum) olarak verildi. Buna göre fekal kalprotektin 644 (30-1000) µg/g gaita, fekal laktoferrin 7.75 (0.17-13.28) µg/g gaita, serum CRP 9.95 (0.3 – 96.2) mg/L, SAA 15.1 (4.09- 240) mg/L, ESH 16 (2- 67) mm/st ve lökosit sayısı 8.57 (3.44 -13.09) µg/L olarak ölçüldü. Rutgeert's

kolonoskopi skoru veya Basit endoskopi skoru (SES)'e göre hesaplanan CH aktivite skoruna göre sınıflandırılan aktif ve remisyondaki CH'ı arasında fekal kalprotektin, laktoferrin, serum CRP, ve SAA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.007, p=0.004, p=0.042, p=0.045). Ancak CDAI, ESH ve lökosit sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0.223, p=0.120, p=0.570) (Tablo 3).

Biyokimyasal parametreler; demografik veriler, CDAI ve kolonoskopi aktivite indeksleri

arasında ilişkiyi araştırmak için yapılan korelasyon analizinde fekal kalprotektin ile SES / Rutgeert skor indeksleri (r= 0.592, p=0.043) arasında ve fekal laktoferrin ile SES / Rutgeert skor indeksleri (r=0.720, p=0.008) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4). CDAI ile biyokimyasal parametreler, demografik veriler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Biyokimyasal parametreler arası anlamlı korelasyon gösterenler Tablo 5'te verildi.

**Tablo 1.** Hastalara ait demografik veriler

Demografik veriler (n:12)	Ortanca	Minimum-Maksimum	Oran
Yaş (yıl)	42	26-58	-
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	-	-	6/6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22	16.5-26.9	-
Alkol (Evet/Hayır)	-	-	4/8
Sigara (Evet/Hayır)	-	-	7/5
CH hastalık öyküsü (yıl)	7.5	0.5-31 yıl	-

n: hasta sayısı, BMI: vücut kitle indeksi

**Tablo 2.** Olguların hesaplanan CDAI'leri, hastalık öyküsü süresi, kolonoskopi, gaitada kalprotektin ve laktoferrin sonuçları

Hasta no	CH öyküsü (yıl)	CDAI	CH skor*	Kolonoskopiye göre aktivite	Kalprotektin (µg/g gaita)	Laktoferrin (µg/g gaita)
1	8	124.4	16	aktif	1000	13.21
2	12	107.2	i1	remisyon	558	2.40
3	5	144.6	8	aktif	730	12.51
4	31	148.7	i3	aktif	1000	11.28
5	6	145.4	9	aktif	815	4.22
6	7	103.8	i2	aktif	1000	11.62
7	1	18.3	7	aktif	409	11.58
8	0.5	57.0	2	remisyon	30	0.49
9	8	88.3	10	aktif	882	13.28
10	6	31.1	i1	remisyon	68	0.77
11	12	105.3	2	remisyon	168	0.17
12	9	100.3	i2	remisyon	55	0.31

\*Rutgeert's kolonoskopi skoru veya Basit endoskopi skoru (SES) e göre hesaplanan kolonoskopik CH aktivite skoru

**Tablo 3.** Biyokimyasal veriler

Biyokimyasal parametre	Aktif CH Ortanca (min-maks)	Remisyondaki CH Ortanca (min-maks)	İstatistiksel p değeri
Fekal kalprotektin (µg/g gaita)	882 (409-1000)	68(30-558)	p=0.007*
Fekal laktoferrin (µg/g gaita)	11.61(4.22-13.28)	0.49(0.17-2.4)	p=0.004*
CRP (mg/L)	17.5 (0.3-96.2)	5.4(1.2-7.7)	p=0.042*
SAA (mg/L)	38.35 (5.58-240)	6.91(4.09-15.8)	p=0.045*
ESH (mm/st)	40 (7-67)	8(2-28)	p>0.050
WBC (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	8.87 (3.50-13.09)	8.27(3.44-12.53)	p>0.050

\*: istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4.** CDAI, kolonoskopide elde edilen CH aktivite skoru ve biyokimyasal değişkenler arası anlamlı korelasyon gösterenler

