



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL PEDIATRİ POLİKLİNİĞİ'NDE
2015-2018 YILLARI ARASINDA DEĞERLENDİRİLEN ÇOCUKLARDA BAKILMIŞ FEKAL
KALPROTEKTİNİN AYIRICI TANIDA ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Serra Bülbül Acar

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa Özçetin

İstanbul – 2021



T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

VE

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ GENEL PEDIATRİ POLİKLİNİĞİ'NDE
2015-2018 YILLARI ARASINDA DEĞERLENDİRİLEN ÇOCUKLARDA BAKILMIŞ FEKAL
KALPROTEKTİNİN AYIRICI TANIDA ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Serra Bülbül Acar

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa Özçetin

İstanbul – 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine eklediğimi, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Serra BÜLBÜL ACAR

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile iyi bir çocuk hekimi olabilmem için emek veren başta İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü müdürü Sayın Prof. Dr. Emine Gülbin Gökçay ve İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Zeynep Karakaş olmak üzere, İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Özçetin'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve klinik yaklaşımlarından faydalandığım, başta Uzm. Dr. Seda Güneş ve Uzm. Dr. Özde Nisa Türkkkan olmak üzere değerli uzmanlarıma; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizdeki değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve yardımcı personelimize,

Bu zorlu asistanlık sürecinde beraber öğrendiğimiz, eğlendiğimiz değerli eşkıdemlerim Dr. Ceyda, Dr. Fulya, Dr. Sevgi, Dr. Deniz ve Dr. Ayşe'ye, asistanlığa başladığım ilk günden beri desteğini hiç esirgemeyen, uzaktan da olsa her daim imdadıma yetişen değerli eşkıdemim Dr. Emrullah Aygüler'e,

Liseden beri bana en zor anlarımda güç veren dostlarım Damla, Ece ve Berna'ya; uzmanlık eğitimim boyunca ve zorlu tez sürecimde bana çok destek olan kıymetli kayınvalidem Selime Nur Acar ve kayınpederim Orhan Sami Acar'a, kardeşlerim Ahmet Kamil Acar'a ve Zeynep Tınaz Bülbül'e,

Bir çocuk yetiştirmenin ne kadar zor ve kutsal olduğunu anladığım şu günlerde; beni yetiştiren, zorlu eğitim sürecimde beni büyüttüğü gibi kızımı da büyüten, kendisi de birçok çocuğun hayatına sevgiyle dokunmuş, çocuk hekimi olmama çok sevindiğini bildiğim, güçlü, fedakar, koca yürekli annem Nilgöl Bülbül'e; kendimi bildiğim yıllardan beri örnek aldığım, büyük fedakarlıklarla beni büyüten, sadece hayat hikayesi, azmi ve başarıları bile benim için bir yol gösterici olan, çalışmanın kıymetini öğreten, sonsuz tevazu ve hoşgörü sahibi canım babam İhsan Bülbül'e, her zorlukta yanımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da en büyük destekçilerimden olan, darda kaldığımda bir kardeşten çok abi gibi olan, önerilerine hep kulak verdiğim, güvendiğim, varlığına hep şükrettiğim canım kardeşim Selim Bülbül'e,

Tıp Fakültesi'nde başlayan bu zorlu yolculuktan beri, her geçen gün artan güçlüklerle göğüs gerebilmemi sağlayan, her konuda olduğu gibi zorlu asistanlık sürecimde de sabır ve motivasyonumu arttıran, birçok konuda olduğu gibi tezimi yazma sürecimde de en az benim kadar emek harcayan, elimi hiç bırakmayan yol arkadaşım, kıymetli eşim Uzm. Dr. Hüseyin Acar'a,

Hayatı da pediatriyi de O'ndan sonra yeniden öğrendiğim, asistanlığım ve tez sürecimde en büyük fedakarlığı yapmak zorunda kalan biricik kızım İnci Zeynep'e

Teşekkür ediyorum.

*Dr. Serra Bülbül Acar
İstanbul, 2021*

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Kalprotektinin Tanımı:	3
Kalprotektinin Moleküler Yapısı:.....	3
Kalprotektinin Dağılımı:.....	4
Kalprotektinin Fizyolojik Rolü:.....	5
Kalprotektinin Enfeksiyon ve İnflamasyondaki Rolü:	6
Fekal kalprotektinin pediatrik yaş gurubundaki yeri ve değerlendirilmesi	8
GEREÇ VE YÖNTEM	14
Araştırmanın Amacı ve Tipi	14
Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni.....	14
Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yürütülmesi	16
Hasta Veri Formu.....	16
Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi	17
Dışkı Örneğinin Alınması, Saklanması ve Analiz Edilmesi Süreci.....	17
Edinilen Verilerin ve Laboratuvar Tetkiklerinin Analizi.....	17
Verilerin İstatistiksel Analizi.....	18
Etik Kurul Onayı	19
Mali Destek.....	19

BULGULAR	20
TARTIşMA	47
SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	58
ÖZGEÇMİş	63
EKLER	64
Ek-1: Hasta değerlendirme formu	64
Ek-2 Etik kurul onay formu.....	65



KISALTMALAR

AAA:	Ailevi Akdeniz Ateşı
ARA:	Akut Romatizmal Ateş
AS:	Anne Sütü
ASA:	Asetilsalisilik asit
ASCA:	Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru
BCG:	Bacillus Calmette Guerin
Ca+2:	Kalsiyum
cm:	santimetre
COVID 19:	Coronavirus disease 2019
CRP:	C-reaktif protein
C/S:	Sezaryen doğum
DaBT-Hib-İPA:	Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip B
DAMPs:	Hasar ilişkili moleküller
ECCO:	Avrupa Crohn ve Kolit Organizasyonu
EİA:	Entezit ilişkili Artrit
ESPGHAN:	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FK:	Fekal Kalprotektin
GAG:	glikozaminoglikan
GER:	Gastroözofageal Reflü
GİS:	Gastrointestinal sistem
GVHD:	Graft versus host hastalığı
HGB:	Hemoglobin
İBH:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İLS:	İşaretli Lökosit Sintigrafisi
İSPA:	İnek Sütü Protein Alerjisi
JAK-STAT:	Janus Kinaz sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon yolağı
kDa:	kilodalton
kg:	kilogram

MIS-C:	COVID-19 İlişkili Multisistem İnflamatuvar Sendrom
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
Mn:	Mangan
MRP14:	Miyeloid İlişkili Protein 14
MRP8:	Miyeloid İlişkili Protein 8
Ni:	Nikel
NSAİİ:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç
NSVD:	Normal spontan vajinal doğum
pANCA:	Perinükleer Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
PCOS:	Polikistik Over Sendromu
PFAPA:	Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenit
PLT:	Trombosit
RAGE:	İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
SARS- CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDS:	Standart deviasyon skoru
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
TKS:	Tam Kan Sayımı
TLR4:	Toll-benzeri reseptör
Total IgE	Total İmmünglobulin E
WBC:	Toplam lökosit sayısı
YDİY:	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Laboratuvar tetkiklerinin normal değer aralıkları.....	18
Tablo 2: Çocukların doğum ve doğum sonrası hakkındaki özgeçmiş özellikleri	21
Tablo 3: Çocukların vücut ağırlığı ve boy değerleri	22
Tablo 4:Şikayetlerin dağılımı.....	23
Tablo 5: Laboratuvar sonuçlarının minimum-maksimum, ortalama, standart sapma, ortanca değerleri.....	24
Tablo 6: Yaş ile FK sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	28
Tablo 7: Sosyodemografik bilgiler ve medikal özgeçmiş bilgiler ile FK düzeyleri	31
Tablo 8: Çocukların vücut ağırlığı ve boy ile FK düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	32
Tablo 9: Başvuru şikayeti ve kalprotektin düzeyleri.....	33
Tablo 10: Yeni tanı alan çocukların dağılımı	35
Tablo 11: FK ile yeni tanı ve tanı grupları	37
Tablo 12: Şikayetlerin tanı alma durumuna göre dağılımı.....	38
Tablo 13: Yeni tanıların yaş gruplarına göre FK ortalama ve ortanca değerleri.....	40
Tablo 14: Aile öyküsü ve FK düzeyleri	41
Tablo 15: Ön tanı ve kesin tanıların kalprotektin ortalama-ortanca değerleri	42
Tablo 16:Laboratuvar tetkik düzeyleri ile FK sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	43
Tablo 17: Laboratuvar düzeyleri ile ön tanı ve yeni tanı dağılımları.....	44
Tablo 18: Girişimsel işlemler ile FK ortalama ve ortanca değerleri	45
Tablo 19: Şikayeti süren ve henüz tanı almamış çocuklarla ilgili veriler	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çalışma örnekleminin oluşturulması	15
Şekil 2: Çocukların yaş gruplarına göre dağılımı.....	20
Şekil 3: Kalprotektin düzeyi dağılım grafiği.....	25
Şekil 4: Kalprotektin düzeyinin Q-Q Grafiği	26
Şekil 5: Kalprotektin düzeyinin kutu grafiği.....	27
Şekil 6: Yaş gruplarına göre kalprotektin düzeyinin kutu grafiği.....	29
Şekil 7: Başvuru şikayetleri ile kalprotektin ortalama ve ortanca değerleri.....	34
Şekil 8: Yeni tanı gruplarında kalprotektin ortalama ve ortanca değerleri	36
Şekil 9: En sık başvuru şikayetlerinin tanı gruplarına göre dağılımı	39

ÖZET

GİRİŞ: Fekal kalprotektin gastrointestinal inflamasyonu yansıtan, girişimsel olmayan bir belirteçtir. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanı ve takibinde önemli yeri olmakla birlikte son yıllarda başka birçok hastalıkta da yüksek olabileceği gösterilmiştir. Yaşamın ilk yıllarında görece daha yüksek olan ve yaşa göre değişiklik gösteren fekal kalprotektinin çocuklarda kesin bir referans aralığı yoktur.

AMAÇ: Çalışmamızda fekal kalprotektin bakılan çocukların başvuru şikayetleri, yaşa göre fekal kalprotektin sonuçları, aldıkları tanı ve ilişkili faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır. Fekal kalprotektin tetkikinin ayırıcı tanıya katkısını belirlemek ve gereksiz tetkikin önüne geçmek amaçlanmıştır. Hangi durumlarda tetkikin daha anlamlı olduğunu tespit ederek gereksiz yere fekal kalprotektin bakılmasının önüne geçilebileceği düşünülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2015-2018 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Pediatri Polikliniği'nde değerlendirilerek fekal kalprotektin tetkiki yapılan 0-18 yaş arası 118 çocuktan 18'ine ulaşamadı. 100 çocuğun ebeveyni ile telefonda görüşüldü. 6 çocuk kronik inflamatuvar hastalık öyküsü olması, 1 çocuk batın operasyonu geçirdiği için çalışmaya dahil edilmedi. Hastane otomasyon sistemi ve ebeveynle görüşme sonucu edinilen 93 çocuğa ait bilgiler SPSS 21 programı ile analiz edildi.

BULGULAR: Çocukların %48,4'ü(n=45) kız ve %51,6'sı(n=48) erkekti. Çalışmaya katılan çocukların yaş ortalaması $8,5 \pm 5,2$ yıl saptandı. Çocukların %10,75'i(n=10) 1 yaş ve altında, %13,98'i (n=13) 1 ve 4 yaş arasında, %75,27'si(n=70) 4 yaş ve üzerindeydi. En sık başvuru şikayetleri karın ağrısı %40,9 (n=38), ishal %29 (n=27), %16,1(n=15) kanlı dışkılamaydı. Çocukların %78,4'ünün (n=73) başvuru şikayeti GİS ilişkili saptandı. 93 çocuğun fekal kalprotektin düzeyinin ortalaması $234,16 \mu\text{g/gr}$ ($\pm 383,99$ SDS), ortanca değeri $66,00 \mu\text{g/gr}$ (IQR:30-190) olup; bir yaş ve altındaki, 1-4 yaş arasındaki, 4 yaş ve üzerindeki çocukların fekal kalprotektin ortalama değerleri sırasıyla $333,9 \mu\text{g/gr}$; $185,4 \mu\text{g/gr}$ ve $229 \mu\text{g/gr}$ saptandı. Bir yaş ve altındaki çocuklar ile 4 yaş ve üzerindeki çocukların düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edildi($p=0,043$). Çocukların %58,1'inin (n=54) yeni tanı alırken, tanı alan çocukların ortalama ve ortanca fekal kalprotektin değerleri $307,7$ ile $79,5 \mu\text{g/gr}$; tanı almayan çocukların (%41,9, n=39) $132,4-57 \mu\text{g/gr}$ saptandı($p=0,066$). En sık yeni tanı inflamatuvar bağırsak hastalığı (%14,8, n=8) ve ailevi akdeniz ateşiydi (%12,9, n=7). İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı tanısı alanların fekal kalprotektin değeri diğer yeni tanı alanlardan yüksek saptandı($p=0,004$). Gastrointestinal sistem ilişkili tanıları almış çocukların fekal kalprotektin sıra ortalamaları, gastrointestinal sistem ilişkili tanı almamış çocuklarınkinden yüksekti($p=0,003$).

SONUÇ: Çalışmamızdaki fekal kalprotektin sonuçları 12 ay ve altındaki çocuklarda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Fekal kalprotektin yüksekliği inflamatuvar bağırsak hastalığı başta olmak üzere bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında anlamlıdır ve ancak şüphe durumunda tetkik etmenin faydalı olacağı düşünülmelidir. Literatürde belirtildiği gibi diğer hastalıklarda da fekal kalprotektin yüksekliği olabileceği çalışmamızda anlamlılığa yansımamıştır. Bu açıdan daha büyük örneklem ile çalışmaların yapılması fekal kalprotektinin kullanım yeri ve çocuk hasta grubundaki referans değerleri ile ilgili aydınlatıcı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: çocuk, fekal kalprotektin, gastrointestinal semptomlar, klinik uygulama, tanı



ABSTRACT

INTRODUCTION: Fecal calprotectin is a noninvasive marker showing gastrointestinal inflammation. Although it is an important test in the diagnosis and follow-up of inflammatory bowel diseases, recently it has been shown that it also may be elevated in many other disease. Fecal calprotectin, which is relatively high in the first years of life and varies with age, does not have a reference range in children.

AIM: In our study, it was aimed to evaluate the fecal calprotectin results of children and their complaints, the diagnoses they got and other related factors. It was thought to determine the cases which testing is more usefull in, it could prevent unnecessary fecal calprotectin analysis in differential diagnosis.

METHODS:In our study, 118 children aged 0-18 years, who were evaluated in the General Pediatrics Outpatient Clinics of Istanbul Medical Faculty, Department of Child Health and Diseases between 2015 and 2018, were identified. 18 children could not be reached because their contact information was not up to date. The parents of 100 children were interviewed on the phone. Since 6 children had a history of chronic inflammatory disease and 1 child had an abdominal operation, they were not included in the study. The study was conducted with the data of 93 children. The data obtained from the hospital management and information system and interviews with the parents were analyzed with the SPSS 21 program.

RESULTS:A total of 93 children, 48.4% (n=45) girls and 51.6% (n=48) boys, were included in the study. The ages of the children participating in the study ranged from 3 months to 204 months, with a mean of 8.5 ± 5.2 years. 10.75% (n=10) of the children were 1 year old and below, 13.98% (n=13) were between 1 and 4 years old, 75.27% (n=70) were 4 years old and older. The most common complaints that caused the physician to look for fecal calprotectin were abdominal pain 40.9% (n=38), diarrhea 29% (n=27), 16.1% (n=15) bloody stools, respectively. The complaints of 78.4% (n=73) of the children were found to be related to GIS. The mean fecal calprotectin level of 93 children included in our study was $234.16 \mu\text{g/gr}$ (± 383.99 SDS), and the median value was $66.00 \mu\text{g/gr}$ (IQR:30-190). The minimum value for fecal calprotectin that did not show normal distribution was $9.00 \mu\text{g/gr}$, while the maximum value was $2088.00 \mu\text{g/gr}$. Mean fecal calprotectin values of children aged one year and younger, 1-4 years old, and 4 years old and older were $333.9 \mu\text{g/gr}$, $185.4 \mu\text{g/gr}$ and $229 \mu\text{g/gr}$; respectively. A significant difference was found between the levels of children aged one year and younger and children aged 4 years and older ($p=0.043$). It was observed that 58.1% (n=54) of the children in our study were newly diagnosed. The mean and median fecal calprotectin values of the children

who got diagnosed were between 307.7 and 79.5 $\mu\text{g/gr}$; 132.4-57 $\mu\text{g/gr}$ were found in undiagnosed children (41.9%, n=39) ($p=0.066$). The most common new diagnosis was Inflammatory Bowel Disease (IBD) (14.8%, n=8). Familial Mediterranean Fever (12.9%, n=7) was the second. The fecal calprotectin value of those diagnosed with IBD was found to be significantly higher than the value of all other newly diagnosed patients ($p=0.004$). Similarly, when all diagnoses were grouped as gastrointestinal system (GIS)-related or non-GIS-related diagnoses, the mean rank of fecal calprotectin of children with GIS-related diagnoses was higher than the results of children without GIS-related diagnoses ($p=0.003$).

CONCLUSION: In our study, fecal calprotectin results were found to be significantly higher in children 12 months and younger than other age groups. Fecal calprotectin elevation is significant in some GIS diseases, especially IBD. Therefore, the benefit of testing fecal calprotectin should be considered in patients without suspected IBD. As stated in the literature, fecal calprotectin elevation in some rheumatological diseases was not significant in our study. In this respect, studies with a larger sample size will be illuminating regarding the use of fecal calprotectin and reference values in the pediatric patient group.

Key Words: child, diagnosis, faecal calprotectin, gastrointestinal symptoms, clinical application, diagnosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı, immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikte bir proteindir. Nötrofiller başta olmak üzere monosit, makrofaj ve bazı epitelyal hücrelerden salınan kalprotektinin enfeksiyöz, immünolojik, malignite kaynaklı birçok durumda düzeyi arttığından kalprotektin inflamasyon göstergesi bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır [1]. Kalprotektin plazma, idrar, dışkı, tükürük, sinoviyal sıvı, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. Gastrointestinal sistem (GİS) inflamasyonu serumda bakılan akut faz tetkiklerine göre daha özgül olarak yansıtması, non-invaziv olması ve ucuz bir test olması açısından fekal kalprotektin (FK) ölçümü pediatrik hasta grubunda önemli bir yer tutmaktadır.

Pediatrik hasta grubunda GİS gelişimi, intestinal geçirgenlik, immün sistem yanıtı gibi birçok nedenle FK referans değerleri net sınırlandırılmamıştır. Ayrıca doğum şekli, anne sütü ve formül süt kullanım süreleri de yaşamın ilk aylarında FK düzeylerini etkilemektedir [1-3]. Yaşamın ilk yılında FK düzeyinin belirgin yüksek olduğu, yaş ilerledikçe düzeyin azaldığı bilinmektedir. Ancak pediatrik hasta grubunda hastalık tanısı koyduracak kesin bir eşik değer belirlenmemiştir. Birçok çalışmada 4 yaş ve üzerinde erişkinde olduğu gibi 50 µg/gr sınır değer olarak kabul görmüş, 4 yaş altında ise farklı sınır değerler bildirilmiştir [4].

GİS'deki inflamasyonu göstermesi sebebi ile İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) tarama ve takibinde önemli yeri olan FK'nin GİS dışındaki birçok hastalıkta da arttığı son çalışmalarda gösterilmiştir. Akut enfeksiyöz gastroenterit, inek sütü protein alerjisi, peptik ülser hastalığı, transplant rejeksiyonu, GVHD (Graft versus host hastalığı), kistik fibrozis, romatoid artrit, vaskülitler, endotel hasarı ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı, infantil kolik, çölyak hastalığı, kolon kanseri, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç(NSAİİ) enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz, Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), juvenil idiopatik artrit, kardiyometabolik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek FK düzeyleri bildirilmiştir [5-11].

Genel Çocuk polikliniğimize çeşitli yakınmalarla birçok çocuk başvurmaktadır. Birçok hastalıkta yüksek saptanabilen ve kesin bir eşik değeri de olmayan FK tetkikinin gereksiz istenmesi tanıya yardımcı olmayacağı gibi olası yüksekliklerle ileri tetkiklere sürüklenen hasta

ve sistem açısından da zaman kaybı oluşmaktadır. Gerektiği yerde FK istemek, bu gerekliliği belirlemek için de FK ile ilişkili hastalıkları tespit etmek gerekmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamız polikliniğimize başvurusunda FK tetkiki yapılan çocukların başvuru şikayetleri, FK düzeyleri, aldıkları tanılar ve bunları etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla planlandı.



GENEL BİLGİLER

Kalprotektinin Tanımı:

Kalprotektin 36 kDa ağırlığında kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir[12]. Başlıca nötrofillerde olmak üzere monosit, makrofaj ve epitelyal hücrelerde bulunur[1]. Diğer birçok nötrofilik belirtecin aksine kalprotektin, nötrofilin sitoplazmik içeriğinin %60'ını yansıtır[13]. Kalprotektin immünmodülatör, antiproliferatif, antimikrobiyal etkiye sahip bir moleküldür. Kalprotektin ilk kez 1980 yılında Fagerhol ve arkadaşları tarafından L1 protein olarak adlandırılmıştır[14]. Takip eden yıllarda çeşitli araştırmalarda L1 proteini[14], S100A8 ve S100A9 protein kompleksi[15], 27E10 antijen[16], kistik fibroz antijeni[17], miyeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP8/14)[18], kalgranulin A/B[19, 20] olarak anılmıştır. Steinbakk ve ark. tarafından 1990 yılında kalsiyum bağlayan, antimikrobiyal etkili protein anlamında kalprotektin adı ile kullanımı önerilmiştir[21].

Kalprotektinin Moleküler Yapısı:

Kalprotektin; S100 (S100 A8 / A9) protein ailesine mensup, molekül ağırlığı 36,5 kDa olan non-kovalent heterodimer yapıda bir sitozolik proteindir[22, 23]. S100 proteinlerini kodlayan genler 1. Kromozom 1q21 bölgesinde epidermal farklılaşma kompleksinde bulunurlar [24]. Ağırlıklı olarak miyeloid seride eksprese olduğu için MRP8 ve MRP14, kalsiyum bağlayıcı özelliği nedeni ile Kalgrulin A ve Kalgrulin B olarak da isimlendirilmiştir [25]. Günümüzde S100 A8/A9 kompleksi için molekülün yapı ve antimikrobiyal fonksiyonlarını tüm hatlarıyla anlatan kalprotektin terimi kullanılmaktadır [26].

Kalprotektin, bir hafif (MRP8) ve iki ağır (MRP14) polipeptid zincirden oluşur. MRP8 ve MRP14 polipeptid zincirler 11 ve 14 kDa'lık moleküler ağırlığa sahiptir ve sırasıyla 93 ve 114 amino asitten oluşur [18, 27], nötrofil ve monositlerde majör kalsiyum bağlayıcı molekül olarak görev yaparlar. Hafif zincir (MRP8), molekülün aktif olan alt ünitesidir. MRP14 ise MRP8'in erken bozulmasını önleyen düzenleyici alt birimdir [28].

S100 protein ailesinin elemanları ilk olarak 1960'ların ortasında sığır beyin dokusundan izole edilmiş ve %100 amonyum sülfat çözeltisi içinde çözünür olduğu için S100 proteini olarak adlandırılmıştır [29]. S100 A8/A9 proteinleri, kalsiyum bağlayıcı EF-el ailesinin en büyük

üyesidir. EF- el motifi; sarmal-ilmek-sarmal yapısal alanı içeren, yüksek oranda kalsiyum bağlayıcı özelliği olan protein ailesidir.

Kalsiyum iyonu (Ca^{+2}), birçok hücre fonksiyonunun gerçekleşmesinde rol alan ikincil haberci moleküldür [30]. Kalsiyum ve çinko bağlanması ile meydana gelen konfirmasyonel değişiklikler sonucu S100A8/9 kompleksi heterodimerik, homodimerik, trimerik ve tetramerik bir kompleks haline gelir ve birçok hücre fonksiyonunun gerçekleşmesinde rol oynar [31]. Kalsiyum bağlı kalprotektin ısıya ve proteolitik enzimlere karşı dirençlidir [32].

Kalprotektinin sitozolden plazma membranına salınımını kalsiyum sağlar. Bu sebeple yüksek kalsiyum konsantrasyonlarında kalprotektin agregasyonu indüklenir [33]. Fizyolojik şartlarda, kalprotektinin heterodimerik formu; kompleks S100 A8 / A9; nötrofiller ve monositlerdeki deterjanda çözünür sitoplazmik protein içeriğinin sırasıyla% 40 ve% 5'ini oluşturur [34]. Hücre içi fonksiyonları için heterotetramerizasyon elzemdir , ancak in vivo koşullarda homodimer formun etkinliğine dair bilgi yoktur [35].

