



# Çocuklarda Ülseratif Kolit Tanısının Belirlenmesinde Fekal Kalprotektinin Rolü

## *The Role of Fecal Calprotectin in Investigating Pediatric Ulcerative Colitis*

Fatih Ünal, Evren Semizel\*,  
Muhittin Serdar\*\*,  
Çiğdem Ömür Ecevit\*\*\*,  
Yılmaz Karaca\*\*\*\*,  
Emine Mert Yılmaz\*\*\*\*\*,  
Hasan Kocaefe\*\*\*\*\*,  
Hasan Erhun Kasırga\*\*\*\*\*

Dörtçelik Çocuk Hastanesi  
Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Servisi,  
Bursa, Türkiye

\*Dörtçelik Çocuk Hastanesi  
Çocuk Kardiyoloji Servisi,  
Bursa, Türkiye

\*\*Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Biyokimya Servisi,  
Ankara, Türkiye

\*\*\*Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Çocuk  
Gastroenteroloji, Hepatoloji ve  
Beslenme Servisi,  
İzmir, Türkiye

\*\*\*\*Dörtçelik Çocuk Hastanesi  
Mikrobiyoloji Servisi,  
Bursa, Türkiye

\*\*\*\*\*Dörtçelik Çocuk Hastanesi  
Pediatri Servisi,  
Bursa, Türkiye

\*\*\*\*\*Celal Bayar Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji,  
Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı,  
Manisa, Türkiye

### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Fatih Ünal  
Dörtçelik Çocuk Hastanesi  
Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve  
Beslenme Servisi,  
Bursa, Türkiye  
Tel: +90 224 243 81 66  
E-posta: drunalfa@yahoo.com.tr

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2012

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### ÖZET

**Giriş:** Dışkıda fekal kalprotektin (FKP) inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH), bağırsak duvarındaki lökositlerin döngüsünün ve bağırsak lümeni içerisine nötrofillerin migrasyonunun artmasıyla yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Çalışmamızda ülseratif kolitli (ÜK) hastalarımızda tanı anında FKP değerlerini belirlemeyi ve noninvaziv bir yöntem olan bu testin rutin uygulanabilirliğinin etkinliği amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza tanı konulduğu sırada dışkı örnekleri alınmış olan 19 ÜK'li (10 kız, 9 erkek, yaş ort: 11,5±3,5 yıl) ve 20 sağlıklı kontrol (10 kız, 10 erkek, yaş ort: 10,3±4,5 yıl) dahil edildi. Hastalarımızdan tanı konulduktan hemen sonra, tedavi öncesi, dışkı örnekleri ELİSA yöntemi ile FKP çalışılması için toplandı.

**Bulgular:** ÜK grubunun tamamında FKP değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Dışkıda saptamış olduğumuz FKP değerleri ÜK ve kontrol grubumuzda sırasıyla 398,4 (56,7-2450) µg/gr dışkı ve 19,4 (2-81) µg/gr dışkı olarak bulundu (p<0,005). ÜK hasta grubumuzun Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksine (PUCAI) göre hafif aktivite indeksine sahip gruptaki 8 hasta ile orta ve ağır hasta grubunda bulunan 11 hastanın FKP değerleri sırasıyla 267,6 (87,4-1690) µg/gr ve 435,2 (56,7-2450) µg/gr dışkı olarak bulundu (r2: 0,40, p<0,05). Pankoliti olan 11 ve sol kolon, proktit/sigmoidit tutulumu olan 9 hastanın FKP değerleri sırasıyla 422,6 µg/gr ve 371,7 µg/gr dışkı olarak bulundu, aralarında istatistikî farklılık gözlenmedi (p>0,05). Diğer akut faz reaktanı olan CRP yüksekliği 15 (%89,4), sedimantasyon yüksekliği 16 (%84,2), lökositoz 14 (%73,6), trombositoz 13 (%68,4), anemi 15 (%89,4) ve hipoalbuminemi 10 (%52,6) hastada bulundu.