Değişkenler	CDAI	Kolonoskopiye göre CH aktivite skoru
Fekal kalprotektin	r=0.564, p=0.056	r=0.592, p=0.043*
Fekal laktoferrin	r=0.182, p=0.572	r=0.720, p=0.008*
CRP	r=0.182, p=0.572	r=0.360, p=0.250
SAA	r=-0.209, p=0.537	r=0.522, p=0.099

r: korelasyon katsayısı, \*: anlamlı korelasyon

**Tablo 5.** Biyokimyasal değişkenler arası anlamlı korelasyon gösterenler

Değişkenler	Fekal kalprotektin	Fekal laktoferrin
Fekal kalprotektin	-	-
Fekal laktoferrin	r=0.768, p=0.004*	-
CRP	r=0.711, p=0.009*	r=0.692, p=0.013*
SAA	r=0.405, p=0.216	r=0.645, p=0.032*

\*: anlamlı korelasyon

## TARTIŞMA

Klinik olarak remisyonunda olan asemptomatik (CDAI<150) olan CH'da fekal kalprotektin, laktoferrin, serum CRP, SAA, ESH ve WBC sayıları ile gerçek hastalık aktivitesinin ilişkisini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamıza 12 olgu dahil edildi. Klinik olarak remisyonunda olan tüm olgularda kolonoskopi yapıldı ve Rutgeert's kolonoskopi skoru veya SES'e göre hesaplanan CH aktivite skoruna göre 5 olgu remisyonunda, 7 olgu aktif CH olarak saptandı.

CH'da, kronik aktif inflamasyon ve gelişen mukozal inflamatuvar değişiklikler nedeniyle mukozal ülserler, striktür, barsak perforasyonu, displazi ve/veya kanser gelişebilir. Gelişebilecek tüm komplikasyonları en aza indirebilmek için en önemli tedavi hedefi "barsak mukoza iyileşmesi" dir. Bu nedenle klinik parametrelerin izlenmesi aracılığıyla hastalar sıkı takip edilmektedir (14). CDAI, CH'nın klinik durumu ve tedavi etkilerini izlemek için kullanılan en yaygın skora sistemidir. Çalışmamızda klinik olarak remisyonunda olan CH'larını seçerken CDAI'i kullanıldı (2). CDAI <150 olan olgular remisyonunda kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. CDAI çok sık kullanılan bir skora sistemi olup yapılan çalışmalarda barsakta gelişen mukozal değişiklikleri yeterince yansıtmadığı ve tedavi izlemi için yetersiz olduğu gösteril-

mektedir (15,16). Çalışmamızda 7 Crohn hastasında, CDAI indeksi 150'nin altında olmasına rağmen kolonoskopilerinde aktif mukoza lezyonları saptandı.

Yapılan çalışmalarda, fekal kalprotektin, endoskopik hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur (17,18). Çalışmamızda kolonoskopi indekslerine göre remisyonunda ve aktif CH arasında fekal kalprotektin, laktoferrin, serum CRP ve SAA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Fekal kalprotektin ve laktoferrin düzeyleri ile hastaların kolonoskopik CH aktivite skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı. Schoepfer ve ark. da benzer şekilde fekal kalprotektin ve laktoferrin düzeyleri ile kolonoskopide saptanan aktif mukozal inflamasyonlarının korele olduğunu saptadı (19). Kalprotektin inflamasyonlu barsak duvarından lokal olarak barsak lümenine geçen nötrofiller tarafından salınır (20). Sipponen ve ark, 61 CH'sını SES indeksine göre inaktif, hafif-orta ve şiddetli mukozal inflamasyonu olanlar şeklinde sınıflandırmışlardır. Bu üç grupta ölçülen fekal kalprotektin değerleri incelendiğinde inaktif ve hafif mukozal inflamasyonu olan gruplar arasında bile anlamlı fark saptanmıştır (21). Langhorst ve ark, endoskopik SES skoruna göre aktif ve inaktif olarak sınıflandırılan CH'da fekal kalprotektin, laktoferrin, CRP ve klinik indeksleri incelemiş ve bizim çalışmamıza