Kalprotektinin yapısındaki her iki zincir de antibakteriyel aktivitesinde rol alan histidin bazlı çinko bağlama dizileri (His-X-X-X-His motifi) içerir. Kalsiyum dışında çinko bağlayıcı alanlar da içeren kalprotektinin bağlama bölgelerindeki motifleri farklı olduğundan çinko bağlama kapasitesi kalsiyum bağlanmasından etkilenmez ve bu kapasite S100 ailesindeki diğer proteinlere oranla yüksektir [36] [33]. Çinko iyonları bakteriyel büyümede etkilidir. Kalprotektine bağlandığında şelasyon etkisi ile çinko düzeyi azalır. Bu sayede kalprotektinin antimikrobiyal etkisi ortaya çıkar. Aynı zamanda çinko bağımlı enzimatik aktiviteler de inhibe olur. Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), 4 anjiyogenez aktivitesi, yara iyileşmesi inflamasyon, kanser ve doku tahribatı gibi süreçleri de etkiler [28, 33, 37].

Kalprotektin kalsiyum ve çinko dışında Ni, Mn, gibi divalen metal iyonlarını da bağlama özelliğine sahiptir [38].

S100 proteinleri protein fosforilasyonu, transkripsiyonu, hücre farklılaşması, hücre döngüsü regülasyonu, kinaz aktivite regülasyonu, hücre iskeleti ve membran etkileşimleri, hücre büyümesi ve proliferasyonu, hücre motilitesinin düzenlenmesinde rol alır [39]. Ayrıca antimikrobiyal, sitostatik ve kemotaktik etkileri ile inflamatuvar ve immün yanıt regülasyonu da sağlar[21] [40].

Kalprotektinin Dağılımı:

Kalprotektin başlıca nötrofillerde olmak üzere monositlerde, makrofajlarda, keratinize olmayan skuamöz epitel hücrelerinde, bazı mukozal epitelyal hücrelerde, böbrek tübül epitelyal

hücrelerinde bulunur[1] [21]. Diğer birçok nötrofilik belirtecin aksine kalprotektin, nötrofilin sitoplazmik içeriğinin %40 [41] - %60'ını [13] yansıtır.

Kalprotektin, uyarı ile aktif olarak ya da hücrel hasar, nekroz sonrası pasif olarak hücre dışına salınır[25, 42, 43]. Nötrofillerden aktif ya da pasif şekilde salındıktan sonra glikozaminoglikanlara (GAG'lar), ileri glikasyon son ürünleri reseptörüne (RAGE) ve toll-benzeri reseptör 4'e (TLR4) reseptörlerinden birine bağlanarak immün modülatör etki gösterir [26] .

Kalprotektinin çözünür formu plazma, idrar, intestinal sıvı, vücut sıvıları, feçeste bulunur [36]. İnflamasyon durumunda eklem sıvısında[44], idrarda [45], beyin omurilik sıvısında [46], tükürkte [47] de bulunduğu gösterilmiştir.

Kalprotektinin Fizyolojik Rolü:

Kalprotektin (S100A8 ve S100A9) hücre içi ve hücre dışı birçok fonksiyonu vardır [26]. Bir inflamasyon durumunda inflamatuvar bölgeye ilk gelen immün sistem elemanları nötrofiller ve monositlerdir. Bu hücrelerin inflamatuvar bölgeye göçünü; integrin, selektin, klasik adezyon molekülleri, kemokinler ve hasar ilişkili moleküller (DAMPs) sağlar. Nötrofil aktivasyonunun başta patojen maruziyeti ile olduğu düşünülse de alarmin ve DAMPs isimli endojen ligandlarla da inflamatuvar yanıtın tetiklendiği gösterilmiştir [48].

DAMP'lar fizyolojik koşullarda hücre ya da ekstraselüler matriks içinde bulunan, hücrel stres veya hasar durumunda inflamasyonu başlatan endojen moleküllerdir [11, 49]. Aktive fagositlerden salınarak monositlerdeki TLR-4 ve RAGE (receptor for advanced glycationend-products= ilerlemiş glikolizasyon son ürünü reseptörü) reseptörlerine bağlanmasıyla kalprotektin, DAMPs ailesinin önemli bir elemanı olarak değerlendirilmiştir [11, 49]. Aynı zamanda JNK, ERK1/2, p38, JAK/STAT gibi sinyal iletim yollarında sinyal molekülü olarak da görev yapar. Bağışıklık yanıtının yanında inflamatuvar süreçlerin yönetiminde, yara onarımında da rol sahibidir. Çinkoya bağlanarak antimikrobiyal etkinlik sağlar ve çinko bağımlı enzimlerin etkili olduğu işlemleri yönetir [28, 33, 37].

Önemli bir hücre içi ikincil mesajcı olan kalsiyum molekülüne yüksek afinite ile bağlanarak hücre içi haberleşme , protein fosforilasyonu, transkripsiyonu, hücre farklılaşması, hücre döngüsü regülasyonu, kinaz aktivite regülasyonu, hücre iskeleti, mikrotübüler etkileşim ve fagosit göçü, membran etkileşimleri, hücre büyümesi ve proliferasyonu, hücre motilitesinin düzenlenmesinde rol alır [11] [39]. Ayrıca antimikrobiyal, sitostatik ve kemotaktik etkileri ile inflamatuvar ve immün yanıt regülasyonu da sağlar[21] [40].

Kalprotektin, çeşitli hücre tipleri üzerinde farklı düzenleyici etkileri vardır. Normal fibroblastlar ve farklı tümör hücreleri üzerinde büyüme inhibe edici ve apoptozisi indükleyici etkilere sahiptir. Kemotaktik ve sitotoksik etkileri de olan kalprotektin inflamasyon durumunda ise fibroblast ve inflamasyonda görevli hücrelerin çoğalması ve hayatta kalması için düzenleyici rol üstlenir. Bu sebeplerle kalprotektinin uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunmasının sitotoksik olabileceği ve kronik inflamasyonda doku onarımında lokal gecikmeye neden olabileceği öne sürülmüştür [26].

Kalprotektinin Enfeksiyon ve İnflamasyondaki Rolü:

Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı, immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikte nötrofilik sitozolik bir proteindir. Nötrofiller başta olmak üzere monosit, makrofaj ve bazı epitelyal hücrelerde bulunan kalprotektin, nötrofilin sitoplazmik içeriğinin % 40 [41] - % 60'ını [13] yansıtır, bu da her bir nötrofil hücresi için hücre başına 5 ila 25 pikogram kalprotektin demektir [50].

Monositlerde ise toplam protein içeriğinin yaklaşık %1,6'sını kalprotektin oluşturur [44]. Bir patojen varlığında ya da hücre hasarı olması durumunda inflamasyon bölgesine ilk olarak nötrofiller gelir ve inflamatuvar yanıtta anahtar rol oynar. Nötrofillerin aktivasyonu ve monositlerin endotelial adezyonu sonucunda, sinyaller aracılığı ile kalprotektin mikrotübüler sistem ile hücre dışına salınır ve ekstraselüler alanda kalsiyuma bağlanarak fonksiyonel formu olan heterotetramer yapıya dönüşür [23]. Heterotetramer formda iken mikrotübüller (aktin, keratin, vimentin) ile etkileşerek fagosit göçüne katkıda bulunur. Endotel uyarılması aynı zamanda kalprotektin sentezinde rol alan protein kinaz aktivasyonunu da sağlayarak kalprotektin artışını sağlar [51]. Kalprotektinin endotele tutunması ile endotelin geçirgenliği artar ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması ile nötrofil ekstrasvazasyonu artar [11].

Nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri, kalprotektin alt üniteleri arasında disülfid bağları oluşumuna sebep olur. Yapısal modifikasyona uğrayan kalprotektin böylece proteolize daha duyarlı hale gelir [23].

Kalprotektin, aktive nötrofil ve monositlerin yanında, inflamasyon durumunda kemik iliği hücreleri, bazı mukozal epitel hücreleri, mikrovasküler endotelial hücreler, fibroblastlar tarafından da sentezlenebilmektedir [11, 36]

Kalprotektin çinko ve manganez gibi mikrobiyal büyüme için önemli metalleri bağladığından önemli bir antimikrobiyal moleküldür. Maya ve mantarların gelişimini baskılar. *Candida albicans* için minimal inhibitör konsantrasyonu 10-20 mg/ml'dir. Kalprotektinin

antibakteriyel etkisi de vardır ancak bu etki için gereken minimal inhibitör konsantrasyon antifungal etki değerine göre daha yüksektir [21]. Aynı zamanda laktoferrin ile iş birliği yaparak *Candida albicans*'a karşı koruma sağlar.

Molekölün MRP-8 alt ünitesi hem nötrofil ve makrofajlar için kemotaktik etkiye sahiptir hem de mürin makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptör (scavenger) ve Mac-1 reseptörlerinin ekspresyonunu artırır [24]. İnflamasyonda görevli hücrelerde ve fibroblastlarda büyüme inhibisyonu yapar, bu hücrelerde apoptozisi uyararak inflamasyonun kontrolüne katkıda bulunur. Ancak bu durum aynı zamanda doku iyileşmesinin de gecikmesine neden olur [24]. Endotel hücrelerinde p53, bak, bax gibi proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu indüklediği, anti-apoptotik gen ekspresyonunu ise inhibe ettiği gösterilmiştir [32].

Çeşitli tümörlerde S100 A8/S100A9 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Kalprotektinin endojen reseptörü olan TLR-4' ün tümör hücrelerinde eksprese olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kalprotektin ile artan inflamatuvar ortamın tümör gelişimi ve metastaz oluşumunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir [11]

Kalprotektinin bağlandığı reseptörlerden biri olan RAGE reseptörü immunglobulin superaillesinin inflamasyon, kanser gibi durumlarda görülen çok ligandlı bir üyesidir. Hücre yüzeyinde çoklu kalprotektin bağlayıcı kompleks olarak görev yapar ve sinyal iletimini sağlar. [52]. RAGE, yara iyileşmesi, tümör hücrelerinin çoğalması, sistemik amiloidoz gibi inflamatuvar hastalıklarda, diyabetik komplikasyonların patogeneğinde önemli rol alır [53].

Özetle kalprotektin fizyolojik görevlerinin yanı sıra inflamatuvar yanıtın da birçok basamağında etkin rol oynamaktadır. Bu sebeple enfeksiyöz, immünolojik, malignite kaynaklı birçok durumda düzeyi artar ve inflamasyon göstergesi bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır.

Kalprotektin plazma, idrar, dışkı, tükürük, sinoviyal sıvı, beyin omurilik sıvısı, gibi vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. Plazma kalprotektin düzeyi erkeklerde kadınlara göre %30 daha yüksektir. Dışkı kalprotektin konsantrasyonu kandaki düzeyine göre 6 kat daha yüksektir [54]. Bu sebeple intestinal inflamasyonu yansıtması açısından FK önemli bir biyobelirteçtir.

Gastrointestinal sistemde herhangi bir etiyolojiye bağlı olarak başlayan inflamasyonda mukozal geçirgenlik artışı ile nötrofil ve monositlerin bağırsak lümenine infiltrasyonunu gerçekleştirir [55]. Hasarlı ve ölü hücrelerden çok miktarda kalprotektin bağırsak lümenine salınır ve dışkıyla atılır. Bu sebeple dışkıda ölçülen kalprotektin seviyesi, bağırsak lümenindeki inflamasyonu non-invaziv olarak yansıtması açısından önemlidir.

Birçok gastrointestinal sistem hastalığının tanısında altın standart yöntem endoskopik görüntüleme ve doku biyopsisidir. Ancak endoskopi invaziv, sağlık kaynakları ve iş gücü gerektiren ve komplikasyonlara neden olabilen bir işlemdir [56].

Serum beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları intestinal inflamasyonla seyreden hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılsa da bu hastalıklara özgüllüğü ve hastalıkların aktivasyonu açısından korelasyonunun zayıf olduğu gösterilmiştir [57]. Bu nedenle ucuz, girişimsel olmayan, özgül testlerin kullanımına ihtiyaç duyulmuştur.

Erişkinlerde inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında önceden altın standart yöntem olarak değerlendirilen indiyum-111 etiketli nötrofilik granulositlerin fekal atılımını ölçen işaretli lökosit sintigrafi (İLS) yöntemi kullanılmakta idi. ILS yöntemi ile gösterilen intestinal inflamasyonun, FK ile korele olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş, yüksek maliyet, kullanım zorluğu ve radyasyon maruziyeti gibi nedenlerle bu yöntem yerini FK'e terk etmek durumunda kalmıştır [58-60].

Fekal kalprotektin intestinal inflamasyonu yansıtır olmakla birlikte gastrointestinal sistemin belirli bir bölgesi veya hastalığına spesifik değildir. FK değeri yanında hastanın klinik bulgu ve diğer laboratuvar belirteçlerinin bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Örneğin mukozaya geçen nötrofil miktarı ile korele olduğu için nötroopenik hastalarda bakılan kalprotektin düzeyinin yanlış negatif sonuç verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır [36].

Fekal kalprotektinin pediatrik yaş grubundaki yeri ve değerlendirilmesi

Fekal kalprotektin; kalsiyuma bağlanarak tetramerize olduğunda yüksek ısı direncine sahip olur, oda sıcaklığında 1 haftaya kadar stabil kalabilir. Bu biyokimyasal özelliği ile bağırsak inflamasyonunu göstermede kullanılan laktoferrin, nötrofil elastaz ve lökosit esteraz gibi diğer fekal belirteçlere kıyasla üstünlük sağlar. Aynı zamanda kalsiyuma bağlandıktan sonra heterotetromer yapıya dönüşen molekül proteolitik tepkimelere ve kolondaki bakterilerin sebep olduğu proteolize karşı dirençli hale gelir [61].

Gastrointestinal inflamasyonu serumda bakılan akut faz tetkiklerine göre daha özgül olarak yansıtması ve non-invaziv olması açısından FK ölçümü pediatrik hasta grubunda önemli bir yer tutmaktadır.

Sağlıklı erişkinlerde 50 µg/g FK anlamlı kabul edilmektedir [4]. Sağlıklı çocuklarda ise bu sınır yaşa göre değişkenlik göstermektedir [62, 63]. Zhu ve arkadaşlarının 1-4 yaş arasındaki 274 sağlıklı çocukta FK düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada 1-2 yaş ile 2-3 yaş arasında

anlamli fark gözlenmezken, 1-2 ve 3-4 yaş arasında anlamlı farklılık saptanmıştır [64]. Fagerberg Yapılan çalışmalarda FK için sınır düzeyinin 4-17 yaş grubundaki çocuklarda da erişkinlerdeki gibi 50 µg/gr olarak belirlenmiştir [4]. Çocuk yaş grubunda FK düzeyi yaşa göre değiştiği gibi özgüllük ve duyarlılığı da değişebilmektedir [65].

Doğum haftasından bağımsız olarak yenidoğan ve bebeklik döneminde FK düzeyinin çocukluk ve erişkin dönemdekine göre daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir [4]. Bu durumun immun sistemin fizyolojik immatüritesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. İlk 12 ayda bebeğin bağırsak geçirgenliği yüksek, bağırsak lümenine nötrofil göçü daha kolaydır. Yine bu dönemde sindirim materyallerine karşı antijenik yanıt fazladır ve bağırsak florası yeni gelişmektedir [3]. Bu sebeplerle yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde daha yüksek olan fekal kalprotektin düzeyi yaş ilerledikçe giderek düşer. Bağırsak immatüritesinin yanında postnatal yaş, beslenme şekli, doğum şekli, ilaç kullanımı gibi faktörleri de değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır ancak bu çalışmalar sonucunda anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır [1-3].

Formül süt ile beslenen bebeklerde, anne sütünde bulunan ve intestinal sıkı bağlantıların kapanmasını hızlandıran insan süt faktörünün eksik olduğu düşünülerek intestinal geçirgenliğin daha fazla olması beklenmektedir. Ancak Yoo Me Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6 ay altında, anne sütü ile beslenen süt çocuklarında FK düzeyi daha yüksek saptanmıştır [1]. Çalışma sonucunda anne sütünde bulunan başka faktörlerin de intestinal geçirgenliği etkilediği, anne sütü ile beslenenlerde güçlü immün sistem yanıtının göstergesi olarak ilk 6 ayda daha yüksek FK düzeyi olduğu düşünülmüştür [1]. Buna karşın formül mama veya karışık beslenme tipi olanlarla anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yine bu çalışmalardan birinde sezaryen doğum ve formül süt alım öyküsü olanlarda FK değerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Beslenmenin FK üzerine etkisini aydınlatmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [1, 66].

Fekal kalprotektin yüksekliği intestinal inflamasyonun bir göstergesi olduğundan pediatrik popülasyonda birçok hastalığın ayırıcı tanısında kullanılan ucuz, non-invaziv bir biyobelirteçtir [67].

Kalprotektin, İBH, akut enfeksiyöz gastroenterit, inek sütü protein alerjisi, peptik ülser hastalığı, transplant rejeksiyonu, GVHD, kistik fibrozis, romatoid artrit, vaskülitler, endotel hasarı ile ilişkili kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların tanı ve takibinde giderek artan öneme sahiptir [9-11] Bunun yanı sıra infantil kolik, çölyak hastalığı, kolon kanseri, NSAİİ enteropatisi, alkolik

enteropati, kronik pankreatit, siroz, AAA, juvenil idiopatik artrit, kardiyometabolik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek FK düzeyleri bildirilmiştir [5-8].

İnfanıl kolik, ilk üç ay daha belirgin olmak üzere süt çocukluğu döneminde görülen sağlıklı bebekte şiddetli ağlama atakları ile giden önemli sorunlardan biridir. Etiyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Rhoads ve arkadaşlarının kolik etiyolojisinde intestinal flora immatüritesinin ve inflamasyonun rol oynayabileceğini düşünerek yaptığı çalışmada kolikli bebeklerin FK düzeyini infanıl kolik görülmeyen bebeklere kıyasla iki kat daha yüksek saptamıştır [68]. Asgarshirazi ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada ise kolikli bebekler ve kolik olmayan bebeklerin FK düzeyi arasında fark saptanmamıştır [69].

İBH, genetik yatkınlığı olan bireylerde immün ve mikrobiyatal disregulasyon sebebi ile ortaya çıktığı düşünülen kronik inflamatuvar durum olarak tanımlanmaktadır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki alt tipi bulunmaktadır. Crohn hastalığında GİS'in herhangi bir alanı tam kat tutulurken, ülseratif kolit genellikle kolona sınırlı ve mukozal tutulum ile seyretmektedir. Son yıllarda inflamatuvar bağırsak hastalığı sıklığında artış gözlenmektedir. Bu artışa sebep olarak modern hayat tarzı, aşırı besin hijyeni, bazı özel diyetler ve antibiyotik kullanımı suçlanmaktadır [70].

İBH'nin ağırlığı çocuğun büyüme gelişmesini etkilediği kadar yaşam kalitesini, duygusal ve davranışsal gelişimini de etkilemektedir. Çocuklar hastalığın alevlenme dönemleri, sık hastanede izlem ihtiyacı gibi sebeplerle okul öncesi çağda arkadaşlarıyla ortak aktivitelere katılımda, sonrasında ise okul devamlılığında kesintiye sebep olabilmektedir. İBH genellikle karın ağrısı, kronik ishal, kanlı dışkılama, büyüme gelişme geriliği, kilo kaybı, gibi özgül olmayan semptomlarla ortaya çıkar. Öykü ve fizik muayene ile şüpheyne düşülen durumlarda CRP, ESR, ASCA, pANCA gibi laboratuvar testler, radyolojik görüntüleme yöntemleri yol gösterici olabilmektedir. Ancak altın standart tanı yöntemi endoskopik biyopsi ve histolojik değerlendirmedir [71]. FK yüksekliği İBH'ndan şüpheyne duyulan hastalarda endoskopik girişim öncesi tanıyı destekleyen girişimsel olmayan önemli bir tetkiktir. Yüksek duyarlılığı sayesinde İBH tanısında ve tanı almış çocukların relapsının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Yüksekliği tanı ya da relaps lehine değerlendirilebilir ancak normal aralıkta olması tanıyı ekarte ettirmez [72]. Holtman ve arkadaşlarının 2016 yılında birinci basamakta kronik gastrointestinal semptomlar ile değerlendirilen 116 çocukla yaptığı bir vaka-kontrol çalışmasında; yüksek FK düzeyinin İBH için anlamlı olmadığı ancak düşük düzeylerin İBH ekartasyonunu güvenle sağladığı gösterilmiştir [73]. Fagerberg'in çalışmasında belirttiği gibi Henderson ve ark. da

kolorektal inflamatuvar bağırsak hastalıklarından şüphe duyulan çocuklarda endokoskopi gerekliliğini öngörmede FK'nin değerli olduğunu savunmuştur [67, 74].

Daha önce birçok çalışmada belirtildiği gibi FK İBH'nın tanısında olduğu kadar takibinde de önemli yer tutmaktadır. Güncel ECCO-ESPGHAN rehberinde özellikle şikayetini dile getirmekten imtina eden ergen hasta grubunda ve İBS ile birlikteliği olan İBH hastalarında periyodik FK bakılmasının faydalı olacağı belirtilmiştir [75].

Artrit gruplarında sinoviyal sıvıda yüksek olan S100 A8/A9 düzeyinin serumda da hastalık aktivitesi ile korele olacak düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır [11]. Yıllar içinde birçok romatolojik hastalıkta, özellikle erişkin hastalarda kalprotektin düzeyinin yüksekliğini belirten çalışmalar yapılmıştır. Juvenil idiopatik artrit (JİA) tanılı çocuklarda gastrointestinal semptomlar sık görülmekte ve bunların birçoğunun histolojik değerlendirmesi hafif-orta nonspesifik inflamasyon ile uyumlu olarak raporlanmıştır [76, 77] Genellikle bu durum JİA tedavisi için verilmekte olan NSAİİ'lara (Non-steroid antiinflamatuvar ilaç) bağlanmış olsa da bu durumun bağırsak inflamasyonu ile ilişkili olabileceği de düşünülmüştür [78]. Lamot ve arkadaşları yaptığı kesitsel çalışmada; EİA (entezit ilişkili artrit) tanılı çocuklarda diğer JİA tipi tanısı olan ve tanısız olup muskuloskeletal sistem şikayeti olan çocuklara göre FK düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu göstermiştir. Bu yüksekliğin özellikle aktif hastalık döneminde belirgin olması bağırsak ve muskuloskeletal sistemde paralel bir inflamasyon varlığını yansıtmaya açısından anlamlı bulunmuştur [79].

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA); tekrarlayan ateş, karın ağrısı ve serozit atakları ile seyreden, otozomal resesif kalıtılan otoimmün bir hastalıktır. Demirbaş ve ark. 2019 yılında 66 AAA tanılı ancak atak döneminde olmayan çocuk ile FK düzeyini değerlendiren bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre hiçbir şikayeti olmayan, laboratuvar bulguları negatif olan AAA tanılı yaş ortalaması 10,1 olan çocuklarda medyan FK değeri 192 µg/gr, saptanmış, hastaların %62'sinde FK 50 µg/gr üzerinde bulunmuştur. Klinik ve akut faz yanıtı atak lehine olmasa da yüksek FK varlığı intestinal inflamasyon lehine yorumlanmıştır. M694V mutasyonu taşıyan hastalarda klinik şiddet daha ağır ve FK daha yüksek saptanmıştır [80].

Hayashid ve arkadaşlarının 2020 yılında 27 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada; Behçet Hastalığı tanısı olan hastalarda ince bağırsak lezyonlarının sağlıklı bireylere göre daha sık olduğu ve bu amaçla taramada FK'nin kullanılabileceği öne sürülmüştür [81]. FK düzeyinin aynı zamanda hastalık şiddeti ile orantılı olduğunu gösterilmiştir [82, 83].

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları pediatrik hasta grubunda oldukça sık görülmektedir. Enfeksiyöz ishallerde en sık sebep virüsler olmakla birlikte bakteriyel etkenin

sebepler olduğu ishaller de çocuk hastalarda sıklıkla görülmektedir. Chen ve arkadaşlarının 153 çocukla yaptığı prospektif çalışmada; FK düzeyinin *Salmonella* ve *Campylobacter jejuni* enfeksiyonlarında belirgin yüksek olduğu, takibinde rotavirüs ve diğer viral ishallerde de kontrol grubuna göre yükseklik saptanmıştır. FK seviyesinin enfeksiyonun klinik şiddeti ile korele olduğu da gösterilmiştir [84].

Çölyak hastalığı; ince bağırsak mukozasında glutene karşı T hücre ilişkili immün yanıtla prezente olan, intestinal ve ekstraintestinal birçok semptomla seyreden bir hastalıktır. Ertekin ve arkadaşlarının 29 hasta ile yaptığı çalışmada Çölyak hastalığı tanılı çocukların FK düzeylerinin sağlıklı çocuklara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve bu yüksekliğin de villüs atrofi derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir [85]. Henüz tedavi almamış yeni tanı koyulan Çölyak hastalarında, artan FK konsantrasyonunun glutensiz diyet ile beslenme sonrası normale döndüğü gösterilmiştir. Berni ve ark. FK'nin tedavi yanıtında kullanılabilecek bir test olduğunu öne sürmüştür [66].

Atopik dermatit; immün disregülasyon, çevresel faktörler, cilt bariyer disfonksiyonu ile ilişkili bir hastalıktır. Bağırsak epitel inflamasyonu sonucu bariyer fonksiyonunun bozulması birçok hastalıkta olduğu gibi atopik dermatit patogenezinde de suçlanmaktadır. Seo ve arkadaşlarının 65 atopik dermatit tanılı çocukta yaptığı çalışmada ağır atopik dermatit tanılı çocuklarda FK düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek çıktığı bildirilmiştir [86]. Orivuori ark, 2 aylıkken bakılan FK değeri 90 persentil üzerinde olan bebeklerde 6 yaşında astım/bronşiolit gelişim riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptamıştır [87].