**Sonuç:** ÜK'li hastalarımızda dışkıda FKP değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olması ve hastalığın aktivitesi arttıkça FKP değerlerinde de artışın gözlenmesi ÜK'li hastalarda FKP'nin tanı ve takip sırasında kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündürmüştür. (*Güncel Pediatri 2012; 10: 80-4*)

**Anahtar kelimeler:** Ülseratif kolit, fekal kalprotektin, inflamatuvar bağırsak hastalığı

### SUMMARY

**Introduction:** Fecal calprotectin (FCP) can be found in high concentrations in inflammatory bowel disease due to the increase in leucocyte turnover in intestinal wall or increase of migration of neutrophils into the lumen. In this study, we aimed to determine the FCP values of the ulcerative colitis (UC) patients at the time of diagnosis and to investigate the applicability and effectiveness of this non-invasive method in the diagnosis of the disease, routinely.

**Materials and Methods:** A total of 19 patients with UC (10 females, 9 males, age: 11.5±3.5 years old) whose stool samples collected during the diagnosis period and 20 healthy controls (10 female, 10 male, age: 10.3±4.5 years old) were included in the study. Stool samples were collected for FCP analysis by ELISA method at the time of diagnosis and before the treatment period.

**Results:** FCP values of the UC group were statistically higher than the control group. FCP values of the UC and control groups were 398.4 µg/gr stool (56.7-2450) and 19.4 µg/gr stool (2-81), respectively (p<0.005). FCP values of the patient group with mild activity index (n=8), and moderate-severe activity index (n=11) according to the Pediatric Ulcerative Colitis

Activity Index were 267.6- $\mu\text{g}/\text{gr}$  stool, and 435.2  $\mu\text{g}/\text{gr}$  stool, respectively ( $r_2$ : 0.40,  $p < 0.05$ ). There was not statistical difference between the FCP values of the patients with pancolitis (422.6  $\mu\text{g}/\text{gr}$  stool) and with left-sided colitis, proctitis/sigmoiditis (371.7  $\mu\text{g}/\text{gr}$  stool) ( $p > 0.05$ ). High CRP values (89.4%), elevation of erythrocyte sedimentation rate (84.2%), leukocytosis (73.6%), thrombocytosis (68.4%), anemia (89.4%), and hypoalbuminemia (52.6%) were found.

**Conclusions:** FCP values of the UC patients were found to be statistically higher than the control group, and increase in FCP values has been observed with increasing disease activity. Therefore, we believe that the determination of FCP could be useful at the time of diagnosis and during follow-up of the patients with UC. (*Journal of Current Pediatrics 2012; 10: 80-4*)

**Key words:** Ulcerative colitis, fecal calprotectin, inflammatory bowel disease

## Giriş

Ülseratif kalit (ÜK) remisyon ve aktivasyon periyotları ile seyreden sebebi tam olarak bilinmeyen kronik bir intestinal hastalıktır (1). Son yıllarda inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH)'nin insidansında ve prevalansında artış görülmektedir. İBH tanısı klinik, laboratuvar, radyolojik, kolonoskopik ve patolojik incelemeler sonucunda konulabilmektedir (1-3). Hastalığın değerlendirilmesinde invazif ve invazif olmayan bazı testler kullanılmaktadır, ancak intestinal inflamasyonu belirlemek için kullanılan C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon gibi akut faz reaktanları, intestinal hastalığın aktivitesini tam olarak yansıtmamaktadırlar (4,5). Kolonoskopi ve patolojik inceleme inflamasyonu belirlemede en önemli ve güvenilir tanı yöntemi olmakla birlikte invazif ve pahalıdır (1). İntestinal inflamasyonu göstermede kullanılan yöntem; ucuz, kolay uygulanabilen, invazif olmayan, bağırsak hastalığının aktivitesini göstermede özgül ve duyarlı bir yöntem olmalıdır (6,7).