benzer şekilde gruplar arası anlamlı fark bulunmuşlardır (18). Fekal kalprotektin ve laktoferrin ile CH'da inflamasyonun öngörüsü, hastalık aktivitesi için ileri araştırma kararını vermede etkili olur. Mukozal inflamasyon saptanmayan yani remisyonadaki hastalar fekal kalprotektin ve laktoferrin ile izlenebilmelidir. Barsak granulositlerinden salınan yüksek fekal kalprotektin ve laktoferrin, artmış mukozal inflamasyon varlığını yansıttığı için endoskopi ve kolonoskopi gibi ileri tetkikler gereken hastaların daha doğru seçilmesini sağlar. Dolayısıyla düşük fekal kalprotektin ve laktoferrin saptanan CH'da gereksiz kolonoskopi uygulamaları engellenmiş olur. Yüksek fekal kalprotektin ve laktoferrin ise mukozal inflamasyona yansıttığı için daha hızlı kolonoskopiye yönlendirilme ve daha erken tedavi sağlar (19). Jones ve ark, 164 CH'da yaptıkları çalışmada; CDAI, endoskopik SES skoru ile serum CRP, IL-6 ve fekal biyobelirteçleri (kalprotektin, laktoferrin) karşılaştırmışlar ve SES skoruna göre aktif CH'da CRP, IL-6 ve fekal biyobelirteçleri yüksek bulunmuşlardır. Çalışmamıza benzer olarak, SES skoru ile fekal biyobelirteçler korelasyon gösterirken CDAI ile korelasyon göstermemiştir (22).

Ungaro ve ark, CH'li 143 hastada BT enterografisi ile ince barsak inflamasyonunun endoskopik şiddeti ve CRP ile korelasyonunu araştırmıştır. Araştırmacılar, CRP'nin perienterik inflamasyonun radyolojik bulguları ile (yağ yoğunluğunun artması) ilişkili olduğu, ancak inflamasyonun barsak duvarıyla sınırlı olmadığı ve CH'da CRP cevabında perienterik inflamasyonun potansiyel rolüne dikkat çekmişlerdir. İnflamatuvar süreçlere özgü, inflamatuvar hücrelerin yağ dokusuna istilası sonucu salınan IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-10 ve IL-18 gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinler yağ dokusuna bağlanıp, beraberinde perienterik inflamasyona bağlı barsakta kalprotektin sentez ve barsak lümenine atılımı görülmektedir. (23). Çalışmamızda, serum CRP düzeyi ile barsak lümenine atılan kalprotektin ve laktoferrin arasında pozitif korelasyon izlendi.

İnflamasyon belirteçleri olan ESH ve SAA ölçümlerini de çalışmamızda inceledik. Burada amacımız lokal inflamasyonu gösteren

biyobelirteçler gibi sistemik diğer belirteçlerin de CDAI <150 olan klinik remisyonadaki hastalarda yararını ortaya koymaktı. Kolonoskopiye göre aktif ve remisyonadaki hastalar arasında CRP gibi SAA düzeylerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu durum mukozal inflamasyonu olan hastalar asemptomatik bile olsa sistemik inflamatuvar olayların tekrarlamış olacağını bize gösterdi. Şimdiye kadar CH'da mukozal inflamasyon biyogöstergelerinin yararlılığında sistemik inflamasyon göstergeleri olarak en çok CRP, ESH ve lökosit sayısı incelenmiştir ve çalışmalarda duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük, yaklaşık %50 olan bir dizi çalışma vardır, bu da aktif CD'li birçok hastada negatif olduğu anlamına gelir. Bu nedenle biz de sistemik inflamasyonun birçok hastalıkta güçlü göstergelerinden olan bir akut faz yanıtı proteini olan SAA'yı CH da hastalık aktivitesi göstergesi açısından araştırdık. Çalışmamızda remisyonunda ve aktif CH arasında SAA düzeylerinde anlamlı fark saptandı. Ayrıca fekal laktoferrin değerleri ile pozitif korelasyon gösterdi ancak CDAI ve kolonoskopik CH aktivite skorlamaları arasında korelasyon izlenmedi. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Yarur ve ark'nın yaptığı çalışmada, 94 CH'da SAA yüksekliği mukozal iyileşme yani hastalık aktivitesi ile korele bulunmuş, ancak CRP düzeyleri ile korele bulunmamıştır (24).

Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı olarak gördüğümüz faktör, klinik remisyonunda olan CH hasta sayısına ulaşamamış olmamızdır. Hasta toplama süresi boyunca aktif CH sayısı çok olmasına rağmen remisyonunda CH sayısı çok az idi. Bu durum klinik olarak asemptomatik hastaların hastaneye başvurmamasından ve rutin vizitlerini aksatmalarından kaynaklanmaktaydı. Daha geniş bir CH grubunda çalışmalar yapılması bu biyobelirteçlerin tanı ve takipte gücünü arttıracaktır. Bir diğer önemli kısıtlayıcı nokta CH'nin GİS'nin kolon dışında başka yerlerinde de yerleşebileceği idi. Kolon dışında inflamatuvar mukozası olan hastalar CH'da gözden kaçırılmamalıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda toplumda çok da nadir görünmeyen bir hastalık grubu olan İBH'dan CH'da, kolonoskopi gibi invazif

tetkiklerden önce hasta vizitlerinde yapılan CDAI'nin hastalık aktivitesini iyi yansıtmadığı görüldü. Kolonoskopi ile remisyonda ve aktif olduğu saptanan CH arasında kolonik mukozal inflamasyonu gösteren fekal kalprotektin, laktoferrinin düzeylerinin anlamlı farklı olduğu, kolonoskopi ile saptanan aktivite skorları ile fekal kalprotektin ve laktoferrinin korele olduğu saptandı. Kolonoskopi gibi

zahmetli ve invazif bir tetkikten önce mukozal inflamasyonu iyi yansıtan fekal kalprotektin ve/veya laktoferrin testlerinin uygulanması, kolonoskopiye yönlendirilecek hastaların daha iyi seçilebileceğini göstermektedir.

**Teşekkür:** Çalışmamızı destekleyen Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler birimine teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-434. PMID:17653185 DOI: 10.1038/nature06005
- Sostegni R, Daperno M, Scaglione N et al. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity *Aliment Pharmacol Ther* 2005;17:11-7.
- Schoepfer AM, Vavricka S, Zahnd-Straumann N, Straumann A, Beglinger C. Monitoring inflammatory bowel disease activity: clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *J Crohns Colitis* 2012;6:412-418. [PMID: 22398068 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.09.008
- Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, Ferrante M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982-1018. [PMID: 24184171 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.016
- Bjerrum JT, Nielsen OH, Hao F, Tang H, Nicholson JK, Wang Y, Olsen J. Metabonomics in Ulcerative Colitis: Diagnostics, Biomarker Identification, And Insight into the Pathophysiology. *J Proteome Res* 2010;9:954-962.
- Boschetti G, Laidet M, Moussata D, et al (2015) Levels of Fecal Calprotectin Are Associated With the Severity of Postoperative Endoscopic Recurrence in Asymptomatic Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 110:865-872
- Krzesiek E. Fecal Calprotectin as an Activity Marker of Inflammatory Bowel Disease in Children. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:815-822.
- Yamamoto T, Shimoyama T. Can Fecal Biomarkers Detect Ileal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease? *Am J Gastroenterol* 2015;110:1370-1370.
- Dai C, Jiang M, Sun M-J (2017) Fecal Calprotectin in Monitoring the Disease Activity in Colonic Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(12):3625-26. doi: 10.1007/s10620-017-4799-0
- Klimczak K, Lykowska-Szuber L, Eder P, Krela-Kazmierczak I, Stawczyk-Eder K, Szymczak A, Michalak M, et al. The diagnostic usefulness of fecal lactoferrin in the assessment of Crohn's disease activity. *Eur J Intern Med* 2015;26:623-627.
- Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, Sandborn WJ, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:802-819.
- Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976;70:439-44.
- Xiang J-Y, Ouyang Q, Li G-D, Xiao N-P. Clinical value of fecal calprotectin in determining disease activity of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:53-7.
- Voiosu T, Benguş A, Dinu R, Voiosu AM, Bălănescu P, Băicuş C, Diculescu M, et al. Rapid fecal calprotectin level assessment and the SIBDQ score can accurately detect active mucosal inflammation in IBD patients in clinical remission: A prospective study. *J Gastrointest Liver Dis* 2014;23:273-278.
- Berni Canani R, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40:547-553.
- Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive Markers in the Assessment of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Diseases: Performance of Fecal Lactoferrin, Calprotectin, and PMN-Elastase, CRP, and Clinical Indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:162-169.
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, Seibold F. Fecal Calprotectin Correlates More Closely With the Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) than CRP, Blood Leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010;105:162-169. doi:10.1038/ajg.2009.545



20. Røseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50–4.
21. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1221–1229.
22. Jones J, Loftus EV, Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J, Baudhuin L, et al. Relationships Between Disease Activity and Serum and Fecal Biomarkers in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1218–1224. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.010.
23. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. 2017;389:1756-70. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2
24. Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, Czul F, Barkin JS, Abreu MT. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn' s Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:158–164