Xiong ve ark. 2020 yılında yayınlanan derlemesinde, besin alerjisi tanı ve tedavi yanıtını değerlendirmede FK'nin potansiyel bir biyobelirteç olabileceği sonucuna varılmıştır [88]. Ancak FK lokal inflamasyonun bir belirteci olduğundan GİS ilişkili şikayeti olmadan başvuran çocuklarda besin alerjisi varlığını değerlendirmede dikkat edilmesi gerekmektedir [10, 88].

B hücre düzeyi belirgin düşük olan SDİY (Yaygın değişken immün yetmezlik) hastalarında FK'nin sıklıkla yüksek olduğu gösterilmiştir [89]

COVID 19; SARS- CoV-2'nin gastrointestinal sistemde ACE2 ve transmembran serin proteazları gibi spesifik reseptörlere bağlanarak kemokin salınımına, nötrofil, makrofaj ve T hücre göçüne sebep olarak akut intestinal inflamasyona sebep olduğu gösterilmiştir.

Yoğun bakım ihtiyacı olmaksızın hastanede izlenen COVID-19 tanılı 40 erişkin hasta ile yapılan çalışmada ishali olan hastalarda FK düzeyinin ishali olmayanlara göre belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir [90]. COVID 19 tanısı olan çocuklarda şok ve çoklu organ yetmezliği ile seyreden ve yoğun bakım ihtiyacı gerektiren MIS-C (COVID-19 ilişkili

Multisistem İnflamatuvar Sendrom) tablosu tanımlanmıştır. MISC tanısı olan ve olmayan COVID 19 tanılı çocukların karşılaştırıldığı 11 vakalık çalışmada; MIS-C tanılı çocuklarda FK düzeyi 50 µg/gr üzerinde ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Ancak bu yükseklik İBH'nda olduğu kadar yüksek değildir [91]. Giuffrè ve arkadaşlarının 25 erişkin hasta ile yaptığı çalışmada, GİS tutulumu olmayan, pnömoni tanılı COVID-19 hastalarında FK düzeyinin 50 µg/gr üzerinde saptanması, GİS semptomu olmaksızın FK yüksekliği olduğunu göstermiştir [92].



GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Amacı ve Tipi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'nde 2015-2018 yılları arasında değerlendirilen çocuklarda bakılmış fekal kalprotektinin ayırıcı tanıda etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amacı ile yapılmış kesitsel bir çalışmadır.

Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Evreni

Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvurmuş ve FK tetkiki yapılmış 0-18 yaş arası çocukların dahil edilmesi planlandı.

Çalışmanın yürütüldüğü Genel Pediatri Polikliniği, hastanemize çeşitli yakınmalarla ayaktan başvuran ve acil müdahale gereksinimi olmayan çocuk hastaların ilk değerlendirildiği birimdir. Çocuklar şikayetleri doğrultusunda genel pediatri yaklaşımının gerektirdiği şekilde bütüncül olarak değerlendirilir. Ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayene ve gerekirse tetkikler yapılarak tanıya giden süreç yönetilir, uygun tedavi başlanır. Bazı hastalıklar ve durumlar Genel Pediatri Polikliniği'nden takip edilebildiği gibi bazı hastalar ise tanı konduktan sonra takip ve tedavi amacıyla uygun yan dal birimine yönlendirilir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya 2015-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvurmuş ve FK tetkiki yapılmış 0-18 yaş arası çocuklar dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 0-18 yaş arası olmak
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Pediatri Polikliniği'ne 2015-2018 yılları arasında başvurmuş olmak
- Fekal kalprotektin bakılması ve tetkik sonucuna ulaşılması
- İletişim bilgilerine ulaşılması
- Çalışmaya katılmaya istekli olmak
- Türkçe soruları anlama ve cevap verme kapasitesine sahip olma

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

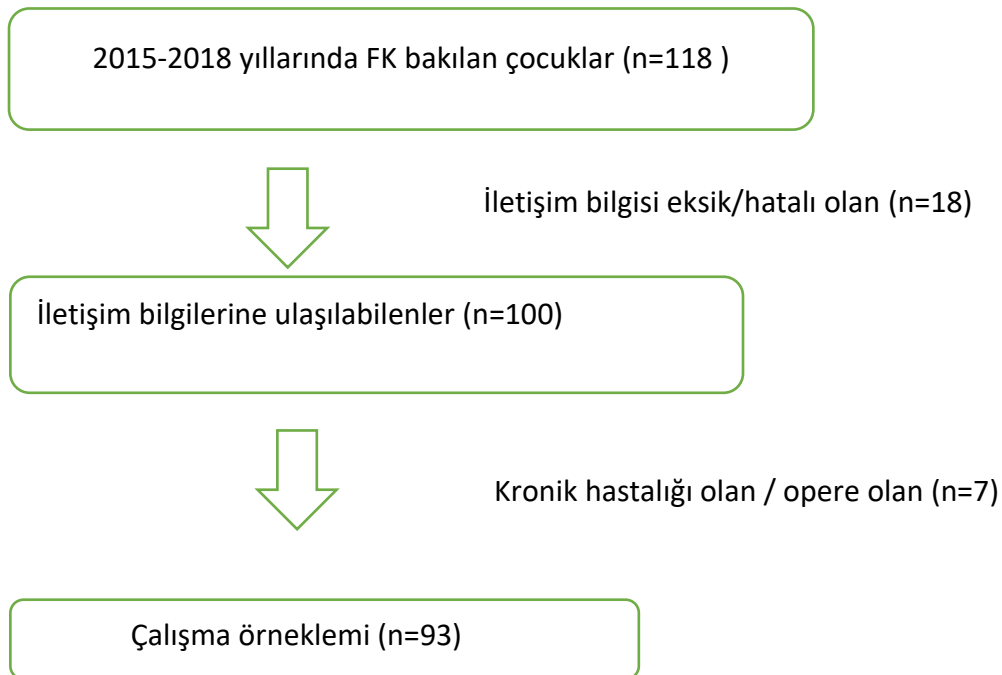
- Sistemik inflamasyonla giden bir kronik hastalık olması
- Genetik ve metabolik hastalık tanısı olması

- Majör konjenital anomali olması
- Dışkı verilen dönemde son bir ay içinde antibiyotik, steroid /steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanım öyküsü olması
- GİS operasyon geçirmiş olmak
- Çalışmaya katılmaya istekli olmamak

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan çocuklara herhangi bir ileri tetkik yapılmadı. Belirtilen tarihlerde FK tetkiki yapılan hastaların iletişim bilgilerine hastane otomasyon sistemleri (Ishop® ve ORACLE) üzerinden ulaşıldı. 2015-2017 verisinin tamamına ulaşılrken, hastane otomasyon sistem değişimi nedeni ile yaşanan teknik aksaklıktan ötürü 2018 yılı verilerinin yalnızca üç ayının verisine ulaşıldı.

Belirtilen tarihlerde FK bakılan tüm çocuklara ulaşılması amaçlandı. FK sonucu olan 118 hastanın 100 (%84,7) tanesine ulaşıldı. 18 hastanın iletişim bilgileri güncel olmadığından ulaşılamadı. 100 çocuğun ebeveynlerinden çalışmaya dahil edilebilmek üzere telefon ile aydınlatılmış sözel onam alındı.

Toplanan veriler sonucunda beş hasta AAA hastalığı, bir hasta juvenil idiopatik artrit (JİA) tanısı, bir hasta da apendektomi operasyonu geçirmiş olması sebebi ile çalışmaya dahil edilmedi. 93 katılımcının verileri ile çalışma tamamlandı.



Şekil 1: Çalışma örnekleminin oluşturulması

Verilerin Toplanması ve Çalışmanın Yürütülmesi

Çalışma örneklemini oluşturan çocukların sosyodemografik ve iletişim bilgilerine hastane otomasyon sistemleri (Ishop® ve ORACLE) üzerinden ulaşıldı. Ebeveynlere telefonla ulaşılarak çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışmaya dahil etmek için sözel onam alındı. İzin veren ebeveynlere hasta veri formundaki sorular soruldu. Ebeveyn ile görüşme ve muayene kayıtlarından edinilen bilgiler kaydedilerek çalışmanın verileri oluşturuldu.

Hasta Veri Formu

Çalışmamıza katılmaya onam veren ebeveynler ile yapılan telefon görüşmesinde aşağıdaki sorular yöneltildi:

- Yaş, cinsiyet, başvuru anındaki ikamet ettiği il,
- Doğum haftası: 37 haftanın altında olanlar preterm, 37-42 hafta arasında olanlar term, 42 hafta üzerinde olanlar postterm olarak değerlendirildi. Gestasyon haftasını hatırlamayan ancak zamanında doğup doğmadığı belirtilen çocuklar için ebeveyn beyanı kabul edilmiştir.
- Doğum kilosu, doğum şekli,
- Anne sütü ve formül alımı durumu: Toplam alım süreleri ay olarak kaydedildi.
- Akraba evliliği varlığı, evde sigara maruziyeti olup olmadığı, kardeş sayısı,
- Başvuru şikayeti, başvuruda kronik hastalık ve ilaç kullanım varlığı,
- Gluten hassasiyeti düşündürecek şikayet varlığı,
- Dışkı tetkiki verildiği sırada kullanılan ilaç varlığı,
- Dışkı tetkiki verildiği günden önceki son bir ay içinde aşılama öyküsü varlığı: Geriye dönük sorgulama yapıldığından hatırlayamayan ebeveynler olabileceğinden ortak dil oluşturmak amacı ile tüm ebeveynlere çocuklarının Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi'ne uygun aşılanıp aşılanmadığı sorgulandı.
- Nöromotor gelişimi: Görüşülen ebeveynlere çocuğun baş tutma, oturma, yürüme, konuşma gibi nörolojik gelişim basamaklarının ve motor hareket kabiliyetlerinin akranlarına kıyasla normal zamanında olup olmadığı sorgulandı, herhangi bir ölçek uygulanmadı.
- Okul başarısı: Ebeveynlere sözel olarak kötü-orta-iyi şeklinde değerlendirme sunuldu, ölçek kullanılmadı.
- Ailede GİS ve/veya romatolojik hastalık varlığı
- Yeni tanı alma durumu: Bu süreçte yeni bir hastalık tanısı alıp almadığı, aldıysa tanı, tedavi ve takip yeri, devam eden bir şikayeti olup olmadığı kaydedildi.

Hasta veri formunun aşağıdaki bölümleri hastane otomasyon sistemindeki muayene kayıtlarından edinildi:

- Ayrıntılı anamnez,
- Başvurudaki vücut ağırlığı (kg) ve boy ölçümleri (cm)
- Başvuruda muayene notuna kaydedilen ön tanı
- Laboratuvar sonuçları (TKS, WBC, PLT, ESR, CRP, Total IgE, FK)

Laboratuvar Tetkikleri ve Değerlendirilmesi

Dışkı Örneğinin Alınması, Saklanması ve Analiz Edilmesi Süreci

Poliklinikte değerlendirildikten sonra dışkı tetkiki istenen çocuklara laboratuvar tarafından polipropilen dışkı kabı verilir ve dışkı örneği toplama hakkında ayrıntılı açıklama yapılır.

Polipropilen dışkı kabına alınan taze dışkı örneği aynı gün içerisinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Eser Element Laboratuvarı'na teslim edilir. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda analiz edilene kadar dışkı örnekleri -40 C°'de muhafaza edilir. Fekal kalprotektin kantitatif ölçümü için IDK® Calprotectin ELISA kiti (K 6927- Stubenwald-Alee 8a D-64625 Bensheim) kullanılır. Sonuçlar µg/gr dışkı şeklinde verilir.

Edinilen Verilerin ve Laboratuvar Tetkiklerinin Analizi

Yaşı göre vücut ağırlığı ve yaşı göre boy z-skorları (standart deviasyon skoru) Prof. Dr. Olcay Neyzi ve arkadaşları tarafından Türk çocuklarında yaptıkları çalışmadan elde edilen veriler referans alınarak hesaplandı [93].

Literatürde çocuklarda FK için kesin bir sınır değer yoktur ve yaşı göre FK düzeyleri değişiklik göstermektedir. Çalışmamızdaki çocukların yaşı dağılımı Hestvik ve Kolho'nun çalışmalarındakine yakın olduğu için çocuklar yaşı gruplarına göre bu çalışmalardakine benzer şekilde gruplandırıldı [94, 95]. Başvuru tarihindeki yaşı, 12 ay ve daha küçük çocuklar ≤ 1 yaşı grubu, yaşı 1 yıl ile 4 yıl arası çocuklar 1-4 yaşı grubu, 4 yıl ve daha büyük olan çocuklar ≥ 4 yaşı grubu olarak tanımlandı.

Fekal kalprotektin tetkiki ile eşzamanlı yapılan toplam lökosit sayısı (WBC) (/mm³), trombosit (PLT) (/mm³), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (mm/saat), C-Reaktif protein (CRP) (mg/L), Total İmmünglobulin E (Ig E) (kU/L) değerleri kaydedildi.

Hemoglobin (Hb) (g/dL), toplam lökosit sayısı (WBC) (/mm³), trombosit (PLT) (/mm³) Beckman Coulter LH 780 hematoloji analizatörü ile fotometrik ve empedans ölçümü ile çalışılır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (mm/saat) Yhlo Biotech Vision A analizörü ile infrared okuma yöntemi ile, C-Reaktif protein (CRP) (mg/L) Roche Cobas 600 cihazı ile türbimetrik yöntem ile, total İmmünglobulin E (Ig E) (kU/L) Snibe Diagnostim Maglumi 2000 cihazı ile kemilüminesans yöntemi ile çalışılır.

Bu tetkikler İstanbul Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarlarında çalışılmış olup Prof. Dr. Olcay Neyzi'nin "Pediatri" isimli kitabındaki normal değer aralıkları referans alınmıştır [96]. Referans değerler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Laboratuvar tetkiklerinin normal değer aralıkları

Beyaz Küre Sayısı (WBC, 10 ³ /µl)		Trombosit (PLT, 10 ³ /µl)	
0-1 gün:	9000-34000	0-7 gün:	84000-478000
1-7 gün:	5000-21000	>7 gün:	150000-400000
7-30 gün:	5000-19000		
1-12 ay:	6000-17500	C-Reaktif Protein (CRP, mg/L)	
1-6 yaş:	5000-14500	Normal aralık:0-5	
6-12 yaş:	5000-13500	Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR, mm/saat)	
12-18 yaş:	4500-12500	Normal aralık:0-10	
Hemoglobin (HGB, g/dL)		Total Immünglobulin E (IgE, kU/L)	
1-3 gün:	14,5-22,5	1-12 ay:	15
2 ay-6 yaş:	9,0-14,0	1-6 yaş:	60
6-12 yaş:	11,5-15,5	6-10 yaş:	90
12-18 yaş:	12,0-16,0 (kız)	10-16 yaş:	200
	13,0-16,0 (erkek)	>16 yaş:	100

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamızda elde edilen veriler Analizler IBM © SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 21,0 sürümü ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli veriler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte; kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Çalışmamızda fekal kalprotektin değerleri normal

dağılım göstermediği için non-parametrik test yöntemleri kullanıldı. Dağılımların anlamlılığını ölçmek için Ki-kare ve Ficher's Exact Test kullanıldı. Bazı korelasyon analizlerinde Spearman korelasyonu kullanıldı. Ortalamaların kıyaslanmasında Kruskal Wallis Testi ve Mann-Whitney U Testleri kullanıldı. Medyan ve Mood Medyan testi ile ortanca hesaplamaları yapıldı.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 17.07.2020 tarihinde 2020/978 dosya numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

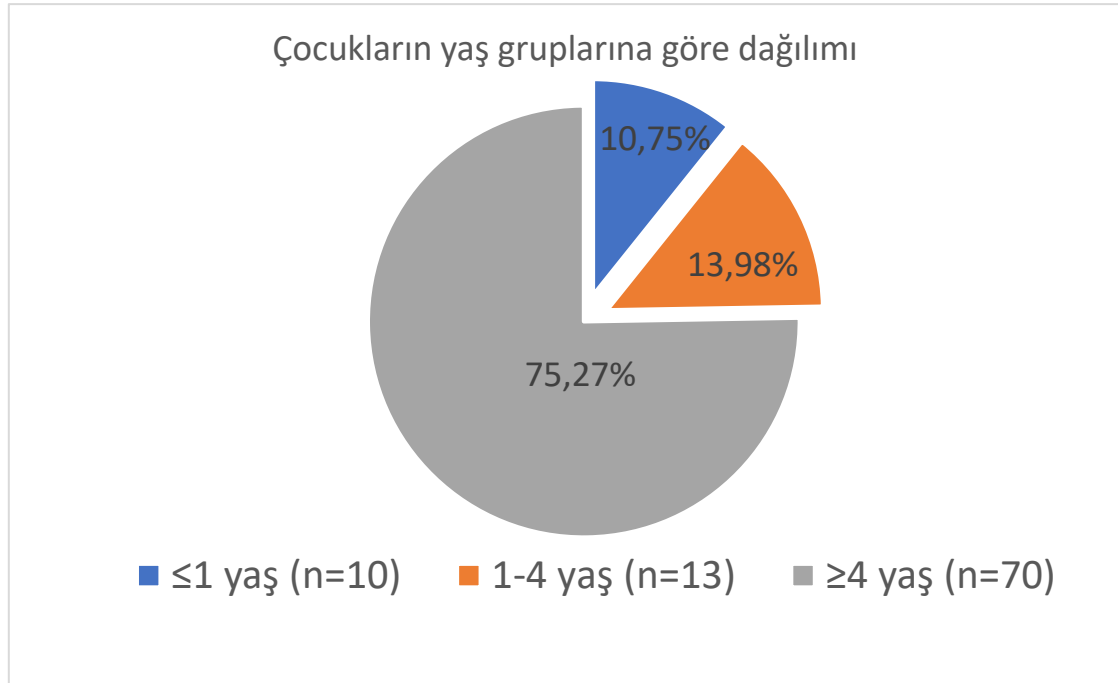
Mali Destek

Mali destek alınmamıştır. Çalışmanın giderleri (kırtasiye, iletişim giderleri) araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 93 çocuğun cinsiyetlerine bakıldığında çocukların %48,4'ü(n=45) kız; %51,6'sının (n=48) erkek olduğu belirlendi.

Poliklinik başvuru tarihinde yaşları ortalaması 8 yaş 6 ay $\pm$ 63 ay, ortancası 8 yaş 9 aydı. En küçük çocuğun yaşı 3 ay olup, en büyük çocuğun yaşı 17 yıldır(204 ay). Çocukların yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Çocukların yaş gruplarına göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen çocukların %84,9'unun (n:79) sürekli ikamet yeri İstanbul, %15,1'inin (n=14) diğer iller olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen çocukların %14 'ü (n=13) ailenin tek çocuğuydu. Başvuru tarihinde %39,7'inin (n=37) bir, %46,3'ünün (n=43) iki veya üzeri kardeşi olduğu saptandı. Çocukların %83,9'unun (n=78) başvuru tarihinde okula gittiği öğrenildi. Okul çağına gelmiş ancak okula gidemeyen çocuk yoktu. Okula giden çocukların %76,9'unun (n=60) okul başarısı iyi, %19,2'sinin (n=15) orta, %3,8'inin (n=3) kötü olduğu saptandı.

Tablo 2: Çocukların doğum ve doğum sonrası hakkındaki özgeçmiş özellikleri

	≤ 1 yaş grubu n (%)	1-4 yaş grubu n (%)	≥ 4 yaş grubu n (%)	Toplam n (%)
Doğum Şekli (n=93)				
NSVD	1 (%1)	3 (%3,2)	40 (%43)	44 (%47,3)
C/S	9 (%9,6)	10 (%10,7)	30 (%32,2)	49 (%52,7)
Doğum Haftası (n=93)				
Term	9 (%9,6)	10 (%10,7)	64 (%68,8)	84 (%90,3)
Preterm	1 (%1)	3 (%3,2)	4 (%4,3)	8 (%8,6)
Postterm	0	0	1 (%1)	1 (%1,1)
Anne sütü alma durumu (n=87)				
6 aydan az	8 (%9,1)	12 (%13,7)	52 (%59,7)	15 (%16,1)
6 ay ve daha fazla	1 (%1,1)	0	15 (%17,2)	72 (%77,4)
Formül süt kullanma durumu (n=88)				
Hiç kullanmadı	4 (%4,5)	3 (%3,4)	34 (%38,6)	41 (%46,5)
Kullandı	4 (%4,5)	9 (%10,2)	34 (%38,6)	47 (%53,4)
Son bir ay içinde aşı olma durumu (n=93)				
Yapıldı	9 (%9,6)	1 (%1)	0	10 (%10,8)
Yapılmadı	1 (%1)	12 (%12,9)	70 (%75,2)	83 (%89,2)

Çalışmaya dahil edilen çocukların %47,3'ü (n=44) normal spontan vajinal yolla (NSVD), %52,7'si (n=49) ise sezaryen doğum ile dünyaya gelmişti.

Anne sütü (AS) alma durumu incelendiğinde, 15 çocuk (%16,1) 6 aydan daha kısa süre AS almışken, 72 (%77,4) çocuk en az 6 ay anne sütü almıştı. Bir çocuk hiç anne sütü almamış olup, 5 (%5,3) çocuğun AS ile beslenme bilgisine ulaşılamadı. Ortalama AS alım süresi $17,90 \pm 1,13$ ay olarak hesaplandı.

Çocukların %53,4'ünün (n=47) formül süt kullandığı, %46,5'inin (n=41) hiç formül süt ile beslenmediği görüldü. 5 (%5,3) çocuğun formül süt kullanıp kullanmama durumunu öğrenilemedi.

Görüşülen ebeveynin ifadesine göre çocukların %92,5'inin (n=92,5) nöromotor gelişimi yaşlarına uygundu. %6,5'inin orta (n=6), %1'inin (n=1) geri olduğu saptandı. Nöromotor gelişimi geri olduğu ifade edilen çocuğun özel eğitim aldığı öğrenildi.

Çalışmaya katılan kişilerin doğumdan itibaren sorgulanan tıbbi öykülerine ilişkin veriler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Görüşülen ebeveynlerin hepsi çocuklarının Sağlık Bakanlığı Ulusal Aşı Takvimi’ne uygun aşılandığını belirtmiştir. Ulusal aşı takvimi ve FK tetkik verme tarihleri ele alındığında %10,8’inin (n=10) FK tetkiki verdiği tarihten önceki son bir ay içinde aşı olduğu belirlendi.

Çocukların %49,5’inin (n=47) ailesinde herhangi bir GİS hastalığı veya şikayeti, %15,1’inin (n=14) ailesinde romatolojik hastalık tanısı mevcuttu. Tüm çocukların %6,4’ünün (n=6) birinci derece yakınlarında herhangi bir romatolojik hastalık, %25,8’inin (n=24) birinci derece yakınlarında herhangi bir GİS şikayeti veya hastalığı vardı.

Çalışmaya dahil edilen çocukların ebeveynleri arasında akrabalık ilişkisi varlığı sorgulandığında; %13,9’unda (n=13) birinci dereceden akraba evliliği olduğu, %86,1’inde (n=80) anne baba arasında akrabalık olmadığı saptandı.

Çalışmaya katılan çocuklarına %43’ünün (n=40) evde sigara dumanı maruziyeti olduğu tespit edildi.