Fetal kalprotektin (FKP), immünodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özelliği olan, kalsiyum bağlayıcı, nötrofilik sitozolik bir proteindir (8). İnflamasyon ve malign durumlarda beyin omurilik sıvısı, sinovial sıvı, idrar, dışkı ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda ölçülmektedir (8). FKP, çocuklarda intestinal inflamasyonun gösterilmesinde ve izleminde uygulanabilecek basit, ucuz, duyarlı, özgül ve invazif olmayan bir yöntemdir (1,6-8). FKP bağırsağın akut faz reaktanı olarak değerlendirilebilir (6-8). Ayrıca bu belirteç İBH dışında çölyak hastalığı, kolon kanseri, siroz, ilaca bağlı enteropati gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek olarak saptanmıştır (9-12).

İBH'da FKP değerinde gözlenen yüksekliklerden, bağırsak duvarında lökosit turnoverının artması ve bağırsak lümeni içerisine nötrofillerin migrasyonu sorumlu tutulmaktadır (1). Çalışmamızda yeni tanı almış olan ÜK'li hastalarımızda FKP'nin rolünün belirlenmesi ve pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi (PUCAI), hemogram, CRP, sedimentasyon ve albumin değerleriyle korelasyonunun karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme bölümünce klinik, laboratuvar, radyolojik, endoskopik ve patolojik incelemeleri sonucunda ÜK tanısı konulan 19 hasta (10 kız, 9 erkek, yaş ort: 11,5 $\pm$ 3,5 yaş) ve kontrol grubu olarak genel pediatri ve çocuk kardiyoloji polikliniğimize başvuran yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubu ile uygun olan 20 (10K,10E, yaş ort: 10,3 $\pm$ 4,5 yaş) sağlıklı çocuk alındı. Tüm örneklerin alınabilmesi için ailelerinden onay alındı. Hasta ve kontrol grubunun akut faz reaktanlarına bakıldı. Dışkı örnekleri giardia, amip ve diğer enfeksiyöz hastalıkları dışlamak için incelendi. İnceleme öncesi son 2 hafta içerisinde nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç alanlar, kortikosteroid ve antibiyotik tedavisi almış olanlar ve 4 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı. ÜK'li hasta grubundan hemogram, CRP, sedimentasyon ve albumin gibi tüm tetkikler tanı anında alındı. Hemoglobün değerinin 12 gr/dl altında olması anemi, lökosit sayısının 10000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olması lökositoz, trombosit sayısının 400,000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olması trombositoz, CRP değerinin 0,8 gr/dl'nin üzerinde olması CRP yüksekliği, sedimentasyon hızının 20 mm/sa'ın üzerinde olması, sedimentasyon yüksekliği ve serum albumin değerinin 3,5 gr/dl'den az olması hipoalbuminemi olarak değerlendirildi. ÜK'li hasta grubunuza tedavi öncesi FKP bakıldı.

Tüm hastalara kolonoskopi ve 14 hastaya ise gastroskopi işlemi yapıldı. Hastaların PUCAI ile hastalık aktivitesi değerlendirildi ve <35 altı değerler hafif, 35-64 arasında olan değerler orta ve 65-85 arası değerler ağır hastalık olarak değerlendirildi. Kolonoskopik bulgulara göre ÜK'li hastalar pankolit ve sol kolon tutulumu olanlar olarak sınıflandırıldı.

FKP ölçümü için hastalardan alınan 5 gr dışkı -20°C'de saklandı. Tüm örneklerden aynı anda ölçüm yapıldı. Saklanan dışkı örneklerinden 100 mg'ı 5 ml exbuf ile karıştırıldıktan sonra horizontal karıştırıcı ile karıştırıldı, homojenize edildikten sonra santrifüje edildi. Süpernatant ELISA yöntemiyle toplandı (PhilCal® Calprotectin ELISA

Kit, Benheim, Almanya). Erişkin ve çocuklar için 0-50 µg/gr dışı arası değerler normal, 50 µg/gr'ın üzerindeki değerler ise pozitif olarak kabul edildi.