Başvuruda değerlendirilen vücut ağırlığı kayıtlarının incelenmesi sonucu çocukların %87,1’inin (n=81) SDS değeri -2+2 arasında ; %86’sının (n=80) boy SDS değeri -2+2 arasında tespit edildi. Katılımcıların vücut ağırlığı ve boy ölçüm değerlerine ilişkin detaylı bilgiler Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çocukların vücut ağırlığı ve boy değerleri

		Vücut ağırlığı			Boy SDS grupları		
		<-2 SDS	-2 ile +2 SDS	>+2 SDS	<-2 SDS	-2 ile +2 SDS	>+2 SDS
		<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
		%	%	%	%	%	%
Yaş grupları	≤ 1 yaş grubu	2 20,0%	8 80,0%	0 0,0%	1 10,0%	8 80,0%	1 10,0%
	1-4 yaş grubu	1 7,7%	12 92,3%	0 0,0%	4 30,8%	9 69,2%	0 0,0%
	≥ 4 yaş grubu	7 10,0%	61 87,1%	2 2,9%	3 4,3%	63 90,0%	4 5,7%
Cinsiyet	Kız	9 20,0%	35 77,8%	1 2,2%	8 17,8%	35 77,8%	2 4,4%
	Erkek	1 2,1%	46 95,8%	1 2,1%	0 0,0%	45 93,8%	3 6,3%

Hekimin FK bakmasına sebep olacak başvuru şikayetleri sorgulandığında, en sık başvuru şikayetleri sırasıyla karın ağrısı %40,9 (n=38), ishal %29 (n=27) idi. Bunların dışındaki şikayetler Tablo 4'te belirtilmiştir. Çocukların %78,4'ünün (n=73) başvuru şikayeti GİS ilişkili saptandı

Tablo 4:Şikayetlerin dağılımı

Şikayetler ve tüm çocuklar içindeki dağılım		Cinsiyetlere göre sayıları				Başvuru yaşı ortalaması ±Ss (ay)
		Kız		Erkek		
		n	%	n	%	
Karın ağrısı	%40,9 (n=38)	20	52,6%	18	47,4%	137±47
İshal	%29,0 (n=27)	12	44,4%	15	55,6%	107±64
Kanlı dışkılama	%16,1 (n=15)	7	46,7%	8	53,3%	92±74
Kabızlık	%13,9 (n=13)	5	38,5%	8	61,5%	93±58
Büyüme/gelişmede gerilik	%12,9 (n=12)	8	66,7%	4	33,3%	70±57
İştahsızlık	%12,9 (n=12)	6	50,0%	6	50,0%	107±71
Tartı kaybı	%8,6 (n=8)	3	37,5%	5	62,5%	128±59
Eklem ağrısı	%7,5 (n=7)	3	42,9%	4	57,1%	118±30
Ateş	%7,5 (n=7)	5	71,4%	2	28,6%	127±82
Oral aft	%7,5 (n=7)	4	57,1%	3	42,9%	152±67
Dışkılama özelliğinde değişiklik*	%7,5 (n=7)	2	28,6%	5	71,4%	104±72
Döküntü	%6,5 (n=6)	3	50,0%	3	50,0%	33±25
Halsizlik	%4,3 (n=4)	1	25,0%	3	75,0%	125±87
Diğer**	%32,3 (n=30)	15	50,0%	15	50,0%	109±72

*Dışkılama özelliğinde değişiklik: Dışkı renginde değişiklik, dışkıda gıda artıkları görülmesi, dışkılama sıklığında değişiklik, dışkı kaçırmama

**Diğer: sık enfeksiyon, eklemlerde şişme, emmede azalma, kusma, mide bulantısı, morarma, solukluk, koyu renk idrar yapma, kansızlık, baş ağrısı, sarılık, idrar kaçırmama, boy kısalığı, mikrosefali, kilo fazlalığı, sık ağlama, huzursuzluk, bayılma, zayıflık

Ss: standart sapma

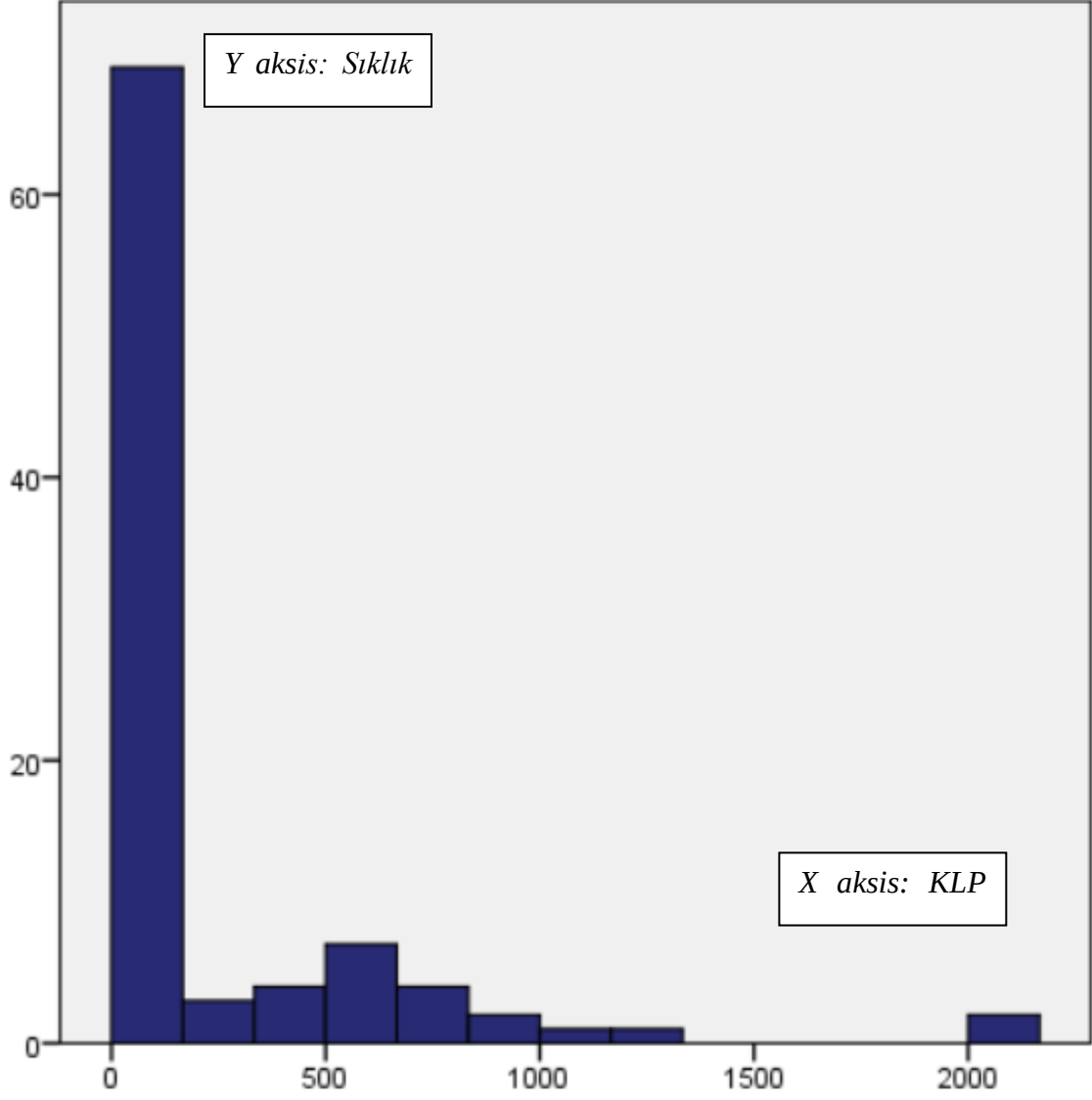
İlk muayenede 41 çocuk (%44,1) için muayene kayıtlarına ön tanı yazıldığı saptandı. Bunların içinden %36 (n=15) çocukta AAA, %21,9 (n=9) çocukta besin alerjisi %12,1 (n=5) çocukta İBH, %12,1 (n=5) çocukta Çölyak hastalığı ön tanı olarak kaydedilmiş idi. Diğer ön tanıları; akut enfeksiyöz gastroenterit, anal fistül, akut apandisit, Behçet Hastalığı, eosinofilik özofajit, GİS anomalisi, irritabl bağırsak sendromu, Gilbert Sendromu, hemoroid, malignite, mezenter lenfadenit, PFAPA ve sakroileit idi.

Çalışmamızdaki çocukların dışkı tetkiki verdiği tarihlerde tahlil edilmiş ve sistemde erişilebilen bazı laboratuvar tetkik sonuçlarının ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5: Laboratuvar sonuçlarının minimum-maksimum, ortalama, standart sapma, ortanca değerleri

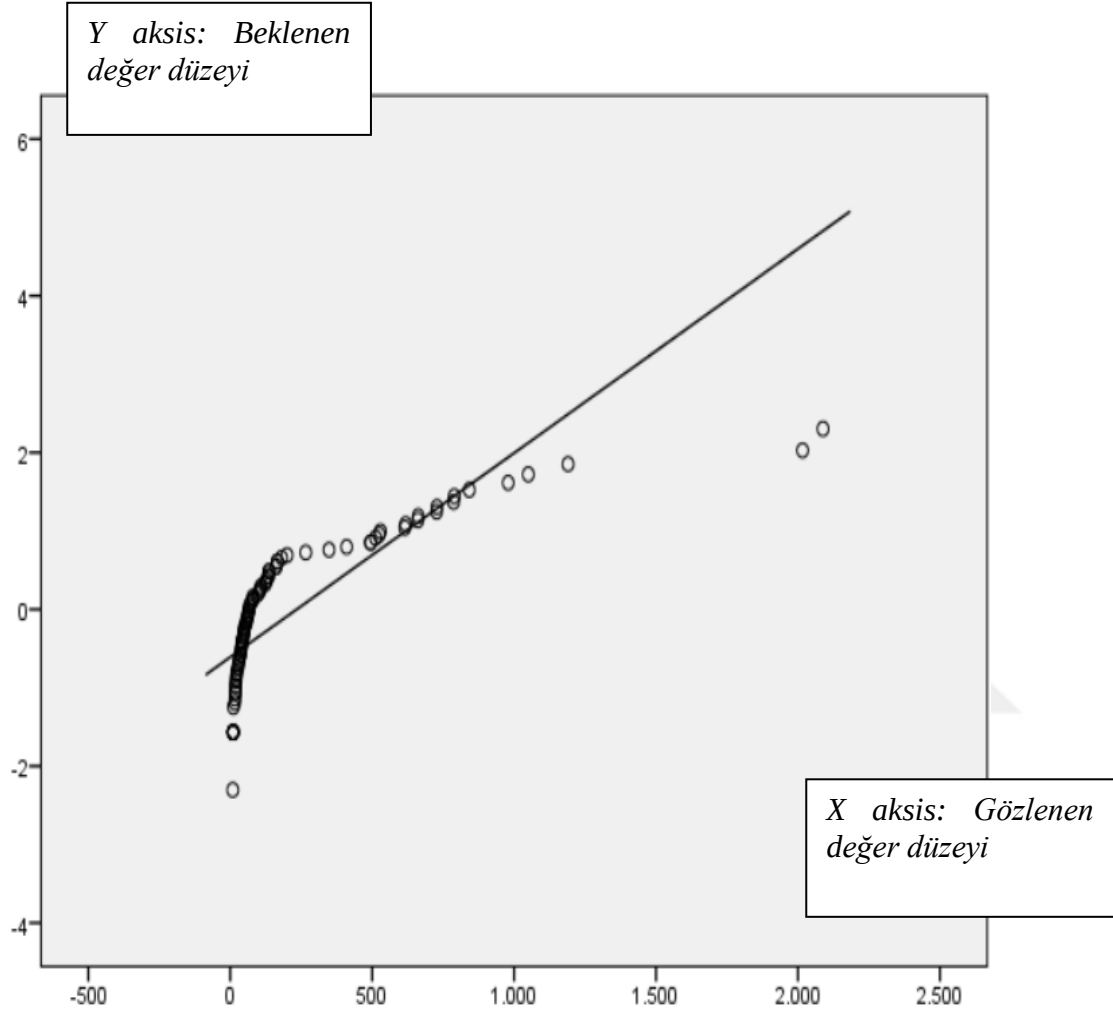
LABORATUVAR SONUÇLARI	Min-Maks (Ortanca) Ortalama $\pm$ Ss
Beyaz Küre Sayısı (n=88)	4450-17050 (7815) 8437,5 $\pm$ 2843,7
Hemoglobin (n=88)	8,9-16 (12,1) 12,3 $\pm$ 1,4
Trombosit (n=88)	101.000-517.000 (290.550) 301561,4 $\pm$ 89016,3
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (n=67)	2-80 (13) 17,6 $\pm$ 15,6
C-Reaktif Protein (n=49)	0,1-120,4 (1,39) 13,2 $\pm$ 27,3
İmmünglobin E (n=15)	1-324 (44) 75,7 $\pm$ 92,9
Fekal kalprotektin (n=93)	9-2088 (66) 234,2 $\pm$ 383,9
<i>Min Minimum, Maks: Maksimum, Ss: standart sapma</i>	

Çalışmamıza dahil olan çocukların kaydedilmiş fekal kalprotektin (FK) değerleri normal dağılım göstermemiş olup (Kolmogorov-Smirnov p değeri <0,001) sağa çarpık, sol yığılımlı Şekil 3'teki histogramdaki gibi dağılmıştır.



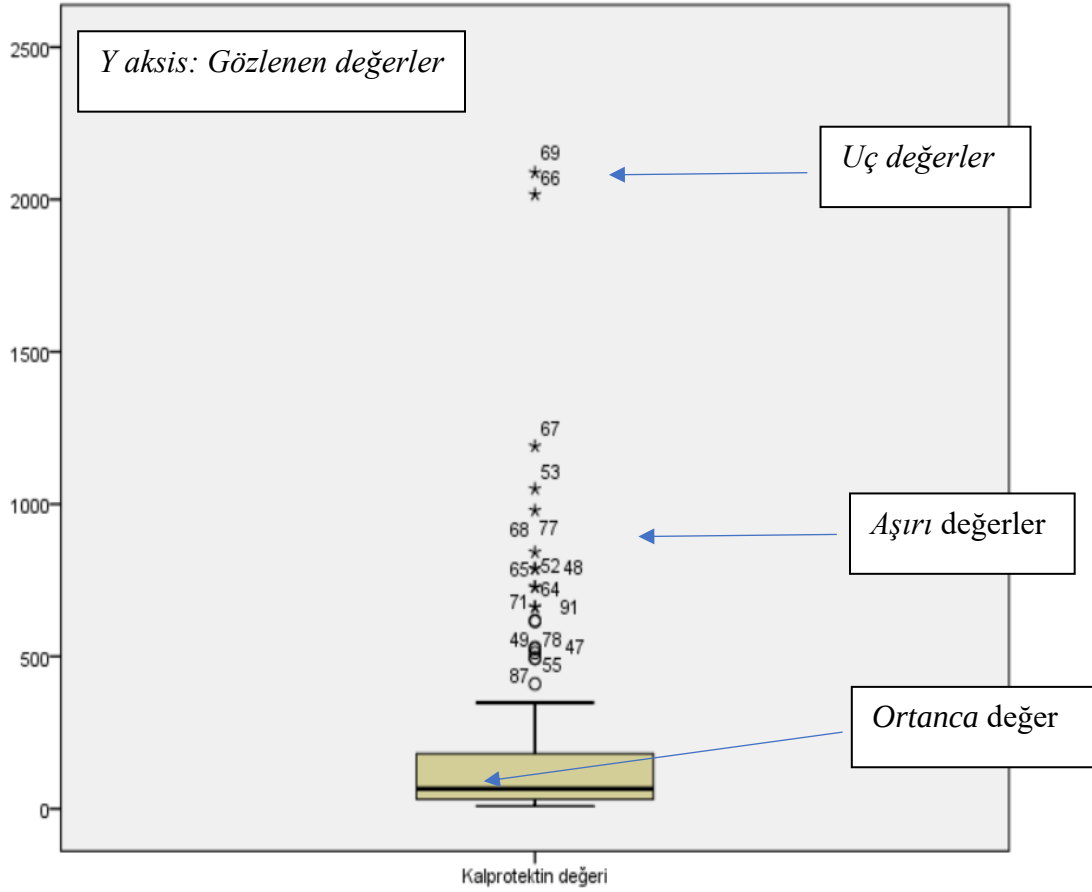
Şekil 3: Kalprotektin düzeyi dağılım grafiği

FK düzeyinin Q-Q Çizgi grafiği de normal dağılım olmadığını gösterir şekilde olup Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4: Kalprotektin düzeyinin Q-Q Grafiği

Çocukların kalprotektin düzeylerinin kutu grafiği şeklinde dağılımı Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: Kalprotektin düzeyinin kutu grafiği

FK düzeyinin ortalaması 234,16 $\mu\text{g/gr}$ (standart sapması $\pm 383,99$) olmasına rağmen, ortanca değer 66,00 $\mu\text{g/gr}$ ve çeyrekler açıklığı 160,50 $\mu\text{g/gr}$ (30,00-190,5) şeklinde hesaplandı. Minimum değer 9,00 $\mu\text{g/gr}$ iken maksimum değer 2088,00 $\mu\text{g/gr}$ olarak bulundu.

FK sonuçları normal dağılım göstermediği için yaklaşık ortalama değerini hesaplamak için ileri ortalama hesaplama yöntemleri (Huber's M-Estimator Tukey's Biweight Hampel's M-Estimator Andrews' Wave) de kullanıldı ancak belirgin farklı bir değer saptanmadı. Normal dağılım göstermediği için FK sonuç ortalamalarının değerlendirmesinde istatistiksel yöntem

olarak Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizleri uygulandı. Ortalamalarının yanında, sıra ortalamaları ve ortanca değerleri de gerektiğinde incelemeye alındı.

Çocukların cinsiyetlerine göre FK ortalamaları ile ortancaları sırasıyla, kızlarda 234,8 µg/gr ile 66 µg/gr; erkeklerde 233,6 µg/gr ile 65,5 µg/gr olup cinsiyet ile FK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bir yaş ve altındaki çocuklarda FK ortalama değerleri 333,9 µg/gr; 1-4 yaş grubunda 185,4 µg/gr, 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda 229 µg/gr şeklindeydi.

Tablo 6’da FK sonuçlarının ortalamaları, ortanca değerleri ve sıra ortalamaları ile yaş gruplarının istatistiksel olarak anlamlılık sonuçları özetlenmiştir.

Tablo 6: Yaş ile FK sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

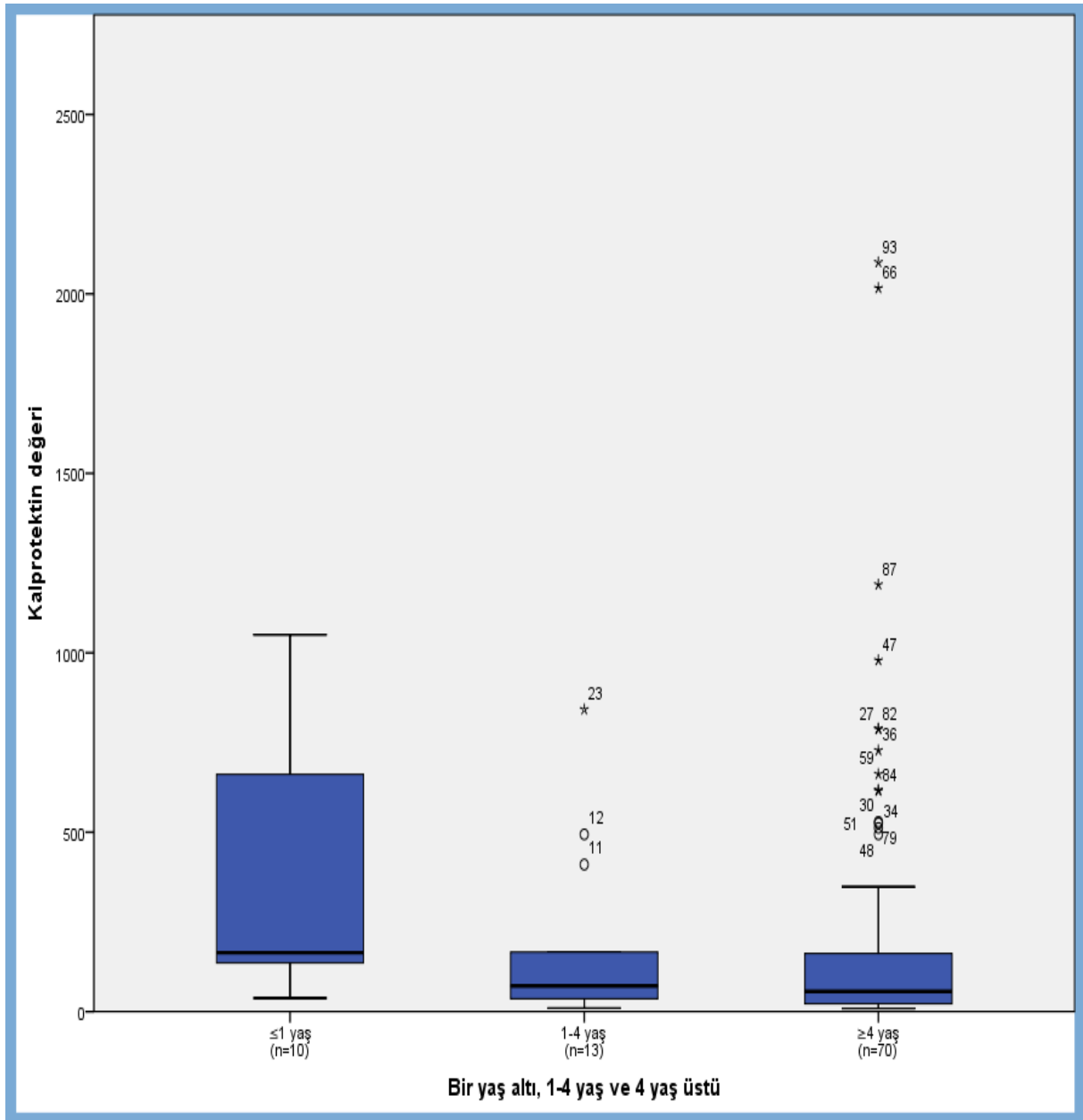
Kalprotektin(FK) düzeyi ile ilişkisi		FK (µg/gr) Ortalaması	FK (µg/gr) Ortancası	FK (µg/gr) Sıra Ortalaması	p değeri
Yaş grupları	≤1 yaş grubu*	333,9	164	66,50	0,043*
	1-4 yaş grubu	185,4	72	49,19	
	≥4 yaş grubu*	229	56,5	43,81	

*Kruskal Wallis testi, Üç farklı yaş grubu arasında FK sonuçlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlıdır.

≤1 yaş grubundaki çocukların FK sonuç ortalamaları ≥4 yaş grubundaki çocukların FK sonuç ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Üç farklı yaş grubu arasında FK sonuçlarının birbirinden farklı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. 1 yaş ve altındaki çocukların FK sonuç ortalamaları 4 yaş ve üzerindeki çocukların FK sonuç ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (p=0,043).

Bu yaş gruplarına göre bakılan ortanca değerleri incelendiğinde 1 yaş ve altındaki, 1-4 yaş arasındaki, 4 yaş ve üzerindeki çocuklarda sırasıyla, 164 µg/gr; 72 µg/gr ve 56,5 µg/gr bulundu. Mood Medyan testi uygulandığında ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,058). Spearman korelasyon analizi uygulandığında yaş ile FK sonuçları arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (rho=-0,228, p=0,028). Şekil 6’da yaş gruplarına göre FK düzeylerinin kutu grafiği gösterilmiştir. 1 yaş ve altındaki çocuklarda FK düzeylerinin yüksek olduğu anlaşılmaktadır.



Şekil 6: Yaş gruplarına göre kalprotektin düzeyinin kutu grafiği

Normal spontan vajinal yolla doğmuş çocuklarda FK sonuç ortalama yüksekliği (159 $\mu\text{g}/\text{gr}$), Sezaryen ile doğan çocuklara (301 $\mu\text{g}/\text{gr}$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,034$).

Doğum haftası ve doğum tartısı ile FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. 1 yaş ve altındaki 10 çocuk ayrıca kendi içinde değerlendirildiğinde de doğum şekli, doğum tartısı ve doğum haftası değişkenleri ile FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

1 yaş ve altındaki grupta preterm doğum öyküsü olan tek hastanın FK düzeyi 661 µg/gr idi. 1-4 yaş grubunda preterm doğanların ortanca FK düzeyi 107 µg/gr, term doğanların 70 µg/gr; 4 yaş üzerinde preterm doğanların ortanca FK düzeyi 81 µg/gr, term doğanların 56,5 µg/gr saptandı, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Bir yaş altındaki 10 çocuğın 8'inin (%80) en az 6 ay anne sütü aldığı görüldü. Bir çocukta bilgi alınamamıştı, diğeri ise 2 ay anne sütü almıştı. Anne sütü ile beslenme ve FK arasındaki ilişki sorgulandığında 6 aydan az anne sütü alan (n=8) çocukların ortalama ve ortanca FK değeri 269,1 µg/gr, 164 µg/gr; en az 6 ay anne sütü alan bir çocuğın FK değeri 136 µg/gr ve 1050 µg/gr saptandı. Tüm yaş grupları içerisinde de anne sütü alma durumu ve FK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Formül süt alan veya almayan bebeklerde FK sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

FK tetkiki verilmeden önceki son bir ay içinde aşı olmuş olan çocukların FK sonuç ortalamaları 369,7 µg/gr; olmayan çocukların 217,8 µg/gr olarak saptandı. Son bir ay içinde aşı olmuş çocuklarda FK sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (p=0,011). Son bir ay içinde aşı olan 10 çocuğın ortanca FK değeri 183 µg/gr iken diğer çocuklarda 60 µg/gr olarak görüldü. Bu 10 çocuğın 9'u, 1 yaş ve altında olduğundan o yaş grubu özelinde incelendiğinde de istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmeydi (p=0,6).

Çocukların yaşadıkları şehirler İstanbul ve İstanbul dışındakiler olarak gruplandırıldığında FK düzeyleri ile çocukların yaşadıkları şehirler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Benzer şekilde nöromotor gelişim seviyesi, anne baba arasında akrabalık olması ve evde sigara dumanı maruziyeti olması ile FK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kardeşi olan ve olmayan çocuklarda yapılan kıyaslamalarda FK sonuçlarının ortalamaları ile ortanca değerleri sırasıyla; kardeşi olmayan çocuklarda 285 µg/gr ile 162 µg/gr, kardeşi olan çocuklarda 225,9 ile 57 µg/gr olarak bulundu. Kardeşi olmayan çocukların FK sonuç ortalamaları, kardeşi olan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,036). Çocukların okul başarı durumu ebeveyn beyanına göre kötü, orta ve iyi olarak kaydedilmiş olup FK sonuç sıra ortalaması değerleri sırasıyla 58,33 µg/gr; 40,53 µg/gr ve 38,30 µg/gr olarak bulundu (p=0,321).

Sosyodemografik bilgiler ve medikal özgeçmiş ile yaş gruplarının FK ortalama ve ortanca değerleri Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7: Sosyodemografik bilgiler ve medikal özgeçmiş bilgiler ile FK düzeyleri

Yaş Grupları ve FK sonuç sayısı, ortalama ve ortanca değerleri

Bazı sosyodemografik bilgiler ve medikal özgeçmiş bilgileri		≤1 yaş grubu			1-4 yaş grubu			≥4 yaş grubu		
		<i>n</i>	<i>FK Ortalama</i> (µg/gr)	<i>FK Ortanca</i> (µg/gr)	<i>n</i>	<i>FK Ortalama</i> (µg/gr)	<i>FK Ortanca</i> (µg/gr)	<i>n</i>	<i>FK Ortalama</i> (µg/gr)	<i>FK Ortanca</i> (µg/gr)
Cinsiyet	<i>Kız</i>	8	388,8	181,0	7	234,6	62,0	30	193,8	52,5
	<i>Erkek</i>	2	114,5	114,5	6	128,0	76,0	40	255,4	56,5
Gestasyon Haftası	<i>Term</i>	9	297,6	162,0	10	210,1	70,0	64	232,8	56,5
	<i>Preterm</i>	1	661,0	661,0	3	103,0	107,0	4	240,3	81,0
	<i>Postterm</i>	0	.	.	0	.	.	1	129,0	129,0
Doğum Şekli	<i>NSVD</i>	1	136,0	136,0	3	192,0	72,0	40	157,1	47,5
	<i>Sezaryen</i>	9	355,9	166,0	10	183,4	74,0	30	324,8	86,5
Doğum Tartısı	<i>AGA</i>	9	364,0	166,0	13	185,4	72,0	57	219,0	57,0
	<i>SGA</i>	0	.	.	0	.	.	4	46,5	33,5
	<i>LGA</i>	1	63,0	63,0	0	.	.	4	589,8	126,5
Nöromotor Gelişim Durumu	<i>İyi</i>	9	352,6	162,0	11	210,6	80,0	66	239,5	57,0
	<i>Orta</i>	1	166,0	166,0	1	62,0	62,0	4	55,5	51,5
	<i>Kötü</i>	0	.	.	1	31,0	31,0	0	.	.
Akraba Evliliği	<i>Var</i>	0	.	.	3	175,3	80,0	10	230,0	53,0
	<i>Yok</i>	10	333,9	164,0	10	188,4	70,0	60	228,8	57,0
Evde Sigara Dumanı Maruziyeti	<i>Var</i>	2	398,5	398,5	4	439,0	452,0	34	197,6	53,0
	<i>Yok</i>	8	317,8	164,0	9	72,7	68,0	36	258,6	58,5
Anne Sütü alma durumu	<i>6 ay ve fazla</i>	8	269,1	164,0	12	130,7	70,0	52	246,3	56,5
	<i>6 aydan daha az</i>	1	136,0	136,0	0	.	.	15	151,8	46,0
Formül Süt Alma Durumu	<i>Hiç kullanmadı</i>	4	107,3	112,5	3	48,0	62,0	34	238,8	58,0
	<i>Kullandı</i>	4	431,0	430,5	9	158,2	80,0	34	208,6	54,0
Tetkik Öncesi 1 Ay İçinde Aşılanma Durumu	<i>Yapıldı</i>	9	355,9	166,0	1	494,0	494,0	0	.	.
	<i>Yapılmadı</i>	1	136,0	136,0	12	159,7	70,0	70	229,0	56,5

Tablo 8: Çocukların vücut ağırlığı ve boy ile FK düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		FK (µg/gr)				
		Ortalama	Standart Sapma	Ortanca	Sıra Ortalaması	p değeri*
Vücut ağırlığı SDS grupları	<-2	222,5	323,4	132,0	49,55	0,727
	-2 ile +2 arası	231,1	391,8	66,0	46,35	
	>+2	417,0	523,3	417,0	60,50	
Vücut ağırlığı SDS Normal Aralık	-2 ile +2 arası	231,1	391,8	66,0	46,35	0,547
	<-2 ve >+2	254,9	340,9	132,0	51,38	
Boy SDS grupları	<-2	292,4	410,4	95,5	52,25	0,541
	-2 ile +2 arası	223,1	386,6	66,0	45,81	
	>+2	317,8	355,8	95,0	57,60	
Boy SDS Normal Aralık	-2 ile +2 arası	223,1	386,6	66,0	45,81	0,292
	<-2 ve >+2	302,2	375,0	95,0	54,31	

* Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi

Vücut ağırlığı ve boy değerleri -2 ile +2 SDS arasında olan çocukların FK düzeyleri diğerlerinden daha düşük saptanmış olsa da FK sonuçları ile vücut ağırlığı ve boy arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. Vücut ağırlığı <-2 ve >+2 SDS çocukların FK ortalama $254,9 \pm 340,9$ µg/gr; ortanca 132,0 µg/gr, sıra ortalaması 51,38 µg/gr, vücut ağırlığı -2 ile +2 SDS arasındaki çocukların FK ortalama $231,1 \pm 391,8$ µg/gr, ortanca 66 µg/gr, sıra ortalaması 46,35 µg/gr, p=0,547. Boy <-2 ve >+2 SDS çocukların FK ortalama $302,2 \pm 375$ µg/gr; ortanca 95 µg/gr, sıra ortalaması 54,31 µg/gr, vücut ağırlığı -2 ile +2 SDS arasındaki çocukların FK ortalama $223,1 \pm 386,6$ µg/gr, ortanca 66 µg/gr, sıra ortalaması 45,81 µg/gr (p=0,292). Tablo 8’de vücut ağırlığı ve boy ile FK sonuçlarının ilişkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki çocukların başvuru şikayetleri ile FK düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olup FK sıra ortalama değerleri ile istatistiksel ilişkisi Tablo 9’da gösterilmiştir.

Araştırmamızda FK bakılan çocukların en sık başvuru şikayeti %40,9 (n=38) oranında karın ağrısı idi (FK ortalaması 288,2 µg/gr ortancası 72 µg/gr). Bu çocukların %36,4’ünün (n=8) romatolojik hastalık tanısı aldığı, %13,6’sının (n=3) İBH , %50’sinin (n=11) diğer hastalık tanıları aldığı saptanmıştır.

Ayrı ayrı ishal, kanlı dışkılama, ateş, oral aft, tartı kaybı, halsizlik, büyüme gelişme geriliği ile diğer dışkı bozuklukları şikayetleri olan ve olmayan çocuklar değerlendirildiğinde şikayeti olan çocukların FK sıra ortalamaları daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Tüm şikayetler GİS ilişkili olup olmaması üzerinden gruplandırıldığında GİS ilişkili şikayeti olan çocukların FK sonuç ortalamaları GİS ilişkili şikayeti olmayan çocukların FK sonuç ortalamalarından yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,088$).

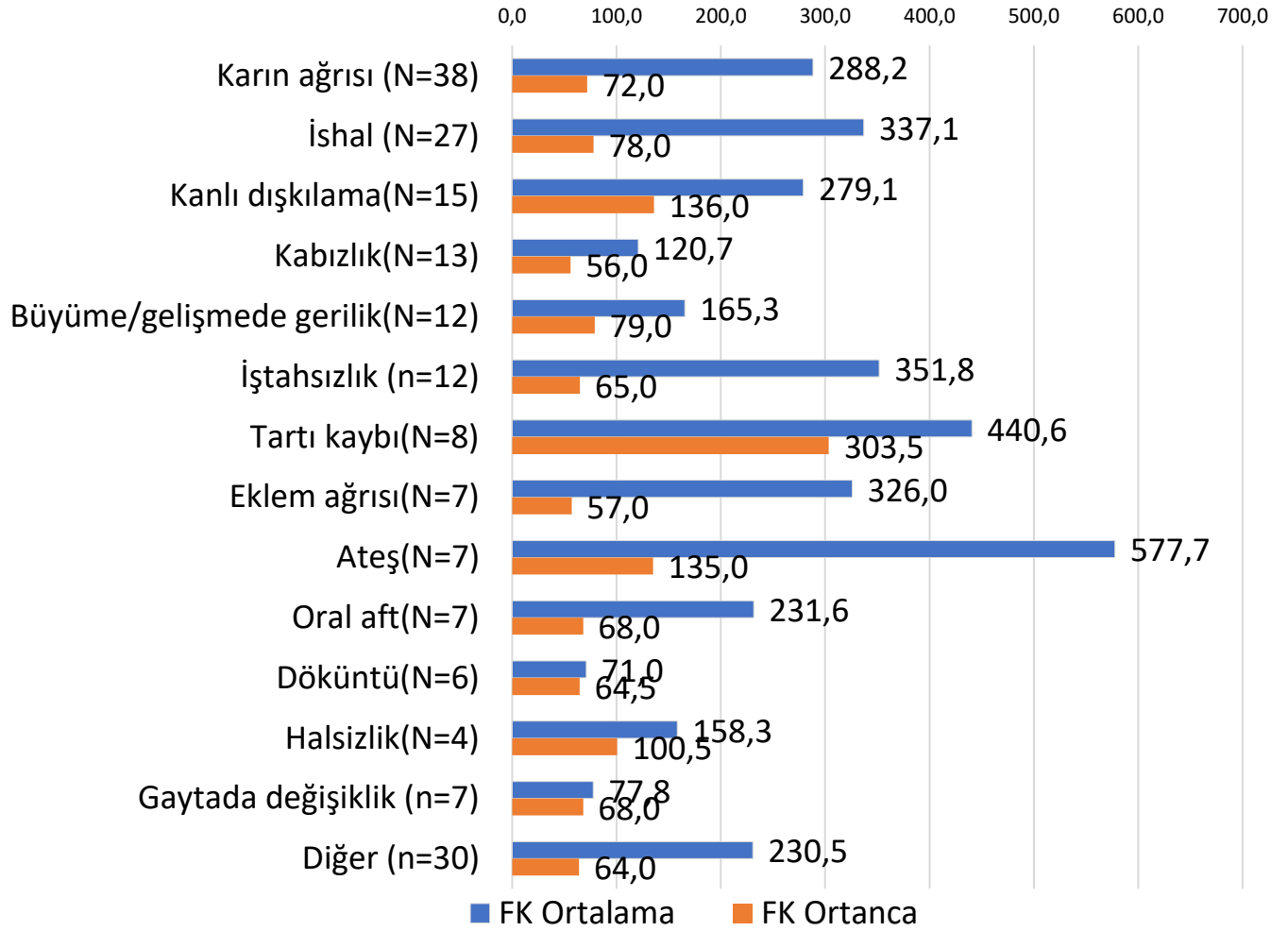
Tablo 9: Başvuru şikayeti ve kalprotektin düzeyleri

Başvuru şikayetleri		FK Sıra Ortalaması ($\mu\text{g/gr}$)	p değeri*
Karın ağrısı (n=38)	Var	46,64	0,916
	Yok	47,25	
İshal(n=27)	Var	50,65	0,404
	Yok	45,51	
Kabızlık(n=13)	Var	39,58	0,285
	Yok	48,21	
Kanlı dışkılama(n=15)	Var	54,13	0,264
	Yok	45,63	
Eklem Ağrısı (n=7)	Var	40,43	0,503
	Yok	47,53	
Ateş (n=7)	Var	58,79	0,229
	Yok	46,04	
Oral aft (n=7)	Var	48,21	0,901
	Yok	46,90	
Döküntü (n=6)	Var	45,42	0,882
	Yok	47,11	
Tartı kaybı (n=8)	Var	58,81	0,195
	Yok	45,89	
Halsizlik (n=4)	Var	50,50	0,805
	Yok	46,84	
Büyüme gelişme geriliği (n=12)	Var	47,46	0,950
	Yok	46,93	
Diğer dışkı bozuklukları (n=7)	Var	56,85	0,096
	Yok	44,80	
Diğer şikayet(n=30)	Var	46,25	0,853
	Yok	47,36	
Şikayet GİS ilişkili	Evet	49,50	0,088
	Hayır	37,88	

*Mann-Whitney U testi

Şekil 7’de başvuru şikayetlerine göre FK ortalama ve ortanca değerleri gösterilmiştir. En sık görülen şikayet olan karın ağrısının FK ortalama ve ortanca değerleri sırasıyla 288,2 $\mu\text{g/gr}$ ile 72 $\mu\text{g/gr}$ olarak görülmektedir. En yüksek FK ortalama değeri olan ateş şikayetinde

577,7 µg/gr ile 135 µg/gr ; en yüksek ortalanca değerine sahip olan tartı kaybı şikayetinde FK ortalama ve ortalanca değerleri sırasıyla 440,6 µg/gr ile 303,5 µg/gr şeklindeydi.



Şekil 7: Başvuru şikayetleri ile kalprotektin ortalama ve ortalanca değerleri

Çalışmamızdaki çocukların %58,1'inin (n=54) yeni tanı aldığı görüldü. Tanı alan çocukların ortalama ve ortalanca FK değerleri 307,7 ile 79,5 µg/gr; tanı almayan çocukların (%41,9, n=39) 132,4-57 µg/gr saptandı. Tanı alan çocukların tanı almayanlardan daha yüksek FK ortalaması olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,066).

Yeni tanı konulan çocuklar içinde en sık İBH tanısı aldıkları görüldü. (%14,8, n=8). Ardından en sık AAA ikinci sırada gelmekteydi. AAA, %12,9(n=7) oranında saptandığı için diğer romatolojik hastalıklardan ayrı olarak ifade edildi. İBH ve AAA dışındaki yeni tanılarının sayısı az olduğundan istatistiksel anlamlılığı yakalayabilmek için yeni tanılar ortak başlıklar

altında gruplandırıldı. Behçet Hastalığı(2), JİA(2), ARA (Akut romatizmal ateş,1), PFAPA(1) diğer romatolojik hastalıkları; anal fissür(4), soliter rektal ülser(2), eozinofilik özofajit(1), mezenter lenfadenit(2), gastroözofageal reflü hastalığı(1), gastrit(2), gastrik ülser(1), hemoroid(1), irritabl bağırsak sendromu(1) diğer GİS ilişkili tanılar; İSPA (İnek sütü protein alerjisi 2), çoklu besin alerjisi(4) besin alerjileri; polen alerjisi(1), ürtiker(2), atopik dermatit(2), anafilaksi(1), reaktif havayolu hastalığı(1) diğer alerjik hastalıklar; Polikistik over sendromu(PCOS)(1), hepatomegali(1), ailevi gelişim geriliği(2), henüz tanı almamış genetik hastalık(1) diğer ismi ile gruplandırıldı.

Çalışmadaki 6 çocuk tetkikleri sonucu birden fazla tanı almıştı. Bir çocuk besin alerjisi ve ürtiker; bir çocuk anal fissür ve reaktif havayolu hastalığı; bir çocuk *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu ve atopik dermatit; Çoklu besin alerjisi ve kolinerjik ürtiker; AAA ve mezenter lenfadenit; çoklu besin alerjisi ve anafilaksi tanılarını almıştı. Yeni tanı alan çocukların tanılarının dağılımları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Yeni tanı alan çocukların dağılımı

Çocukların Yeni Tanı alma durumu (n=54, %58,06)

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı	%14,8 (n=8)
Ailesel Akdeniz Ateşi	%12,9 (n=7)
Diğer Romatolojik hastalıklar*	%11,1 (n=6)
Besin alerjileri**	%11,1 (n=6)
Diğer alerjik hastalıklar***	%12,9 (n=7)
Çölyak hastalığı	%3,7 (n=2)
Akut enfeksiyöz gastroenterit	%1,9 (n=1)
Diğer GİS ilişkili tanılar****	%27,8 (n=15)
Büyüme gelişme geriliği	%5,6 (n=3)
Diğer*****	%7,4 (n=4)

*Diğer romatolojik hastalık: Behçet H. (n=2), JİA (n=2), ARA (n=1), PFAPA (n=1)

**Besin alerjileri: İSPA (n=2), Çoklu besin alerjisi (n=4),

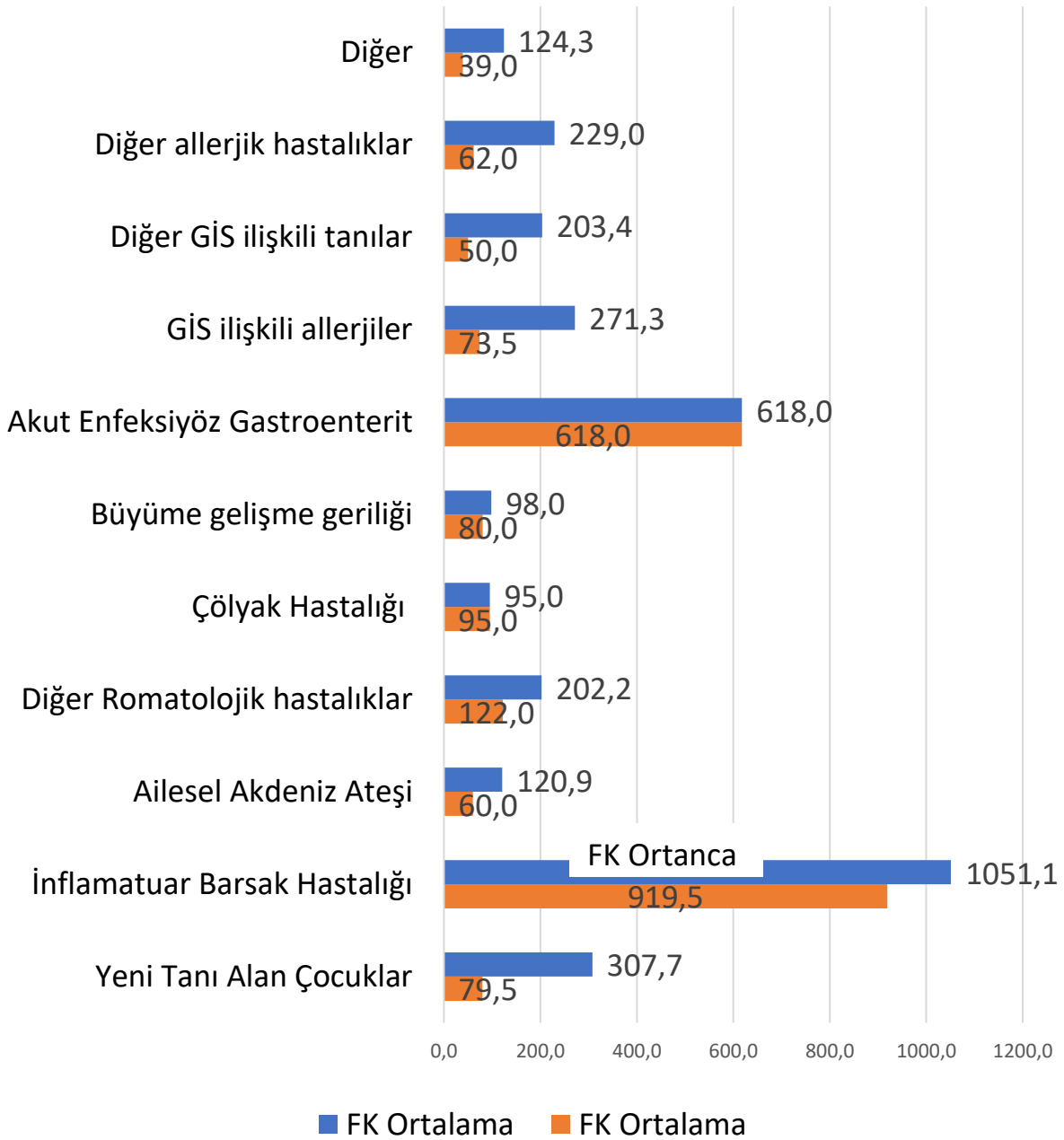
***Diğer GİS ilişkili tanılar: anal fissür (n=4), soliter rektal ülser (n=2), eozinofilik özofajit (n=1), mezenter lenfadenit(n=2), gastroözofageal reflü hastalığı(n=1), gastrit(n=2), gastrik ülser (n=1), hemoroid (n=1), irritabl bağırsak sendromu (n=1).

****Diğer alerjik hastalıklar: polen alerjisi (n=1), ürtiker (n=2), atopik dermatit (n=2), anafilaksi (n=1), reaktif havayolu hastalığı (n=1)

*****Diğer: PCOS (n=1), hepatomegali (n=1), ailevi gelişim geriliği (n=2), 8 genetik hastalık tanısız

Bazı çocukların birden fazla hastalık tanısı olduğu saptanmıştır.

Çocukların aldıkları tanılara göre FK değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri Şekil 8’de gösterilmiştir. İBH tanılı çocuklarda FK ortalama ve ortancalarının diğer tanılı çocuklara göre yüksek olduğu görülmektedir. İBH tanısı alan 8 çocuğun ortalama ve ortanca FK değerleri (1051,1 µg/gr ve 919,5 µg/gr), İBH tanısı almayan çocuklarınkinden (157,3 µg/gr ve 62 µg/gr) anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,001$). İBH tanısı alan çocukların yaş ortalaması 11,7 yıl; %62,5’i (n=8) erkek cinsiyetti. 8 çocuğun 2’si ülseratif kolit, 6’sı Crohn hastalığı tanısı almıştı.



Şekil 8: Yeni tanı gruplarında kalprotektin ortalama ve ortanca değerleri

İstatistiksel açıdan daha iyi yorumlayabilmek adına tanıları İBH, AAA ve diğer tanıları olarak gruplandırdığımızda yaptığımız analizlerde İBH tanısı alanların diğer gruplara göre daha yüksek FK sonuçları olduğu saptandı. ($p=0,004$) Benzer şekilde tüm tanıları GİS ilişkili veya GİS ilişkili olmayan tanıları olarak gruplandırıldığında, GİS ilişkili tanı almış çocukların FK sıra ortalamaları GİS ilişkili tanı almamış çocukların FK sonuçlarından daha yüksekti($p=0,003$). Tablo 11’de yeni tanıları göre FK sıra ortalamaları verilmiştir.

Tablo 11: FK ile yeni tanı ve tanı grupları

Yeni Tanı alma durumu ve tanı grupları		FK Sıra Ortalaması ($\mu\text{g/gr}$)	p değeri*
Yeni tanı alma durumu	Var (n=54)	51,37	0,066
	Yok(n=39)	40,95	
Tanı alanların 3 kategoriye ayrılması halinde (n=54)	İBH (n=8)*	44,44	0,004***
	Romatolojik (n=13)	24,42	
	Diğer (n=33)	24,61	
Tanıların GİS ilişkili olup olmayışı	Evet (n=31)	58,60	0,003
	Hayır (n=23)	41,20	

*Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi

**İBH tanısı alanların FK değeri diğer tüm yeni tanı alanların FK değerinden anlamlı olarak yüksek saptandı.

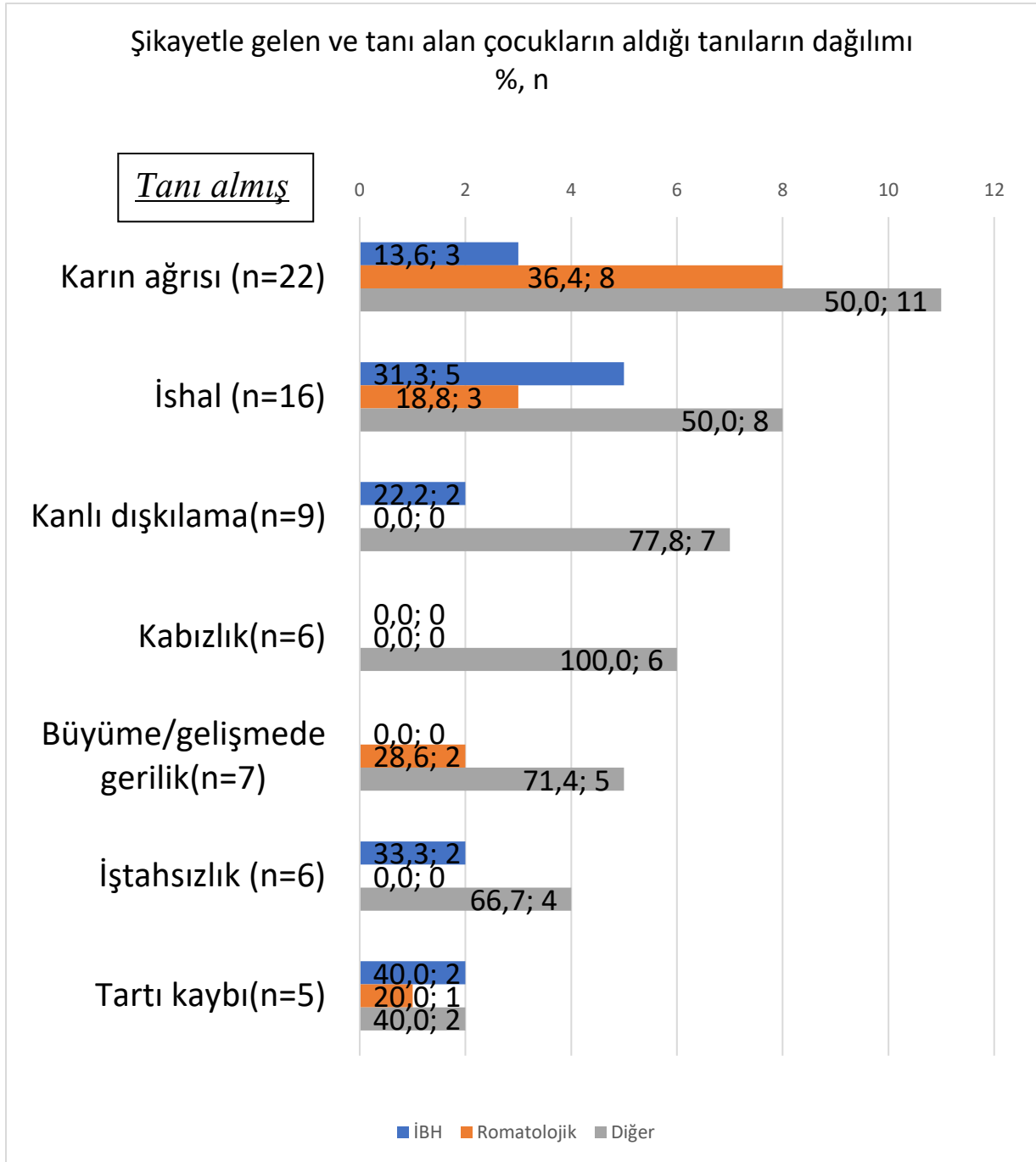
Yeni tanı alan 54 çocuğun %57,4’ünde (n=31) ailede herhangi bir GİS/Romatolojik hastalık öyküsü vardı. GİS ilişkili yeni hastalık tanısı alan 31 çocuğun 19’unun (%61,3) ailesinde GİS şikayeti/hastalığı saptandı. GİS ilişkili tanı alan çocukların çoğunluğunun ailesinde GİS şikayeti /hastalığı olması istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). GİS dışı hastalık tanısı alan 23 çocuktan 12’sinin (%52,2) ailesinde hastalık mevcuttu; aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çocukların başvuru şikayetleri ile daha sonra aldıkları tanıları değerlendirildiğinde, başvuru şikayetleri ile tanı alma durumları açısından istatistiksel anlamlı bir bulgu elde edilemedi. Eklem ağrısı şikayetiyle başvuran ve FK tetkik edilmiş çocuklarının %85,7’si (n=6) bir tanı almıştı. Aynı yüzde ve sayı oral aft şikayetinde de mevcuttu. En sık başvuru şikayetlerinden olan karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama ve kabızlık şikayetlerinde tanı alma oranları sırasıyla, %57,9 , %59,3 , %60,0 ve %46,2 olarak saptandı. Kabızlık şikayeti olan 13 çocuğun %53,8’inin (n=7) herhangi bir tanı almadığı belirlendi. Tablo 12’de başvuru şikayetlerinin tanı alma durumuna göre dağılımları gösterilmektedir.