Sonuçların değerlendirilmesinde SPSS programının 16,0 (Chicago, IL) sürümü kullanıldı. Değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi, gruplar arasındaki farklılığın önemini vurgulamak için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

## Bulgular

Şubat 2009-Haziran 2011 yılları arasında Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bölümünde klinik, laboratuvar, kolonoskopik, gastroskopik ve patolojik incelemeleri sonucunda ÜK tanısı konulan 19 hasta (10 kız, 9 erkek, yaş ort: 11,5±3,5 yaş) ve hiçbir rahatsızlığı olmayan 20 sağlıklı çocuk (10 K, 10 E, yaş ort:10,3±4,5 yaş) çalışmaya dahil edildi. ÜK tanısı alan 19 hastanın 8'inde hafif, 7'sinde orta ve 4'ünde ise ağır aktivite saptandı.

FKP konsantrasyonu ÜK tanısı konulan 19 hastada tedavi öncesi (%100) yüksek bulundu. Dışkıda saptanış olduğumuz FKP değeri ÜK'li hasta ve kontrol grubumuzda sırasıyla 398,4 (56,7-2450) µg/gr dışı ve 19,4 (2-81) µg/gr dışı olarak bulundu. ÜK grubunda FKP değeri, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,005). Diğer akut faz reaktanlarından CRP pozitifliği 15 (%89,4), sedimentasyon yüksekliği 16 (%84,2), lökositöz 14 (%73,6), trombositöz 13 (%68,4), anemi 15 (%89,4) ve hipoalbuminemi 10 (%52,6) hastada saptandı. Hastalarımızda hastalığın belirteci olan parametrelerden en az 2'si tanı anında pozitif.

ÜK hasta grubumuzun PUCAl'ne göre hafif aktivite indeksine sahip grup (n=8) ile orta ve ağır hasta grubunda bulunan 11 hastanın FKP değerleri sırasıyla 267,6 (87,4-1690) µg/gr ve 435,2 (56,7-2450) µg/gr dışı olarak bulundu. Bulunan değerler arasında zayıf korelasyona rastlandı (r<sup>2</sup>=0,40; p<0,05). Akut faz reaktanları olan hemoglobin, lökosit, CRP, trombosit parametreleri ve albumin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı (p>0,05). Kolonoskopik bulgulara göre pankolit olan (n=11) ve sol kolon tutulumu olan (n=8) hasta gruplarının FKP

değerleri sırasıyla 422,6 µg/gr (96,3-2450)ve 371,7 (56,7-1759) µg/gr dışı olarak bulundu, aralarında istatistiksel farklılık gözlenmedi (p>0,05). ÜK'li hastaların demografik özelliklerini, laboratuvar bulgularını, endoskopik bulguları Tablo 1'de, grupların FKP değerleri ise Tablo 2'de özetlenmiştir.

## Tartışma

ÜK remisyon ve aktivasyon periyotları ile giden kronik bağırsak hastalığıdır (1). Hastalığın tanısının konulması yanında hastalığın aktivasyonun ortaya çıkartılması ve tedaviye yanıtın bilinmesi açısından özgül laboratuvar belirteçlerine gereksinim vardır (1,4-6,13). Günümüzde ÜK'te intestinal inflamasyonun izlenmesi için sıklıkla lökositöz, trombositöz, CRP ve sedimentasyon değerlerinin PUCAl ile korelasyonunun düşük olduğu bilinmektedir (1,4-6). Tüm bu nedenlerden dolayı bağırsaklardaki aktiviteyi daha iyi gösterebilecek fekal belirteçler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Foell ve ark. (13) çalışmalarında FKP'nin İBH'nın ayırıcı tanısının yapılabilmesinde duyarlılığı %63-100, özgüllüğü %79-93, pozitif prediktif değeri %75-90 ve negatif prediktif değeri %51-100 olarak bulunmuş ve son derece önemli bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.