Tablo 12: Şikayetlerin tanı alma durumuna göre dağılımı

Çocukların başvuru şikayetleri	Yeni tanısı var		Yeni tanısı yok	
	n	(%)	n	(%)
Karın ağrısı (n=38)	22	(57,9%)	16	(42,1%)
İshal (n=27)	16	(59,3%)	11	(40,7%)
Kanlı dışkılama (n=15)	9	(60,0%)	6	(40,0%)
Kabızlık (n=13)	6	(46,2%)	7	(53,8%)
Büyüme/gelişmede gerilik (n=12)	7	(58,3%)	5	(41,7%)
İştahsızlık (n=12)	6	(50,0%)	6	(50,0%)
Tartı kaybı (n=8)	5	(62,5%)	3	(37,5%)
Eklem ağrısı (n=7)	6	(85,7%)	1	(14,3%)
Ateş (n=7)	5	(71,4%)	2	(28,6%)
Oral aft (n=7)	6	(85,7%)	1	(14,3%)
Döküntü (n=6)	3	(50,0%)	3	(50,0%)
Halsizlik (n=4)	3	(75,0%)	1	(25,0%)
Diğer dışkı bozuklukları (n=7)	4	(57,1%)	3	(42,9%)
Diğer (n=30)	17	(56,7%)	13	(43,3%)

En sık başvuru şikayetlerinin tanı aldıkları hastalık grupları Şekil 9’da gösterilmektedir. Her şikayette tanı alanlar içinde en sık alınan tanının İBH ve romatolojik hastalıklar dışındaki diğer hastalıklar olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak şikayetler ile yeni tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Karın ağrısı şikayeti ile gelen ve tanı alan çocuklar (n=22) diğer tanılardan sonra en çok aldıkları tanı %36,4(n=8) ile romatolojik hastalıklar olmuştur. İshal şikayeti ile gelen ve tanı alan çocukların diğer hastalık gruplarının ardından en sık %31,3’ü (n=5) İBH tanısı aldıkları belirlenmiştir. Kabızlık şikayeti ile gelen çocuklar İBH veya romatolojik hastalık tanılarını almamışlardır.



Şekil 9: En sık başvuru şikayetlerinin tanı gruplarına göre dağılımı

Yeni tanıların yaş gruplarına göre değerlendirilen FK ortalama ve ortanca değerleri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Yeni tanıların yaş gruplarına göre FK ortalama ve ortanca değerleri

		Yaş Grupları ve FK düzeyi (µg/gr), sayı, ortalama ve ortanca değerleri								
		≤1 yaş grubu			1-4 yaş grubu			≥4 yaş grubu		
		n, Ortalama, Ortanca			n, Ortalama, Ortanca			n, Ortalama, Ortanca		
İnflamatuvar Barsak Hastalığı*	Var (n=8)	1	1050,0	1050,0	0	.	.	7	1051,3	789,0
	Yok	9	254,3	162,0	13	185,4	72,0	63	137,6	50,0
Ailesel Akdeniz Ateşi	Var (n=7)	0	.	.	0	.	.	7	120,9	60,0
	Yok	10	333,9	164,0	13	185,4	72,0	63	241,0	56,0
Diğer romatolojik hastalıklar	Var (n=6)	0	.	.	0	.	.	6	202,2	122,0
	Yok	10	333,9	164,0	13	185,4	72,0	64	231,5	53,5
Besin Alerjileri	Var (n=6)	2	694,0	694,0	2	52,0	52,0	2	68,0	68,0
	Yok	8	243,9	149,0	11	209,6	80,0	68	233,7	53,5
Diğer alerjik hastalıklar	Var (n=7)	2	413,5	413,5	2	49,0	49,0	3	226,0	41,0
	Yok	8	314,0	149,0	11	210,2	80,0	67	229,1	57,0
Çölyak hastalığı	Var (n=2)	0	.	.	0	.	.	2	95,0	95,0
	Yok	10	333,9	164,0	13	185,4	72,0	68	232,9	53,5
Akut Enfeksiyöz Gastroenterit	Var (n=1)	0	.	.	0	.	.	1	618,0	618,0
	Yok	10	333,9	164,0	13	185,4	72,0	69	223,3	56,0
Diğer GİS ilişkili tanılar	Var (n=15)	0	.	.	4	174,8	84,5	11	213,8	49,0
	Yok	10	333,9	164,0	9	190,1	72,0	59	231,8	57,0
Büyüme gelişme geriliği	Var (n=3)	0	.	.	2	123,0	123,0	1	48,0	48,0
	Yok	10	333,9	164,0	11	196,7	68,0	69	231,6	57,0
Diğer	Var (n=4)	0	.	.	2	220,5	220,5	2	28,0	28,0
	Yok	10	333,9	164,0	11	179,0	72,0	68	234,9	57,0
Tanı alanların 3 kategoriye ayrılması (n=54)	IBD (n=8)	1	1050,0	1050,0	0	.	.	7	1051,3	789,0
	Romatolojik (n=13)	0	.	.	0	.	.	13	158,4	95,0
	Diğer (n=33)	3	518,0	661,0	9	161,6	80,0	21	149,5	48,0

*p=0,004

Tablo 14: Aile öyküsü ve FK düzeyleri

		Yaş Grupları ve FK sonuç sayısı, ortalama ve ortanca değerleri (µg/gr)		
		≤1 yaş grubu	1-4 yaş grubu	≥4 yaş grubu
		FK Sayı Ortalama Ortanca	FK Sayı Ortalama Ortanca	FK Sayı Ortalama Ortanca
Ailede hastalık durumu (n=93)	Var	6	8	43
		379,0	149,4	265,9
		149,0	67,0	66,0
	Yok	4	5	27
		266,3	243,0	170,2
		183,0	107,0	48,0
		p=1,0	p=0,380	p=0,176

*Mann-Whitney U testi

Ailede hastalık varlığı ile çocukların FK düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak ailesinde hastalık olan çocukların FK sonuçlarının sıra ortalamaları (49,07 µg/gr) olmayan çocuklarınkinden (43,72 µg/gr) yüksekti.(p=0,352) Tablo 14'te yaş gruplarına göre aile öyküsü ve FK ortalama ve ortanca değerleri ile istatistiksel anlamlılık düzeyleri özetlenmiştir.

Ailesinde GİS hastalığı/şikayeti olan 47 çocuğun 37'sinin GİS ilişkili şikayetlerle başvurduğu ve bunların 12'sinin GİS ilişkili hastalık tanısı aldığı tespit edildi. 12 çocuğun FK ortalama ve ortancaları sırasıyla; 580,1µg/gr ve 101,5 µg/gr; tanı almayan diğer 25 çocuğun FK ortalama ve ortancaları sırasıyla; 138,1 µg/gr ve 57 µg/gr olarak belirlendi (p=0,118).

Çalışmamızdaki 93 çocuğun 49 (%52,6) tanesinin başvuru anında muayene notuna kayıtlı bir ön tanısı vardı. İBH öngörülen 5 çocuktan 2'si (%40,0) İBH tanısı almıştı. Tanı alan 11 aylık çocuğun FK değeri 1050 µg/g, 15 yaş 2 aylık çocuğun FK değeri 529 µg/g, saptanmış olup ortalama ve ortanca FK değeri 789,5 µg/gr idi. İBH düşünülen ancak tanı doğrulanmayan 3 çocuğun FK değerleri de şu şekilde idi:135 µg/g (16,6 yaş), 42 µg/g (16,7 yaş), 162 µg/g (10,3 yaş), ortalama113 µg/gr, ortanca 135 µg/gr. İBH düşünülen çocukların FK ortalamaları düşünülmemiş çocuklardan daha yüksek bulundu (p=0,162). AAA öngörülen 15 çocuktan 4'ü (%26,6) AAA tanısı almıştı. Tanı alan çocukların FK değerleri şu şekilde idi:17 µg/g (11,2 yaş), 95 µg/g (12,5 yaş), 60 µg/g (11,2 yaş), 266 µg/g (12 yaş), ortalama 109,5 µg/gr, ortanca 77,5 µg/gr.

Başvuru sırasında gluten duyarlılığı sorgulanmış olup %7,5'inde (n=7) gluten hassasiyeti mevcut saptanmıştı. Bu çocuklardan bazılarının aldıkları tanılar Çölyak hastalığı(n=1), Ailesel Akdeniz Ateşi(n=1), eozinofilik özofajit(n=1), juvenil idiyopatik artrit(n=1) idi.

AAA ön tanısı düşünülmüş çocuklardan AAA kesin tanısı alanların FK ortalamaları, tanı almayanlarınkinden daha düşük sonuçlandı (p=0,738). Çölyak hastalığı öngörülen 5 çocuktan 1 tanesi Çölyak hastalığı tanısı almış olup FK sonucu 124 µg/gr. İdi. Ön tanısı Çölyak hastalığı olan ancak tanı almayan diğer 4 çocuğun FK ortalaması 153 µg/gr, ortanca 54 µg/gr idi (p=449). Besin alerjisi ön tanısı olan 9 çocuktan 4 tanesi kesin besin alerjisi tanısı almış olup tanı alanların ortalama ve ortanca FK düzeyleri (375,8-370,0) almayanlara (185,2-162) göre yüksek bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=359). Ön tanı ve kesin tanı ile FK ortalama ve ortanca değerleri Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15: Ön tanı ve kesin tanıların kalprotektin ortalama-ortanca değerleri

İlk muayenedeki ön tanı	% (n)	FK Ortalama-Ortanca (µg/gr)	Kesin Tanı % (n)	FK Ortalama-Ortanca (µg/gr)
AAA	%36,5 (n=15)	275,9-95	%26,6 (n=4)	109,5-77,5
İBH	%12,1 (n=5)	383,6-162	%40 (n=2)	789,5-789,5
Besin Alerjisi	%21,9 (n=9)	269,9-162	%44,4 (n=4)	375,8-370
Çölyak hastalığı	%12,1 (n=5)	147,2-79	%20 (n=1)	124-124
Diğer ön tanıları*	%36,5 (n=15)	248,4-46	%13,3 (n=2) (Behçet Hast., eozinofilik özofajit)	314,5-314,5

*Diğer: Akut enfeksiyöz gastroenterit, anal fistül, akut apandisit, Behçet Hastalığı, eozinofilik özofajit, gis anomali, irritabl bağırsak sendromu, Gilbert sendromu, hemoroid, malignite, mezenter lenfadenit, PFAPA ve artralji

Laboratuvar tetkikleri ile FK ortalamalarının ilişkisi Tablo 16'te gösterilmiştir. Hemogloblin değerleri yaşına göre normal aralıkta olmayan çocuklarda FK sonuçları daha yüksek görünmekteydi ancak anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı. Yapılan Spearman

Korelasyon analizine göre HGB sonuçları ile FK sonuçları arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon saptanmıştır($\rho=0,234$, $p=0,028$).

WBC değerleri yaşına göre yüksek aralıkta olan çocuklarda FK sonuçları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0,012$). PLT, CRP, ESR ve Total IgE değerleri normal aralığın dışındaki çocuklarda FK sonuçları daha yüksekti, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tablo 16: Laboratuvar tetkik düzeyleri ile FK sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Laboratuvar tetkikleri		FK Sıra Ortalaması ($\mu\text{g/gr}$)	p değeri*
WBC (n=76)	Normal aralık	41,53	0,012
	Patolojik	60,18	
HGB (n=88)	Normal aralık	43,32	0,423
	Patolojik	48,53	
PLT (n=76)	Normal aralık	43,37	0,378
	Patolojik	49,59	
ESR (n=67)	Normal aralık	29,17	0,129
	Patolojik	36,70	
CRP (n=49)	Normal aralık	23,01	0,124
	Patolojik	29,96	
IgE (n=16)	Normal aralık	7,44	0,607
	Patolojik	8,83	

*Mann-Whitney U testi

Laboratuvar tetkik düzeylerinin yeni tanı ve ön tanımlarla ilişkisi FK dışındaki laboratuvar tetkikleri ve yeni tanımlar arasındaki ilişki Tablo 17’de gösterilmiştir. Ön tanı alanların laboratuvar tetkiklerinde istatistiki olarak anlamlı bir bulgu saptanmadı. Yeni tanı alma durumu açısından değerlendirildiğinde WBC, HGB, PLT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. ESR ve CRP düzeylerinin patolojik düzeyde olması durumu yeni tanı alanlarda daha sıktı. ESR ve CRP için p değerleri sırasıyla 0,008 ve 0,016 şeklindedir. Tanı grupları arasında anlamlı farklılık CRP tetkikinde görüldü. CRP yüksekliği; İBH tanısı alanlarda, romatolojik hastalıklar ve diğer hastalıklar gruplarından daha yüksek sıklıkla görüldü ($p=0,015$).

Tablo 17: Laboratuvar düzeyleri ile ön tanı ve yeni tanı dağılımları

Patolojik laboratuvar değerleri ve dağılımı	Değer	% (n)	Ön tanı olma durumu		Yeni tanı alma durumu	
			Ön tanı var % (n)	Ön Tanı yok % (n)	Yeni tanı var % (n)	Yeni tanı yok % (n)
WBC (n=88)	Patolojik	%84,1(74)	%43,2 (32)	%56,8(42)	%59,5(44)	%40,5(30)
	Normal aralık	%15,9(14)	%42,9 (6)	%57,1(8)	%64,3(9)	%35,7(5)
HGB (n=88)	Patolojik	%77,3(68)	%41,2(28)	%58,8(40)	%52,9(36)	%47,1(32)
	Normal aralık	%22,7(20)	%50,0 (10)	%50,0(10)	%85,0(17)	%15,0(3)
PLT (n=88)	Patolojik	%81,8(72)	%44,4 (32)	%55,6(40)	%61,1(44)	%38,9(28)
	Normal aralık	%18,2(16)	%37,5 (6)	%62,5(10)	%56,3(9)	%43,8(7)
ESR* (n=67)	Patolojik	%35,8(24)	%37,5 (9)	%62,5(15)	%41,7(10)	%58,3(14)
	Normal aralık	%64,2(43)	%48,8 (21)	%51,2(22)	%74,4(32)	%25,6(11)
CRP** (n=49)	Patolojik	%71,4 (35)	%48,6 (17)	%51,4(18)	%57,1(20)	%42,9(15)
	Normal aralık	%28,5(14)	%35,7(5)	%64,3(9)	%92,9(13)	%7,1(1)
*p=0,008 **p=0,016						

Çalışmamızdaki 93 çocuğun 19 'una (%20,4) girişimsel işlem yapıldığı öğrenildi. Kalan 74 çocuğa girişimsel işlem yapıp yapılmadığına dair kesin bilgi edinilemedi. Çocukların %8,6'sına (n=8) Üst GİS Endoskopi, %13,9'una (n=13) Alt GİS Endoskopi yapıldığı öğrenildi. Üst GİS Endoskopi ile gastrit (n=1), pangastrit (n=1), gastrik ülser + *Helicobacter pylori* (n=1), Çölyak hastalığı (n=1), eozinofilik özofajit (n=1), Crohn hastalığı (n=1) tanıları konulmuş, iki çocuğun işlemi sonucunda patoloji saptanmadığı belirlenmişti. Alt GİS Endoskopi ile Crohn hastalığı (n=6), ülseratif kolit (n=2), soliter rektal ülser (n=2), tanıları konulmuş, üç çocuğun işlemi sonucunda patoloji saptanmadığı belirlenmişti. 2 çocuğa hem alt GİS hem de üst GİS endoskopi yapılmış olup biri Crohn hastalığı, biri de pangastrit tanısı almıştı. Girişimsel işlem yapılma durumu ile FK ortalama ve ortanca değerleri Tablo 18'de gösterilmiştir. Tanıya yönelik girişimsel işlem yapılan çocukların (n=19) FK ortalamaları ve ortancaları girişimsel işlem yapılmadığı bilinen (n=17) çocuklara göre daha yüksek bulundu. Ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa yansımada (p=0,510). Alt ve üst GİS endoskopi yapılan ve yapılmayan çocuklardaki FK düzeyleri de ayrı ayrı değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 18: Girişimsel işlemler ile FK ortalama ve ortanca değerleri

Girişimsel işlemler (Alt / Üst GİS Endoskopi)		FK (µg/gr)			
		Ortalama	Ortanca	n	p değeri*
Girişimsel işlem yapılması durumu (n=36)	Yapıldı	498,4	107,0	19	0,510
	Yapılmadı	149,4	68,0	17	

*Mann-Whitney U testi

Yeni tanı alan 54 çocuğun %77,7'sinin (n=42) çeşitli merkezlerden düzenli takip edildikleri; %66,6 sınıfın (n=36) tedavi aldığı saptandı. Besin alerjisi (n=6) ve Çölyak hastalığı(n=2) tanısı alan çocukların diyet tedavisi uyguladığı, büyüme gelişme geriliği olan 3 çocuğun ve eozinofilik özofajit tanılı olan bir çocuğun da enteral formül desteği aldığı öğrenildi. Crohn tanılı 4 hastanın 5-ASA (Asetilsalisilik asit), Azatioprin, İnfliksimumab tedavilerinden bazılarını, AAA tanılı 3 hastanın, Behçet Hastalığı tanılı iki hastanın kolşisin aldığı öğrenildi. Bunun dışında aldıkları yeni tanılarına göre antireflü, proton pompa inhibitörü, Laksatif, antibiyotik, oral magnezyum, Progesteron, İbuprofen, Metformin tedavisi alan çocuklar da mevcuttu. Yeni tanı sonrası cerrahi girişim olan iki çocuk vardı. Bir çocuğa anal fissür nedeni ile kas içi Botulinium Toksin enjeksiyonu, bir çocuğa da İnflamatuvar pseudopolip nedeni ile rezeksiyon yapıldığı öğrenildi.

Çalışmamızdaki çocukların 23'ünün (%24,7) hala devam eden yakınması mevcut olup bunlardan 9 tanesi herhangi bir hastalık tanısı almamıştı. Şikayeti hala devam eden çocuklar içinde yeni tanı almış çocukların FK ortalamaları almayanlardan daha yüksekti (tanı almış çocuklarda FK ortalama 206,9 µg/gr ortanca 48,5µg/gr; tanı almamış çocuklarda FK ortalama 134,8 µg/gr ortanca 66 µg/gr (p=0,832). Şikayeti devam eden ancak tanı almamış 9 çocuğa dair bilgiler Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: Şikayeti süren ve henüz tanı almamış çocuklarla ilgili veriler

	Başvuru yaşı (yıl)	Başvuru şikayeti	Aile öyküsü	FK (µg/gr)	Devam eden şikayet
1. Çocuk	7,8	Kabızlık	Annede kabızlık	56	Kabızlık
2. Çocuk	8,8	İshal	Annede gastrik ülser	494	Kilo alamama
3. Çocuk	9,4	Karın ağrısı, tekrarlayan oral aft	Annede gastrik ülser	129	Oral aft
4. Çocuk	15,6	Kanlı dışkılama, halsizlik, karın ağrısı	Teyzede GER	22	Kanlı dışkılama
5. Çocuk	3,1	Kabızlık	Babanne kolon kanseri	10	Kabızlık
6. Çocuk	6,3	Karın ağrısı	Annede mide hernisi	512	Karın ağrısı, kabızlık
7. Çocuk	15,5	İshal	Annede gastrik ülser, GER	27	İshal
8. Çocuk	9,8	Kanlı dışkılama, kabızlık	Kuzende bağırsak tembelliği	105	Kabızlık, kanlı dışkılama
9. Çocuk	2,5	İshal, iştahsızlık, sık enfeksiyon	Anne ve ananede sık dışkılama	72	Değişken dışkılama, sık diaper dermatit

Tanı alan ve şikayeti devam eden 14 çocuğun tanıları şöyle idi; gastrit(1), Behçet Hastalığı(1), büyüme gelişme geriliği (2), JİA(1), ülseratif kolit(1), atopik dermatit(1), PCOS(1), mezenter lenfadenit(1), AAA(1), ürtiker(1), gastroözofageal reflü(1), besin alerjisi(1).

Bir hasta infantil Crohn hastalığı tanısı almış olup Ağustos 2019'da anal fistül, sepsis, makrofaj aktivasyon sendromu nedeni ile hayatını kaybetmişti.

Çalışmamızdaki çocuklardan tanı almayan ve şikayeti de devam etmeyen 30 çocuk vardı (%32,3).

TARTIŞMA

Kalprotektin kalsiyum ve çinko bağlayıcı, immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikte bir proteindir. Nötrofiller başta olmak üzere monosit, makrofaj ve bazı epitelyal hücrelerden salınan kalprotektinin enfeksiyöz, immünolojik, malignite kaynaklı birçok durumda düzeyi arttığından kalprotektin inflamasyon göstergesi bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır[1]. Kalprotektin plazma, idrar, dışkı, tükürük, sinoviyal sıvı, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. Gastrointestinal inflamasyonu serumda bakılan akut faz tetkiklerine göre daha özgül olarak yansıtması ve non-invaziv olması açısından FK ölçümü pediatrik hasta grubunda önemli bir yer tutmaktadır. İBH tarama ve takibinde önemli yeri olan FK'nin GİS dışındaki birçok hastalıkta da arttığı son çalışmalarda gösterilmiştir [5-10].

Pediatrik hasta grubunda FK düzeyi ile ilgili konsensus sağlanamamış olmakla birlikte birçok çalışmada 4 yaş ve üzerinde erişkinde olduğu gibi 50 µg/gr sınır değer olarak kabul görmüş, 4 yaş altında ise farklı sınır değerler bildirilmiştir [4]. Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamız polikliniğimize başvurusunda FK tetkiki yapılan çocukların başvuru şikayetleri, FK düzeyleri, aldıkları tanılar ve bunları etkileyen faktörleri değerlendirmek amacıyla planlandı.

Bu kesitsel çalışma Genel Pediatri Polikliniği'ne 2015-2018 yılları arasında çeşitli yakınmalarla başvurmuş ve FK tetkiki yapılmış 0-18 yaş arasındaki 93 çocuk ile yürütüldü. Literatürde pediatrik hasta grubunda İBH başta olmak üzere birçok hastalığın tanı ve takibinde FK'nin yerini değerlendirmeye yönelik çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda FK'nin çocuk hasta grubundaki referans aralığı da birçok çalışmada irdelenmiştir. Ancak FK'nin ayırıcı tanıdaki etkinliğini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Pediatrik hasta grubunda GİS gelişimi, intestinal geçirgenlik, immün sistem yanıtı gibi birçok nedenle FK referans değerleri net sınırlandırılamamıştır. Literatürdeki birçok çalışmada yaşamın ilk yılında FK düzeyinin belirgin yüksek olduğu, yaş ilerledikçe düzeyin azaldığı saptanmıştır. Çalışmalarda genellikle ilk bir yaş kendi içinde aylara bölünerek değerlendirilmiş, bir yaşından büyükler ise daha büyük çocuklar şeklinde ifade edilmiştir. Çünkü ilk bir yaşta çocuğun hem yukarıda saydığımız sebeplerle daha yüksek FK düzeylerine sahip olduğu hem de perinatal faktörlerin, anne sütü-formül süt alımı gibi durumların FK düzeyini etkilendiği düşünülmektedir [1-3].