**Tablo 1. Ülseratif kolit tanılı hastalarımızın tanı anındaki demografik verileri, kolonoskopik bulguları, laboratuvar ve FKP değerleri**

Yaş (yıl)	11,35±3,5
Cinsiyet (K/E)	10/9
ÜK yerleşimi (pankolit/ sol kolon)	11/8
PUCAl (hafif/orta+ ağır)	8/11
FKP µg/gr (n/%)	398,4 (56,7-2450) (19/100)
Lökosit >10.000 mm <sup>3</sup> (n /%)	14 (%73,6)
Hb (<12 gr /dl)	15 (89,4)
Trombosit >400.000 mm <sup>3</sup>	13 (68,4)
CRP (>0,8 mg/dl) (n/ %)	15 (89,4)
Sedimentasyon (mm/sa)	16 (84,2)
Albumin <3,5 gr /dl (n/%)	10 (52,6)

ÜK: Ülseratif kolit, FKP: Fekal kalprotektin, Hb: Hemoglobin, CRP: C-reaktif protein, PUCAl: Pediatrik ülseratif kolit aktivite indeksi

**Tablo 2. FKP değerlerinin ÜK, kontrol, PUCAl göre hafif ve orta/ağır hasta, kolonoskopik bulgulara göre pankolit ve sol kolon tutulumu gösteren hastalardaki değerlerinin karşılaştırılması**

	FKP değerleri (µg/gr)		
	ÜK/ Kontrol	398,4 (56,7-2450)	19,4 (2-81)
PUCAl hafif/orta+ağır	267,6 (87,4-1690)	435 (56,7-2450)	r <sup>2</sup> =0,40; p <0,05
Kolonoskopi pankolit/ sol kolon	422,6 (96,3-2450)	371,7 (56,7-1759)	p>0,05

İBH olan çocuklarda FKP düzeyinin intestinal inflamasyonu olmayan kontrol grubu çocuklara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (3,7,14,15). Çalışmamızda tedavi öncesi ÜK'li 19 hastamızın tamamında (%100) FKP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup bulgularımız literatür ile uyumluydu.

İBH dışında çölyak hastalığı, kolon kanseri, nonsteroid antiinflamatuar ilaç enteropatisi, kronik pankreatit, siroz gibi hastalıklarda da FKP düzeyleri yüksek tespit edilmiştir (9-12). Ertekin ve ark. (9) çalışmalarında çölyak hastalığı olan çocuklarda FKP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Mukozal inflamasyonu belirlemede FKP güvenilir ve girişimsel olmayan bir tetkiktir (1,6-8). FKP'nin, İBH olan çocuklarda relapsların belirlenmesinde, hastalığın izlemi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde endoskopik ve patolojik bulgularla korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir (1,3,6-8,14,15). Çalışmamızda PUCAL göre orta ve ağır aktivasyona sahip ÜK hasta grubunun FKP değerlerini, hafif aktivasyon gösteren hasta grubundan daha yüksek bulduk, bulgular literatür ile uyumluydu (1,15). Erbayrak ve ark. (1) erişkin İBH olan hastalarda FKP'nin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve relapsların erken tanınmasında faydalı olabileceğini göstermişlerdir. Fagerberg ve ark. (15) mukozal inflamasyonun derecesi ile FKP değerleri arasında ilişkinin olduğunu ve noninvazif bir tetkik olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Canani ve ark. (16) da yapmış oldukları çalışmada İBH'da FKP'nin noninvazif bir belirteç olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Uslu ve ark. (6) ise yapmış oldukları çalışmada İBH'lı pediatrik hasta gruplarında, hastalığın aktivasyonu ile FKP arası ilişkiye rastlamazlarken, trombositoz ile FKP arası ilişki olabileceğini göstermişlerdir. Çalışmamızda FKP değerleri ile hastalığın göstergeleri olan akut faz reaktanları arasında ilişkiye rastlamadık; bunun nedeni çalışma grubumuzdaki ÜK'li hasta sayısının azlığı olabilir.

Quail ve ark. (17) yapmış olduğu çalışmada İBH tanısı konulmuş 48 çocuk hastanın değerlendirilmesinde hastaların %96'sında FKP değerlerini (750 µg/gr dışkı) yüksek olarak bulmuşlardır. FKP diğer rutin laboratuvar değerlerinden daha fazla yükselmektedir. FKP'nin diğer akut faz reaktanlarıyla birlikte kullanılmasının çocukluk çağı İBH hastalığının tanı ve izleminde kullanılabilirliğini belirtilmişlerdir. Uslu ve ark. (6) kendi hasta gruplarında %95 oranında FKP yüksekliğine rastlamışlardır. Çalışmamızda ÜK hasta grubunda FKP değerlerinde rastlanan yükseklikler literatür ile uyumluydu (6,17). İBH'da tanı anında hastalığın göstergeleri olan akut faz reaktanları her zaman yüksek olmayabilir (6,18). Biz de

çalışmamızda tanı anındaki akut faz reaktan yüksekliğine, ÜK'li hastaların hepsinde rastlamadık ve bu bulgular literatür ile uyumluydu (6,18).

Canani ve ark. (19) çalışmalarında İBH ön tanısı ile polikliniklerine başvuran hastalarda, perinükleer antinötrofilik antikor, anti-saccharomyces cerevisiae antikor, FKP, incebağırsak geçirgenlik testi ve ultrasonografik olarak incebağırsak kalınlığı ölçümünün hep birlikte değerlendirilmesiyle noninvaziv olarak tanı konulmasının mümkün olabileceğini belirtmişlerdir. Beattie ve ark. (20) ise kronik karın ağrısı yanında kanlı mukuslu ishali, ateşi ve kilo kaybı ve ağızda iyileşmeyen yara bulguları olan 39 çocuğun 26'sında Crohn hastalığı tanısı koymuşlar, tüm hastalarda CRP değerlerini yüksek olarak bulmuşlardır.

Sonuç olarak, çalışmamız az sayıda yeni tanı almış olan ÜK'li hasta üzerinde yapıldı; tüm hastalarda FKP değerleri yüksek bulundu; PUCAL göre orta ve ağır grubu oluşturan hastalarda FKP değerleri, hafif tutulum gösteren olgulardan yüksekti; akut faz reaktanları hastalığa tanı konulduğu sırada her zaman yüksek bulunmamaktadır. İnvazif olmayan ve hastalığı belirlemede hassas bir gösterge olan FKP testinin ÜK'in tanı ve takibinde rutinde kullanılabilirliğinin artacağı düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. Erbayrak M, Turkyay C, Eraslan E, Çetinkaya H, Kasapoğlu B, Bektaş M. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:421-5.
2. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
3. Gisbert JP, Bermejo F, Perez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1190-8.
4. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-74.
5. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119:1113-9.
6. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N, Hızal G, Demir H, Saltık-Temizel İN, ve ark. Çocuklarda enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:22-7.

7. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful magic or unnecessary toys. *Gut* 2006;55:426-31.
8. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a lymphocyte derived protein (L1). *Scand J Hematol* 1980;24:393-8.
9. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:544-6.
10. Johne B, Kronborg O, Ton HI, Kristinsson J, Fuglerud P. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:291-6.
11. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45:362-6.
12. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Prima LD, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861-7.
13. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009;58:859-68.
14. Kolho KL, Raivo T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:720-5.
15. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:450-5.
16. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C, et al. Fecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008;40:547-53.
17. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, Rogers P, Drummond HE, Wilson DC, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2009;15:756-9.
18. Mack DR, Langton C, Markowitz J, LeLeiko N, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007;119:1113-9.
19. Canani RB, Horatio LT, Terrin G, Romano MT, Miele E, Staiano A, et al. Combined use of noninvasive tests useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:9-15.
20. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995;73:354-5.