Çalışmamızdaki yaş dağılımına benzer yaş grubunu içeren bir çalışma Kolho ve ark. tarafından 2020 yılında yayınlanmıştır [95]. 0-18 yaş arası 11.255 çocukta FK düzeyini araştırdıkları çalışmada 1 yaşın altındaki çocuklarda FK ortanca değeri 51 µg/gr saptanmış olup 1-10 yaş arasındaki çocuklardan 3-4 kat fazla bulunmuş, 10-18 yaş arasında ise ortanca FK 11-19 µg/gr saptanmıştır. Aynı çalışmada patolojik kabul edilecek eşik değer 1 yaş altı için 910 µg/gr, 1-4 yaş arasında 286 µg/gr, 4 yaş üzerinde 54,4 µg/gr olarak belirlenmiştir [95].

Hestvik ve arkadaşlarının 2012 yılında Uganda'da 302 sağlıklı çocuk (0-12 yaş) ile yaptığı çalışmada, 0-1 yaş arasında FK ortancası 54 µg/gr, 1-4 yaş arasında 89 µg/gr, 4-12 yaş arasında 159 µg/gr saptanmış, 100 µg/gr ve üzeri FK değerleri olması durumunda takibi önerilmiştir [94]. Fagerberg'in 2003'de 4-17 yaş arası 117 sağlıklı çocukla yürüttüğü çalışmada 4 yaşından sonra sağlıklı yetişkinlerde olduğu gibi eşik değer için 50 µg/gr önerilmiştir [4]. Yine Fagerberg 2005 yılında GİS şikayeti olan ve inflamasyon öngörülen 36 çocukta endoskopik girişim öncesi FK düzeylerini değerlendirmiş, kolorektal inflamasyonu öngörmede 50 µg/gr eşik değerinin yüksek duyarlılığa (%95) ve özgüllüğe (%93) sahip olduğu göstermiştir [67]. Canani ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan makalesinde 1-18 yaş arası GİS yakınması olan 281 çocuk ve 76 sağlıklı kontrol grubundan oluşan çocukların FK düzeyi karşılaştırılmış; organik/inflamatuvar hastalıkların, sağlıklı çocuklardan ve fonksiyonel bağırsak hastalıkları olan çocuklardan ayrımında 102,9 µg/gr eşik değeri saptanmıştır [66]. Davidson ve Lock sağlıklı çocukları ayırdığı üç grupta FK ortanca değerlerini şu şekilde bulmuştur: 1-3,9 yaş: 77 µg/gr, 4-17,9 yaş: 62 µg/gr, 18 yaş üzerinde: 61 µg/gr. 4 yaş üzerindeki iki grup arasında anlamlı FK düzey farkı saptanmamıştır [97].

Oord ve arkadaşları tarafından 2014 yılında 0-4 yaş arası 75 sağlıklı İskandinav çocuk ile yapılan çalışmada herhangi bir tıbbi gerekçe ile FK testi vermiş olan 87 çocuğu karşılaştırılmış, ortanca FK değerleri yaşa göre şu şekilde bulunmuştur: 1-6 ay (192 µg/gr), 6-12 ay (72 µg/gr), 1-2 yaş (47 µg/gr), 3-4 yaş (36 µg/gr). Aynı çalışmada tanısız amaçlı FK eşik değerleri; 1-6 ay arası 530 µg/gr, 6 ay-3 yaş arası 220 µg/gr ve 3-4 yaş arası 75 µg/gr olarak belirlenmiştir [98].

Rugtveit 2002'de 6 hafta-5 yaş arasındaki çocuklarla yaptığı çalışmada bir yaş altındaki sağlıklı çocuklarda FK düzeylerinin İBH tanılı büyük çocuklardan ve erişkinlerden daha yüksek olduğu göstermiştir [99]. Olafsdottir ve arkadaşları 2002 yılında karın ağrısı olan 76 infantil kolik tanılı, 7 laktoz intoleransı tanılı ve 27 sağlıklı infantı değerlendirmiş, tanılı (infantil kolik FK ortalaması 278 ± 105 mg/kg SDS, laktoz intoleransı $300,3 \pm 124$ mg/kg SDS, $p = 0,60$) ve sağlıklı infantlar (277 ± 109 mg/kg SDS, $p = 0,60$, $p=0,97$) arasında anlamlı FK farklılığı

saptamamıştır. Yine aynı çalışmada tekrarlayan karın ağrısı olan 19 çocuk ve 17 İBH tanılı çocuk ile benzer yaş gurubundaki 24 sağlıklı çocuğun FK düzeyi karşılaştırılmış; İBH tanılı çocuklarda düzeyin anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır [100].

Ezri ve arkadaşları 2011 tarihli çalışmasında 1 yaş altı çocuklar için FK eşik değeri 350 µg/gr , daha büyük çocuklar için 275 µg/gr, erişkinler için 50 µg/gr olarak önermiştir [62]. Zhu ve arkadaşlarının 1-4 yaş arasındaki 274 sağlıklı çocukta FK düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada 1-2 yaş (FK ortanca 96,14 µg/gr) ile 2-3 yaş (FK ortanca 81,48 µg/gr) arasında anlamlı fark gözlenmezken, 1-2 ve 3-4 yaş (FK ortanca 65,36 µg/gr) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,007) [64]. Kostakis ve arkadaşlarının 2013’de 34 çalışmadan yaptığı bir derlemede pediatrik İBH tanısı için eşik değer 50 µg/gr kabul edilmiştir [72]. Li ve arkadaşları 2015 yılında 0-18 ay arası 288 sağlıklı çocuk arasında FK düzeyini araştıran bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada ortanca FK 174.3 µg/g saptanmış, çocuklar üçer ay ara ile beş farklı gruba ayrılmıştır. 1-3 ay months, 3-6 months, 6-9 months, 9-12 months and 12-18 months. Ortanca FK değerleri 375,2 µg/g (1-3 ay), 217,9 µg/g (3-6 ay), 127,7 µg/g (6-9 ay), 96,1 µg/g (9-12 ay) ve 104,2 µg/g (12-18 ay) olarak bulunmuş, yaş ve FK düzeyleri arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir (p<0.001) [61]. Şahin ve ark. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’nde 0-12 ay arası 84 sağlıklı çocuğun FK düzeylerini değerlendirmiş, ortanca değeri 313 µg/g olarak bulmuştur [101].

Çalışmamızda değerlendirilen 0-18 yaş (en küçüğü 3 aylık, en büyüğü 17 yaşında) arası 93 çocuğun ortanca FK değeri 66,00 µg/gr saptandı. Çalışmamızdaki çocukların yaş dağılımı Hestvik ve Kolho’nun çalışmalarındakine yakın olduğu için çocuklar yaş gruplarına göre benzer şekilde gruplandırıldı [94, 95]. Bir yaş ve altındaki çocukların FK sıra ortalaması-ortanca değeri 66,5-333,9 µg/gr (n=10), 1-4 yaş arasındakilerin 49,1-185,4 µg/gr (n=13), 4 yaş ve üzerindeki 43,81-229 µg/gr (n=70) saptandı. Bir yaş ve altındaki çocuklar ile 4 yaş ve üzerindeki çocukların FK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı FK farklılığı saptandı. 1 yaş ve altındaki çocukların FK sonuç ortalamaları 4 yaş ve üzerindeki çocukların FK sonuç ortalamalarından anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ancak ortancaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hestvik ve arkadaşlarının benzer yaş grupları ile yaptığı çalışmada da her üç grup arasında anlamlı farklılık saptanmıştı [94]. FK düzeyinin yaş ile ters orantılı olduğu literatürle uyumlu bir şekilde çalışmamızda da gösterildi. Yaşamın ilk yılında gastrointestinal geçirgenlik daha yüksek olduğundan bağırsak lümenine nötrofil göçü daha kolay olmaktadır. Ayrıca bağırsak florası yeni gelişmekte, immun sistem daha immatür olup antijenik uyarılara yanıtı fazladır. Tüm bu sebeplere doğum şekli, doğum haftası, beslenme çeşidi de eklenince

yenidoğan döneminde daha belirgin olmak üzere ilk yaşta FK düzeyinde fizyolojik olabilen yükseklikler görülmektedir [1-3]. Çalışmaya alınan çocukların yalnızca on tanesi bir yaş altında olduğu için birçok çalışmada yapılanın aksine çalışmamızda küçük yaş grubu ayrıca sınıflandırılmadı.

Fekal kalprotektin ile ilgili yapılan birçok araştırmada olduğu gibi cinsiyet ile FK düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı [2, 4].

Çalışmamızdaki çocukların %90,3'ü (n=84) term, %8,6 'sı (n=8) preterm, %1,1'inin postterm (n=1) olup FK düzeyleri ve gestasyon haftaları arasında hiçbir yaş gurubunda anlamlı ilişki bulunmadı. Park ve arkadaşlarının 2020'de 142 yenidoğan ile yaptığı çalışmada gestasyon haftası ve FK arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [102]. Benzer şekilde Kapel ve arkadaşlarının 1180 yenidoğanı içeren 20 çalışmayı analiz ettiği derlemesinde term ve preterm yenidoğanların FK düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadığı bildirilmiştir [103]. Term ve preterm çocukların FK düzeyinin bir yaş ve üzerindeki çocuklara göre daha yüksek olduğu ancak aralarında anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir [65]. Bu çalışmalarda gestasyon haftası ile FK ilişkisini değerlendirmede 3 ay ve altındaki bebeklerin çalışmaya alındığı dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda bir yaşın altındaki grupta yalnızca bir preterm bebek (başvuru yaşı 7 ay) saptandığından benzer bir değerlendirme yapılamadı.

Çalışmamızda sezaryen doğum ile doğan çocuklarda FK ortalama yüksekliği (301 µg/gr), normal spontan vajinal yolla doğmuş çocuklara (159 µg/gr) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,034). Joseffson ve arkadaşlarının 2007 tarihli çalışmasında da sezaryen doğum ile FK yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak değerlendirilen bebekler çok düşük doğum ağırlıklı bebekler olup çalışma grubumuzdan farklılık arz etmektedir [104]. Lee ve arkadaşlarının 2017 yılında 133 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada ise normal spontan vajinal yolla doğan bebeklerin FK değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [1]. Roca ve arkadaşlarının 174 sağlıklı çocukla yaptığı çalışmada (ortanca yaş 25 ay) doğum şekli ve FK düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [105]. Doğum şekli ve FK düzeyini değerlendiren çalışmalar genellikle küçük yaş grubu ile yapılmıştır. Bu düşünce ile çalışmamızdaki 1 yaş altındaki 10 çocuğun doğum şekline göre FK düzeyleri kıyaslandığında yalnızca bir bebek NSVD ile doğmuş olup FK 136 µg/gr, sezaryen ile doğanların FK ortalaması 355,9 µg/gr idi. Çalışmamızdaki çocukların büyük bölümü (n=83, %89,2) 1 yaşın üzerinde olduğu için doğum şeklinin FK düzeylerine etkisi ile ilgili değerlendirme yapılamamıştır. Doğum şeklinin ileri yaş gurubundaki FK düzeyine olan etkisini değerlendirmek için ise vaka kontrol çalışmalarına ihtiyaç olduğu düşünüldü.

Sağlıklı bebeklerde yapılan birçok çalışmada; miadında doğan, yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerde FK düzeyinin anne sütü ve formül sütle beslenen bebeklerdeki düzeye göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir [1, 106]. Çalışmamızdaki çocukların çoğunlukla büyük yaş grubunda olması ve anne sütü, formül süt alımı ile ilgili ebeveynlerin kesin bilgi verememiş olması nedeniyle anne sütü ve formül süt alımının FK düzeyi üzerine etkisi net olarak değerlendirilememiştir. Ancak anne sütü alma durumu veya herhangi bir dönemde formül süt alma durumlarının FK sonuçlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmadı. ESPGHAN Uzman grubunun yaptığı 2021 yılına ait çalışmada da anne sütü ve diyet içeriğinin FK düzeyine etkisi kanıtlanamamış olup çalışmamızdaki sonuçlar bu görüşe yakındır.[65].

Orivuori ve arkadaşlarının araştırmasında, en az bir kardeşi olan çocuklarda, kardeşi olmayan çocuklara göre anlamlı FK yüksekliği saptanmıştır [87]. Çalışmamızda Orivuori'nin çalışmasından farklı olarak kardeşi olmayan çocukların FK sonuç ortalamaları, kardeşi olan çocuklara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (kardeşiz çocuklarda FK ortalama-ortanca:285 µg/gr-162 µg/gr; en az bir kardeşi olan çocuklarda 225,9-57 µg/gr, p=0,036).

Sigara inflamasyonu uyarak birçok hastalık için tetikleyici olduğundan bir inflamasyon belirteci olan FK ile ilişkisi de merak konusu olmuştur. Literatürde sigara içimi ile erişkin FK düzeyleri arasındaki ilişkinin irdelendiği çeşitli çalışmalar mevcuttur. Hidradenitis süppürativa tanılı hastalarda FK düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada FK ile sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [107]. Spondiloartropatili erişkin hastalarda FK düzeylerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise önceden İBH tanısı veya şüphesi olmayan sigara içen spondiloartropatili hastalarda sigara içmeyenlere göre FK düzeyinin istatistiksel anlamlılıkta yüksek olduğu gösterilmiştir [108]. Bu çalışmalar erişkin hastalarda yapılmış ve bizzat sigara içen hastaların değerlendirildiği çalışmalardır. Sigara dumanı maruziyeti ile FK düzeyinin ilişkilendirildiği pediatrik hasta grubuna dair çalışma bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da çocuklarda sigara dumanı maruziyeti ile FK arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamızdaki çocukların %43'ünün (n=40) evde sigara dumanı maruziyeti olduğu öğrenildi. Bu çocukların FK düzeyi ile maruziyeti olmayanların FK düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde 2002 yılında DaBT-Hib-İPA (Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio-Hemofilus Influenza Tip B) ve KKK (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak) aşılarının intestinal inflamasyonu uyarması hipotezi üzerine yapılan bir çalışmada aşıdan 2 hafta önce ve 2-4 hafta sonra bakılan FK düzeylerinde anlamlı bir yükseklik saptanmamıştır [109].

Çalışmamızda da aşının FK düzeyine etkisini değerlendirmek amacı ile FK tetkiki vermeden önceki son bir ay içinde aşı olan çocuklar değerlendirildi. Çocukların başvuru yaşı ve Sağlık Bakanlığı Ulusal aşı takvimi göz önüne alındığında Hepatit B, DaBT-Hib-İPA, Konjuge Pnömonokok, BCG aşıları yapılmış olduğu belirlendi. Son bir ay içinde aşı olan 10 çocuğun FK ortalaması 369,7 µg/gr, aşı olmayan 83 çocuğun FK ortalaması 217,8 µg/gr, olup istatistiksel anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,011). Aşı olan çocukların olmayanlara göre FK düzeyi anlamlı yüksek saptandı ancak bu 10 çocuğun da yaş ortalaması 7,2 ay idi. Daha önce de belirtildiği gibi infant döneminde FK düzeyi ileri yaşlara göre daha yüksek seyrettiğinden bu farkın yalnızca aşı etkisi lehine olamayabileceği düşünüldü. Ayrıca örneklemimizdeki bu çocukların 5 tanesi yeni tanı almıştı (çoklu besin alerjisi 3, infantil Crohn hastalığı, eozinofilik özofajit). Bu hastalıkların etkisi de elde ettiğimiz sonucun anlamlılığını bozmaktadır. Aşı ve FK etkisini değerlendirebilmek için sağlıklı çocuklardan oluşan bir grup ile çalışma yapılmalıdır.

Karın ağrısı pediatrik hasta gurubunda en sık başvuru şikayetlerinden birisidir [96]. Çoğu zaman altta yatan önemli bir patoloji saptanmasa da birçok hastalığın başvuru şikayeti olabilmektedir. ABD'nin Oregan eyaletinde 2017 yılında Ramraj ve arkadaşlarının yürüttüğü 822 çocuğu içeren çalışmada FK bakılan çocuklarda en sık başvuru şikayetleri karın ağrısı (%65), ishal (%14), kanlı dışkılama (%11,6), kilo kaybı (%5) olarak bulunmuştur [63]. Çalışmamızda da FK bakılan çocukların en sık başvuru şikayeti %40,9 (n=38) oranında karın ağrısıydı (FK ortalaması 288,2 µg/gr ortancası 72 µg/gr). Takip eden şikayetler Ramraj'ın çalışmasında olduğu gibi ishal (%29) ve kanlı dışkılama (%16,1) idi. Hiçbir şikayet ile FK düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadığı gibi şikayetler ile tanılar arasında da istatistiksel ilişki saptanmadı. Bu sonuçlarla ile yalnızca şikayet dikkate alınarak FK tetkiki istemenin ayırıcı tanı için faydalı olmayacağı düşünüldü.

Kostakis ve arkadaşlarının yaptığı 37 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede İBH tanılı çocuklardaki FK değerlerinin diğer GİS hastalığı olan ve sağlıklı olan çocuklara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [72]. Polikliniğimizde değerlendirildikten sonra İBH tanısı alan 8 çocuğun ortalama ve ortanca FK değerleri (1051,1 µg/gr ve 919,5 µg/gr), İBH tanısı almayan çocuklarınkinden (157,3 µg/gr ve 62 µg/gr) anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p<0,001). İBH tanısı ve takibinde FK'nin yerini değerlendiren çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da İBH tanısını öngörmede FK yüksekliğinin anlamlı olduğu gösterildi. Beşer ve arkadaşlarının çalışmasındakinin aksine İBH tanısı alan çocuklarda CRP artış sıklığı, romatolojik hastalık ve diğer hastalık gruplarındaki çocuklara göre daha yüksek saptandı (p=0,015) [110].

Çalışmamızda başvuru şikayetleriyle FK arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı ancak İBH tanısı alanlarda FK daha yüksek gösterildi. Buradan çıkan sonuçla karın ağrısı, ishal, kanlı dışkılama ya da başka herhangi bir şikayet ile direk FK istemine yönelmek yerine bütüncül bir yaklaşım sonucu İBH'den şüphe duyulan çocuklarda FK tetkik etmenin daha anlamlı olacağı düşünüldü. Bu sayede hastalığı olmayan birçok çocuk tetkik edilmekten, zaten kesin eşik değeri olmayan bir testin normal aralığı bulununcaya dek kontrollere gelmek zahmetinden kurtulmuş olacaktır.

Daha önce yapılan birçok çalışmada ateşsiz dönemlerde AAA tanılı çocukların FK düzeyi yüksek saptanmıştı [80, 111]. Araştırmamızda da AAA tanısı alan 7 çocuğun FK ortalaması 120,9 µg/gr, ortancası 60 µg/gr saptanmıştır. Bu çocukların akut faz reaktanlarında anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Ataksız dönemde AAA hastalarında laboratuvar bulgularında artış olmaksızın FK düzeyinin yüksek olması; akut faz yanıt oluşturmaya yetecek kadar olmayan ama süregelen bir intestinal inflamatuvar süreç olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda 2 çocuk (24 ay, 34 ay) inek sütü ilişkili protein alerjisi tanısı almış olup FK değerleri sırasıyla 68 µg/gr ve 36 µg/gr'dı. 24 aylık çocuk döküntü, oral aft, kanlı dışkılama; 34 aylık çocuk ise döküntü şikayeti ile başvurmuştu. Beşer ve arkadaşlarının çalışmasında İSPA tanılı çocuklarda GİS ilişkili semptom varlığında FK düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu açıdan çalışmamızdaki bu iki çocuk değerlendirildiğinde de GİS şikayeti (kanlı dışkılama) olan çocuğun değeri daha yüksek bulunmuştur ancak örneklem azlığı ve yüksek FK olan çocuğun daha küçük yaşta olması sebebi ile kesin bir sonuca varmak uygun değildir [10].

Orivuori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2. ayda saptanan yüksek FK düzeyinin 6 yaşına kadar atopik dermatit, astım, bronşiolit gelişimini öngörmeye anlamlı olduğu gösterilmiştir [87]. Çalışmamızda FK bakılan 1 yaş altındaki 10 bebek; Crohn hastalığı (FK:1050 µg/gr ,n=1), besin alerjisi (FK:727 µg/gr ,n=1), besin alerjisi + kolinerjik ürtiker (FK:661 µg/gr ,n=1), besin alerjisi + atopik dermatit (FK:166 µg/gr ,n=1) tanısı almıştır.

Çalışmadaki çocuklardan iki tanesi atopik dermatit tanısı almış olup biri 6 yaşında kanlı, mukuslu dışkılama ile başvurmuş, FK 618 µg/gr saptanan çocuk *Campylobacter jejuni* enfeksiyon ve atopik dermatit tanısı almıştır. Diğer 4 aylıkken kanlı dışkılama şikayeti ile başvurmuş olup FK 166 µg/gr sonuçlanmıştır. Seo ve arkadaşlarının 65 atopik dermatit tanılı çocukta yaptığı çalışmada ağır atopik dermatit tanılı çocuklarda FK düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek çıktığı bildirilmiştir [86]. Orivuori ark, 2 aylıkken bakılan FK değeri 90 persentil

üzerinde olan bebeklerde 6 yaşında astım/bronşiolit gelişim riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır [87].

Yeni tanı Çölyak hastalığı ile FK arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır ancak çalışmamıza dahil edilen çocuklardan yalnızca 2 tanesi Çölyak hastalığı tanısı almış olup ortalama FK değeri 95 µg/gr'dır. Ertekin ve arkadaşlarının çalışmasında Çölyak hastalığı tanısı alanlardaki ortalama FK değerinden (13.40±8.5) daha yüksek saptandı. İstatistiksel anlamlılığa yansımamış olsa da örneklem sayısı arttığında Çölyak hastalığı ve FK arasındaki ilişkinin daha doğru bir şekilde ortaya konabileceği düşünüldü [85].

Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada büyüme gelişme geriliği olan çocuklarda artmış bağırsak geçirgenliğine bağlı olarak FK'nin yüksek saptanabileceği ancak bireysel farklılıkların göz önünde tutulması gerektiği belirtilmiştir. Çalışmamızda vücut ağırlığı ve boyu -2 SDS altında ve +2 SDS üzerinde olan çocukların FK düzeyleri normal aralıktakilerden daha yüksek saptanmış olsa da FK sonuçları ile vücut ağırlığı ve boy ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi (Vücut ağırlığı <-2 ve >+2 SDS çocukların FK ortalama 254,9 ±340,9 µg/gr; ortanca 132,0 µg/gr, sıra ortalaması 51,38 µg/gr, vücut ağırlığı -2 ile +2 SDS arasındaki çocukların FK ortalama 231,1 µg/gr±391,8 µg/gr, ortanca 66 µg/gr, sıra ortalaması 46,35 µg/gr, p=0,547. Boy <-2 ve >+2 SDS çocukların FK ortalama 302,2 ±375 µg/gr; ortanca 95 µg/gr, sıra ortalaması 54,31 µg/gr, vücut ağırlığı -2 ile +2 SDS arasındaki çocukların FK ortalama 223,1 µg/gr±386,6 µg/gr, ortanca 66 µg/gr, sıra ortalaması 45,81 µg/gr, p=0,292). Lee ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi büyüme gelişme geriliği ile FK arasında bir ilişki gösterilemedi. İki grup arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmaması örneklem sayısının azlığına bağlandı. Çalışmamızda vücut ağırlığı +2 SDS 'nin üzerinde olan çocuklarda FK ortalama ve ortancası normal aralıkta olanlara göre yüksek olsa da anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmamızda beden kitle indeksi hesaplanmamış ve buna göre bir obezite tanımlaması yapılmamıştır. Park ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan çocuk ve erişkin obezlerde FK düzeyini araştırdığı çalışmasında kilolu ve obez çocuklar ile normal vücut ağırlığındaki çocukların FK değerlerinde anlamlı farklılık saptanamamıştır [112]. Obezite ve FK ilişkisinin irdelendiği başka çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

JİA tanısı alan 2 çocuğun FK ortancası (72,5 µg/gr) Lamot ve arkadaşlarının 71 JİA tanılı hasta ile yaptığı çalışmada bulduğu ortanca FK değerinden (33,2 µg/gr) yüksek saptanmıştı. Bu iki çocuktan birisinin karın ağrısı(FK:135 µg/gr), diğerinin mide bulantısı ve kilo alamama(10 µg/gr) şikayetleri ile başvurmuş olması JİA hastalarında eşlik eden bir GİS inflamasyonu olduğu fikrini doğrular nitelikte yorumlandı [79].

Çalışmamızda 1 çocukta *Campylobacter jejuni* enfeksiyonu tanımlanmış olup hastanın FK düzeyi 618 µg/gr, literatürle uyumlu olarak anlamlı yüksek saptanmıştır [84]. Çalışmamızdaki 3 çocuk endoskopik girişim sonucu soliter rektal ülser tanısı almış olup FK 50 µg/gr altında saptanmıştır. Literatürde soliter rektal ülser, FK ilişkisine dair bir veriye ulaşılamamıştır.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının tanı ve takibinde inflamasyon yanıtı göstergesi olarak CRP ve ESR önemli yer tutmaktadır [13]. Dilillo ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da İBH tanısı alan çocuklarda ESR ve CRP anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,015$) [113]. Ashton ve arkadaşları 256 yeni İBH tanılı çocukla yaptığı çalışmada seri kan tetkikleri ile İBH ilişkisini değerlendirmiştir. Ashton'un bu çalışmasında da İBH tanılı çocuklarda CRP ve ESR anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada Crohn hastalığında CRP artışı ve albümin düşüklüğü ön planda iken, ülseratif kolit tanılı hastalarda ise albümin normal düzeyde, hemoglobin düşüklüğü daha belirgin bulunmuştur. Çalışmamızda 6 çocuğun Crohn hastalığı, 2 çocuğun ülseratif kolit tanısı almıştı, örneklem sayısının yetersiz olması nedeni ile aralarındaki farklılık değerlendirilememiştir. Çalışmamızda ESR ve CRP dışında İBH tanısı ile ilişkili anlamlı laboratuvar değeri bulunamamıştır [114].

Çalışmamızdaki 30 (%32,3) çocuğun şu an bir şikayeti olmaması ve yeni tanı almamış olması FK tetkik etme sıklığının tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürdü.

Sonuç olarak; Çalışmamızda FK yüksekliği sadece İBH ile ilişkilendirildi. FK'nin birçok faktörden etkilenebildiği göz önünde bulundurularak bu tetkikin istenmesi gerektiği düşünüldü. FK tetkiki istemeden önce ayrıntılı anamnez alınması ve fizik muayene yapılması gerektiği, ayırıcı tanıda FK'nin katkısının sınırlı olduğu akılda tutulmalıdır.

Kısıtlılık

Çalışmamız geriye dönük kayıtlardan ve görüşmede ebevyenlerin geçmişe dönük verdiği cevaplardan edinilen bilgilerle yürütüldü.

Dışkıdaki kalprotektinin aynı bireyde farklı dışkılama zamanlarına bölündüğünü savunan yayınlar da mevcuttur. Fiziksel aktivite ve diyetdeki değişiklikler nedeni ile aynı kişiden farklı zamanlarda alınan dışkı örneklerinden kalprotektin tetkik edilmesi şüphe durumunda daha faydalı olabilir [115]. Ancak çalışmamızda değerlendirilen çocukların tek ölçümdeki FK sonuçları değerlendirilmiştir.

Bez ile alınan dışkı örneklerinde dışkıdaki su bez tarafından bir miktar emileceğinden FK değeri %30 daha yüksek çıktığı gösterilmiştir[100].

Örneklem sayısının 93 olması nedeniyle bazı sonuçların farklı gözükmesine rağmen istatistiksel anlamlılığa yansımadığı düşünüldü.

SONUÇ

- Çalışmamızda; bir yakınma ile polikliniğimize başvuran 0-18 yaş arası çocukların FK düzeyinin ortalaması 234,16 µg/gr ($\pm 383,99$ SDS) olmasına rağmen, ortanca değer 66,00'ydi (IQR:30-190 µg/gr). Bu durum FK'nin normal dağılım göstermemesine bağlandı.
- FK düzeyleri yaş ile negatif korelasyon göstermekteydi. Özellikle 1 yaş ve altındaki grup ile 4 yaş ve üzerindeki grup arasındaki fark anlamlı saptandı. Bu durum literatürdeki birçok çalışmada olduğu gibi 4 yaş ve sonrasında erişkinlerde olduğu gibi 50 µg/gr eşik değerini kullanılabileceğini düşündürdü.
- Çalışmamızdaki çocukların büyük bir bölümü (%75,2, n=70) 4 yaş ve üzerinde olduğu için doğum haftası, doğum şekli, anne sütü ve formül süt kullanımının etkilerini sağlıklı bir şekilde değerlendirme açısından yeterli değildi.
- FK tetkiki vermeden önceki son bir ay içinde aşı olan 10 çocukta olmayanlara göre daha yüksek FK değeri görüldü. Ancak bu durumun çocukların yaşının küçük olması ve FK'nin yaşla ters orantılı olmasından kaynaklanabileceği, FK'nin aşı üzerine etkisini araştırmak için birden çok kez, farklı aşı çeşitleri ile ve sağlıklı çocuklarda değerlendirme yapılmasının faydalı olacağı düşünüldü.
- FK bakılan hastalarda en sık başvuru yakınması karın ağrısı, ishal ve kanlı dışkılama idi. Başvuru şikayetlerinden hiçbirisi ile FK arasında anlamlı ilişki saptanmadığından çocukların yalnızca şikayet ile FK istemine yönlendirilmemesi gerektiği düşünüldü.
- Literatürdeki gibi çalışmamızda da İBH ile FK yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı.
- AAA, Çölyak hastalığı, JIA , besin alerjileri ve diğer tanılar ile FK arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumun örneklem azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.
- Çalışmamızdaki 93 çocuğun 54 (%58) tanesi tanı almış, tanı almamış 39 çocuğun ise 16 (%17,2) tanesinin şikayeti kendiliğinden gerilemişti. FK bakılan çocukların %17,2'sinin ileri tetkik gerektirmeksizin şikayetlerinin gerilemiş olması FK tetkiki isterken daha seçici olma gerekliliği açısından düşündürücüdür.

KAYNAKLAR

1. Lee, Y.M., et al., *Delivery and feeding mode affects fecal calprotectin levels in infants <7months old*. Early Hum Dev, 2017. 108: p. 45-48.
2. Li, F., et al., *Comparison of the different kinds of feeding on the level of fecal calprotectin*. Early Hum Dev, 2014. 90(9): p. 471-5.
3. Song, J.Y., et al., *Fecal calprotectin level in healthy children aged less than 4 years in South Korea*. J Clin Lab Anal, 2017. 31(6).
4. Fagerberg, U.L., et al., *Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003. 37(4): p. 468-72.
5. Tibble, J.A., et al., *High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test*. Gut, 1999. 45(3): p. 362-6.
6. Kapel, N., et al., *Fecal tumor necrosis factor-alpha and calprotectin as differential diagnostic markers for severe diarrhea of small infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 41(4): p. 396-400.
7. Yagmur, E., et al., *[Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]*. Dtsch Med Wochenschr, 2006. 131(36): p. 1930-4.
8. Kruzliak, P., et al., *Role of calprotectin in cardiometabolic diseases*. Cytokine Growth Factor Rev, 2014. 25(1): p. 67-75.
9. Pathirana, W.G.W., et al., *Faecal Calprotectin*. Clin Biochem Rev, 2018. 39(3): p. 77-90.
10. Beşer, O.F., et al., *Can Fecal Calprotectin Level Be Used as a Markers of Inflammation in the Diagnosis and Follow-Up of Cow's Milk Protein Allergy?* Allergy Asthma Immunol Res, 2014. 6(1): p. 33-8.
11. Ehrchen, J.M., et al., *The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer*. J Leukoc Biol, 2009. 86(3): p. 557-66.
12. Poullis, A., et al., *Emerging role of calprotectin in gastroenterology*. J Gastroenterol Hepatol, 2003. 18(7): p. 756-62.
13. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* Gut, 2006. 55(3): p. 426-31.
14. MAGNE K. FAGERHOL, I.D.T.A., *Release and Quantitation of a Leucocyte Derived Protein (LI)* Scand J Haematol(1980) 24,393-398, 1980. 24: p. 393-398.
15. Schäfer, B.W., et al., *Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family*. Genomics, 1995. 25(3): p. 638-43.
16. Czarnetzki, B.M., et al., *Macrophage subsets in different types of urticaria*. Archives of Dermatological Research, 1990. 282(2): p. 93-97.
17. Porteous, D.J. and J.R. Dorin, *Cystic fibrosis. 3. Cloning the cystic fibrosis gene: implications for diagnosis and treatment*. Thorax, 1991. 46(1): p. 46-55.
18. Odink, K., et al., *Two calcium-binding proteins in infiltrate macrophages of rheumatoid arthritis*. Nature, 1987. 330(6143): p. 80-2.
19. Manz, M., et al., *Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study*. BMC Gastroenterol, 2012. 12: p. 5.
20. Vaos, G., et al., *The role of calprotectin in pediatric disease*. Biomed Res Int, 2013. 2013: p. 542363.
21. Steinbakk, M., et al., *Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin*. Lancet, 1990. 336(8718): p. 763-5.
22. Teigelkamp, S., et al., *Calcium-dependent complex assembly of the myeloid differentiation proteins MRP-8 and MRP-14*. J Biol Chem, 1991. 266(20): p. 13462-7.

23. Hoskin, T.S., et al., *Oxidative cross-linking of calprotectin occurs in vivo, altering its structure and susceptibility to proteolysis*. Redox Biol, 2019. 24: p. 101202.
24. Yui, S., Y. Nakatani, and M. Mikami, *Calprotectin (S100A8/S100A9), an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity*. Biol Pharm Bull, 2003. 26(6): p. 753-60.
25. Rammes, A., et al., *Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway*. J Biol Chem, 1997. 272(14): p. 9496-502.
26. Pruenster, M., et al., *S100A8/A9: From basic science to clinical application*. Pharmacol Ther, 2016. 167: p. 120-131.
27. Hunter, M.J. and W.J. Chazin, *High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14*. J Biol Chem, 1998. 273(20): p. 12427-35.
28. Vogl, T., et al., *MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes*. Blood, 2004. 104(13): p. 4260-8.
29. Moore, B.W., *A soluble protein characteristic of the nervous system*. Biochem Biophys Res Commun, 1965. 19(6): p. 739-44.
30. Donato, R., *S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles*. Int J Biochem Cell Biol, 2001. 33(7): p. 637-68.
31. Ravasi, T., et al., *Probing the S100 protein family through genomic and functional analysis*. Genomics, 2004. 84(1): p. 10-22.
32. Smith, V.L., M.A. Kaetzel, and J.R. Dedman, *Stimulus-response coupling: the search for intracellular calcium mediator proteins*. Cell Regul, 1990. 1(2): p. 165-72.
33. Yousefi, R., et al., *Human calprotectin: effect of calcium and zinc on its secondary and tertiary structures, and role of pH in its thermal stability*. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2007. 39(10): p. 795-802.
34. Edgeworth, J., et al., *Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells*. J Biol Chem, 1991. 266(12): p. 7706-13.
35. Leukert, N., et al., *Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity*. J Mol Biol, 2006. 359(4): p. 961-72.
36. Stríz, I. and I. Trebichavský, *Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation*. Physiol Res, 2004. 53(3): p. 245-53.
37. Isaksen, B. and M.K. Fagerhol, *Calprotectin inhibits matrix metalloproteinases by sequestration of zinc*. Mol Pathol, 2001. 54(5): p. 289-92.
38. Ayling, R.M. and K. Kok, *Fecal Calprotectin*. Adv Clin Chem, 2018. 87: p. 161-190.
39. Schäfer, B.W. and C.W. Heizmann, *The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology*. Trends Biochem Sci, 1996. 21(4): p. 134-40.
40. Berwick, D.C., et al., *The identification of ATP-citrate lyase as a protein kinase B (Akt) substrate in primary adipocytes*. J Biol Chem, 2002. 277(37): p. 33895-900.
41. Vogl, T., A.L. Gharibyan, and L.A. Morozova-Roche, *Pro-inflammatory S100A8 and S100A9 proteins: self-assembly into multifunctional native and amyloid complexes*. Int J Mol Sci, 2012. 13(3): p. 2893-917.
42. Boussac, M. and J. Garin, *Calcium-dependent secretion in human neutrophils: a proteomic approach*. Electrophoresis, 2000. 21(3): p. 665-72.
43. Voganatsi, A., et al., *Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex*. J Leukoc Biol, 2001. 70(1): p. 130-4.
44. Berntzen, H.B., et al., *The leukocyte protein L1 in plasma and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis*. Scand J Rheumatol, 1991. 20(2): p. 74-82.
45. Holt, J., M.K. Fagerhol, and I. Dale, *Quantitation of a leukocyte protein (L1) in urine*. Acta Paediatr Scand, 1983. 72(4): p. 615-6.
46. Dunlop, O., et al., *Calprotectin in cerebrospinal fluid of the HIV infected: a diagnostic marker of opportunistic central nervous system infection?* Scand J Infect Dis, 1991. 23(6): p. 687-9.

47. Cuida, M., et al., *Calprotectin levels in oral fluids: the importance of collection site*. Eur J Oral Sci, 1995. 103(1): p. 8-10.
48. Chan, J.K., et al., *Alarmins: awaiting a clinical response*. J Clin Invest, 2012. 122(8): p. 2711-9.
49. Schenten, V., et al., *Secretion of the Phosphorylated Form of S100A9 from Neutrophils Is Essential for the Proinflammatory Functions of Extracellular S100A8/A9*. Front Immunol, 2018. 9: p. 447.
50. Fagerhol, M.K., et al., *Increase in plasma calprotectin during long-distance running*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2005. 65(3): p. 211-220.
51. Frosch, M., et al., *Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. 43(3): p. 628-37.
52. Turovskaya, O., et al., *RAGE, carboxylated glycans and S100A8/A9 play essential roles in colitis-associated carcinogenesis*. Carcinogenesis, 2008. 29(10): p. 2035-43.
53. Schmidt, A.M., et al., *The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses*. J Clin Invest, 2001. 108(7): p. 949-55.
54. Røseth, A.G., et al., *Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study*. Scand J Gastroenterol, 1992. 27(9): p. 793-8.
55. Chin, A.C. and C.A. Parkos, *Pathobiology of neutrophil transepithelial migration: implications in mediating epithelial injury*. Annu Rev Pathol, 2007. 2: p. 111-43.
56. Reumkens, A., et al., *Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies*. Am J Gastroenterol, 2016. 111(8): p. 1092-101.
57. Mack, D.R., et al., *Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease*. Pediatrics, 2007. 119(6): p. 1113-9.
58. Røseth, A.G., P.N. Schmidt, and M.K. Fagerhol, *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(1): p. 50-4.
59. Saverymuttu, S.H., et al., *111Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease*. Gut, 1985. 26(9): p. 955-60.
60. Tibble, J., et al., *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease*. Gut, 2000. 47(4): p. 506-13.
61. Li, F., et al., *Fecal calprotectin concentrations in healthy children aged 1-18 months*. PLoS One, 2015. 10(3): p. e0119574.
62. Ezri, J. and A. Nydegger, *[Pediatrics. Fecal calprotectin in children: use and interpretation]*. Rev Med Suisse, 2011. 7(277): p. 69-70.
63. Ramraj, R., et al., *Utility of Fecal Calprotectin in Evaluation of Chronic Gastrointestinal Symptoms in Primary Care*. Clin Pediatr (Phila), 2018. 57(9): p. 1058-1063.
64. Zhu, Q., et al., *Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years*. PLoS One, 2016. 11(3): p. e0150725.
65. Koninckx, C.R., et al., *The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2021. 72(4): p. 617-640.
66. Berni Canani, R., et al., *Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice*. Dig Liver Dis, 2004. 36(7): p. 467-70.
67. Fagerberg, U.L., et al., *Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. 40(4): p. 450-5.
68. Rhoads, J.M., et al., *Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic*. J Pediatr, 2009. 155(6): p. 823-828.e1.
69. Asgarshirazi, M., et al., *Comparison of Fecal Calprotectin in Exclusively Breastfed and Formula or Mixed Fed Infants in the First Six Months of Life*. Acta Med Iran, 2017. 55(1): p. 53-58.
70. Kolho, K.L., et al., *Faecal and Serum Metabolomics in Paediatric Inflammatory Bowel Disease*. J Crohns Colitis, 2017. 11(3): p. 321-334.

71. Kittanakom, S., et al., *Comparison of Fecal Calprotectin Methods for Predicting Relapse of Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2017. 2017: p. 1450970.
72. Kostakis, I.D., et al., *Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review*. Dig Dis Sci, 2013. 58(2): p. 309-19.
73. Holtman, G.A., et al., *Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin for Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Primary Care: A Prospective Cohort Study*. Ann Fam Med, 2016. 14(5): p. 437-45.
74. Henderson, P., et al., *The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2012. 107(6): p. 941-9.
75. Ruemmele, F.M., et al., *Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease*. J Crohns Colitis, 2014. 8(10): p. 1179-207.
76. Brunner, H.I., et al., *Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire*. J Clin Rheumatol, 2005. 11(4): p. 194-204.
77. Lamot, L., et al., *The Increased Levels of Fecal Calprotectin in Children With Active Enthesitis Related Arthritis and MRI Signs of Sacroiliitis: The Results of a Single Center Cross-Sectional Exploratory Study in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients*. Frontiers in medicine, 2021. 8: p. 650619-650619.
78. Ashorn, M., et al., *Upper endoscopic findings in children with active juvenile chronic arthritis*. Acta Paediatrica, 2003. 92(5): p. 558-561.
79. Lamot, L., et al., *The Increased Levels of Fecal Calprotectin in Children With Active Enthesitis Related Arthritis and MRI Signs of Sacroiliitis: The Results of a Single Center Cross-Sectional Exploratory Study in Juvenile Idiopathic Arthritis Patients*. Frontiers in Medicine, 2021. 8(237).
80. Demirbaş, F., et al., *Fecal calprotectin in children with familial Mediterranean fever in the attack-free period*. Pediatr Int, 2019. 61(11): p. 1140-1145.
81. Hayashida, M., et al., *Elevated fecal calprotectin and lactoferrin associated with small intestinal lesions in patients with Behçet disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2020. 35(8): p. 1340-1346.
82. Hatemi, G., S.N. Esatoglu, and Y. Yazici, *Biomarkers in vasculitis*. Curr Opin Rheumatol, 2018. 30(1): p. 30-35.
83. Kim, D.H., et al., *Fecal calprotectin as a non-invasive biomarker for intestinal involvement of Behçet's disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2017. 32(3): p. 595-601.
84. Chen, C.C., et al., *Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 55(5): p. 541-7.
85. Ertekin, V., et al., *Fecal calprotectin concentration in celiac disease*. J Clin Gastroenterol, 2010. 44(8): p. 544-6.
86. Seo, S.C., et al., *Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children*. Asian Pac J Allergy Immunol, 2018. 36(2): p. 82-87.
87. Orivuori, L., et al., *High level of fecal calprotectin at age 2 months as a marker of intestinal inflammation predicts atopic dermatitis and asthma by age 6*. Clin Exp Allergy, 2015. 45(5): p. 928-939.
88. Xiong, L.J., et al., *Current status of fecal calprotectin as a diagnostic or monitoring biomarker for cow's milk protein allergy in children: a scoping review*. World J Pediatr, 2021. 17(1): p. 63-70.
89. Pikkarainen, S., et al., *A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency*. Am J Gastroenterol, 2019. 114(4): p. 648-655.
90. Effenberger, M., et al., *Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19*. Gut, 2020. 69(8): p. 1543-1544.
91. Gonzalez Jimenez, D., et al., *Faecal calprotectin in children with multisystem inflammatory syndrome: A pilot case-control study*. Acta Paediatr, 2021.

92. Giuffrè, M., et al., *COVID-19-Induced Thrombosis in Patients without Gastrointestinal Symptoms and Elevated Fecal Calprotectin: Hypothesis Regarding Mechanism of Intestinal Damage Associated with COVID-19*. Trop Med Infect Dis, 2020. 5(3).
93. Neyzi, O., et al., *Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015. 7(4): p. 280-93.
94. Hestvik, E., et al., *Faecal calprotectin concentrations in apparently healthy children aged 0-12 years in urban Kampala, Uganda: a community-based survey*. BMC Pediatr, 2011. 11: p. 9.
95. Kolho, K.L. and H. Alfthan, *Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years*. Scand J Gastroenterol, 2020. 55(9): p. 1024-1027.
96. *Pediyatri*. 5 ed, ed. T.E. Olcay Neyzi, Feyza Darendeliler. 2020, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2710.
97. Davidson, F. and R.J. Lock, *Paediatric reference ranges for faecal calprotectin: a UK study*. Ann Clin Biochem, 2017. 54(2): p. 214-218.
98. Oord, T. and N. Hornung, *Fecal calprotectin in healthy children*. Scand J Clin Lab Invest, 2014. 74(3): p. 254-8.
99. Rugtveit, J. and M.K. Fagerhol, *Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002. 34(3): p. 323-4; author reply 324-5.
100. Olafsdottir, E., et al., *Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children*. Acta Paediatr, 2002. 91(1): p. 45-50.
101. Günaydın Şahin, B.S., et al., *Faecal calprotectin levels during the first year of life in healthy children*. J Paediatr Child Health, 2020. 56(11): p. 1806-1811.
102. Park, J.S., et al., *Dynamic Changes of Fecal Calprotectin and Related Clinical Factors in Neonates*. Front Pediatr, 2020. 8: p. 326.
103. Kapel, N., et al., *Faecal calprotectin in term and preterm neonates*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010. 51(5): p. 542-7.
104. Josefsson, S., S.K. Bunn, and M. Domellöf, *Fecal calprotectin in very low birth weight infants*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2007. 44(4): p. 407-13.
105. Roca, M., et al., *Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017. 65(4): p. 394-398.
106. Dorosko, S.M., T. Mackenzie, and R.I. Connor, *Fecal calprotectin concentrations are higher in exclusively breastfed infants compared to those who are mixed-fed*. Breastfeed Med, 2008. 3(2): p. 117-9.
107. Eşer, E., et al., *Relationship between fecal calprotectin level and disease activity in patients with hidradenitis suppurativa*. Dermatol Ther, 2020. 33(2): p. e13232.
108. Espinosa Malpartida, M., et al., *AB0876 Correlation between faecal calprotectin levels and tobacco use in patients with spondyloarthritis and without previous diagnosis of inflammatory bowel disease*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2018. 77(Suppl 2): p. 1565-1565.
109. Thjodleifsson, B., et al., *Effect of Pentavac and measles-mumps-rubella (MMR) vaccination on the intestine*. Gut, 2002. 51(6): p. 816-7.
110. Beşer, O.F., et al., *Association of inflammatory bowel disease with familial Mediterranean fever in Turkish children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. 56(5): p. 498-502.
111. Gucenmez, O.A., et al., *Role of fecal calprotectin in the assessment of intestinal inflammation in children with familial Mediterranean fever*. Int J Rheum Dis, 2018. 21(10): p. 1844-1848.
112. Park, S.Y. and W.J. Kim, *A Study of Fecal Calprotectin in Obese Children and Adults*. J Obes Metab Syndr, 2018. 27(4): p. 233-237.
113. Dilillo, D., et al., *Noninvasive testing in the management of children with suspected inflammatory bowel disease*. Scand J Gastroenterol, 2019. 54(5): p. 586-591.
114. Ashton, J.J., et al., *Analysis and Hierarchical Clustering of Blood Results Before Diagnosis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Inflamm Bowel Dis, 2020. 26(3): p. 469-475.
115. Poullis, A., et al., *Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2004. 13(2): p. 279-84.

EKLER

Ek-1: Hasta değerlendirme formu

FORM NO: TC:

AD SOYAD: YAŞADIĞI YER:

DOĞUM TARİHİ: BAŞVURU TARİHİ-YAŞI:

BAŞVURU ŞİKAYETİ: .

BAŞVURUDA ÖNGÖRÜLEN TANI/TETKİK/TEDAVİ:

KRONİK HASTALIK / SENDROM: YOK ☐ VAR:

BAŞVURU ANINDA İLAÇ KULLANIMI: HAYIR ☐ EVET:

BAŞVURUDAN ÖNCEKİ SON 1 AYDA AŞI YAPILDI MI ? HAYIR ☐ EVET:

DIŞKI VERİLEN DÖNEMDE ATEŞ/İSHAL/KUSMA VB SEMPTOMLAR VAR MIYDI?

HAYIR ☐ EVET:

GLUTEN DUYARLILIĞI ŞİKAYET/BULGULARI?

HAYIR ☐ EVET:

DOĞUM HAFTASI: NSVD ☐ C/S ☐ Tartı:

ANNE SÜTÜ ALDI MI ? HAYIR ☐ EVET; SÜRESİ:

FORMÜL MAMA ALDI MI ? HAYIR ☐ EVET;BAŞLAMA-BİTİŞ SÜRESİ:

NÖROMOTOR GELİŞİMİ YAŞITLARINA UYGUN SEYRETTİ: EVET ☐ HAYIR ☐

AİLEDE GİS HASTALIĞI VAR MI ? HAYIR ☐ EVET:

AKRABA EVLİLİĞİ: YOK ☐ VAR:

EVDE SİGARA İÇEN: YOK ☐ VAR:

KARDEŞ SAYISI:

BAŞVURU TARTI: BOY:

BU SÜREÇTE HERHANGİ BİR HASTALIK TANISI ALDI MI ? HAYIR

EVET:

OKUL BAŞARISI: KÖTÜ ☐ ORTA ☐ İYİ ☐

TKS:

ESR: CRP: Total IgE:

FEKAL KALPROTEKTİN: