Dışkı Testlerini Rutinde Kullanalım mı?

Prof. Dr. Ömer Sentürk

İBH Okulu, 2017

Anahat

1. Genel bilgiler
2. Fekal kalprotektin
   a. İBH, İBS ayrımı
   b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   c. FK & Kolonoskopi
   d. FK & Mukozal iyileşme
   e. FK & Tedavinin takibi
   f. FK & Relaps riski
   g. FK & Post.op nüks
   h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyogöstergelerin kullanımında karşılaşılan sorunlar

Anahat

1. **Genel bilgiler**
2. Fekal kalprotektin
   a. İBH, İBS ayrımı
   b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   c. FK & Kolonoskopi
   d. FK & Mukozal iyileşme
   e. FK & Tedavinin takibi
   f. FK & Relaps riski
   g. FK & Post.op nüks
   h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. **Biyogöstergelerin kullanımında karşılaşılan sorunlar**

Genel Bilgiler

- Tanı, prognoz, hastalık aktivite ve şiddetinin belirlenmesi, tedavinin takibi, cerrahiye olan ihtiyaç, prognozun belirlenmesi → **Ne ile, nasıl?** (kabul edilmiş bir test yok)
- **İntestinal inflamasyon**, İBH'ı diğer bazı hastalıklardan (örn.İBS) ayıran primer kriter, bununla beraber akut intestinal inflamasyon başka durumlarda da (örn.infeksiyöz gastroenteritler) görülebilir
- İntestinal inflamasyonun doğru bir şekilde takip edilebilmesi **klinik, endoskopik (+histopatolojik)** ve **radyolojik tekniklerle** yapılır → zaman alıcı, maliyetli, invaziv

Biyogöstergeler

- **Tanım:** Anormal durumların (patolojik) yanı sıra normal durumlarda da (biyolojik) saptanabilen ve nesnel olarak ölçülebilen maddeler
- **Biyogöstergelerin rolü**
  - Tanı
  - Hastalık takibi
  - Prognoz
  - Evreleme
- İnvaziv testlerin yapılması önler (zaman/maliyet)

Atkinson, Clin Pharm Ther 2001

Neden Fekal Gösterge?

- Örnek toplanması ve hastalar tarafından kabul edilmesi kolay
- Örneği kısa sürede tekrarlama olanağı var
- Spesifik göstergelerin dışkı konsantrasyonu intestinal enflasmasyonun yaygınlık ve şiddetini yansıtır
- Fekal biyogöstergeler intestinal enflamasyon için daha spesifik

Lopez LN, et al. J Gastroenterol Hepatol 2016

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

Fekal Kalprotektin (FK)

- Ca bağlayıcı proteinler S100 ailesi
- Nötrofil granülositlerde yoğun olarak bulunur
- Monosit ve epitel h.leri tarafından da üretilir
- Metalloproteinazları inhibe eder, antimikrobiyal etkileri vardır
- Enflame mukozada lökositlerin intestinal lümene dökülmesi →
- Kalprotektin konsantrasyonu = Gİ mukozada nötrofil infiltrasyonu

Lopez LN, et al. J Gastroenterol Hepatol 2016
Ibarra M, et al. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2016

Fekal Kalprotektin (FK)

- Dışkıda ölçümü ELISA ve kantitatif POC testi iledir
  - Az miktarda örnekle ölçüm yapılabilir
  - Diyetten, intestinal kan ve ilaçtan etkilenmez
- Oda sıcaklığında feçeste 7 güne kadar stabil kalır
- Feçeste homojen dağılım gösterir
- 3 tane üyesi (kalgranülin alt ailesi);
  - S100A8 (MRP, Kalgranülin A)
  - S100A9 (MRP14, Kalgranülin B) } Hasar İlişkili Moleküler Pattern Proteinleri
  - S100A12 (Kalgranülin C)

Lopez LN, et al. J Gastroenterol Hepatol 2016
Ibarra M, et al. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2016

Anahat

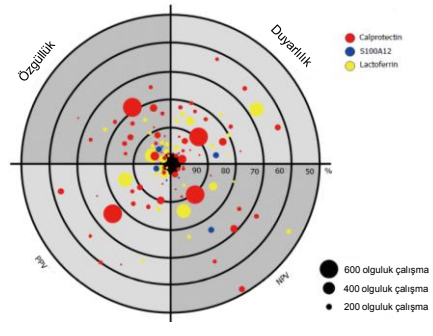
1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. **İBH, İBS ayrımı**
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK: İBH & İBS Ayrımı

- İBH ve İBS örtüşen semptomlara sahip
  - karın ağrısı,
  - ishal,
  - genel yorgunluk
- Klinik semptomlara göre birbirinden ayırt edilemezler
- Kolonoskopi altın standart, fakat invaziv ve maliyeti yüksek
- Erişkinlerde İBH'a benzeri semptomlar nedeniyle kolonoskopi yapılanların ~%50 endoskopi negatif, çocuklarda bu oran %70

van der Vijver et al. 2012

Organik gastrointestinal hastalığın ibs'den ayrımında fekal göstergelerin tanısal doğruluğu



İnflamatuar bağırsak hastalığının ibs'dan ayrımında fekal göstergelerin genel tanısal doğruluğu

	Sen.	n	Sp.	n	PPV	n	NPV	n	Ref.
Calprotectin	%85	2984	%85	2984	%81	2274	%82	2130	* (19)
S100A12	%89	256	%96	256	%98	256	%81	256	** (2)
Laktoferrin	%78	1811	%94	1811	%91	1376	%82	1232	*** (11)
M2-PK	%69	330	%82	330	%64	330	%79	330	**** (2)

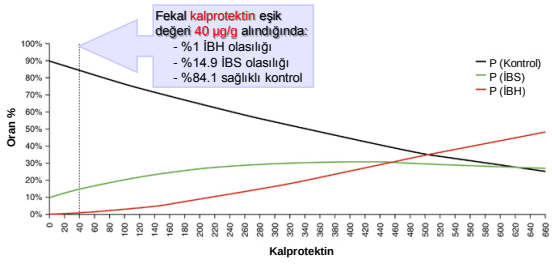
FK: İBH & İBS Ayrımı

A Meta-Analysis of the Utility of CRP, ESR, FC, and FL to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS

Menees SB, et al. Am J Gastroenterol 2015

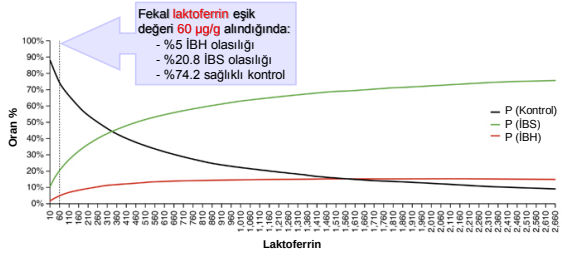
- **Amaç:** İBH, İBS ve sağlıklı kontrolleri ayırt etmede CRP, ESH, FK ve FL'in kullanımı
- 1252 makale değerlendiriliyor → Uygun 12 makale
  - n=2145 (1059 İBH, 595 İBS ve 491 SK)
- Fekal kalprotektin (8 makale)
  - n=1062 (565 İBH, 259 İBS ve 238 SK)
- Fekal laktoferrin
  - n=541 (275 İBH, 168 İBS ve 98 SK)

FK: İBH & İBS Ayrımı

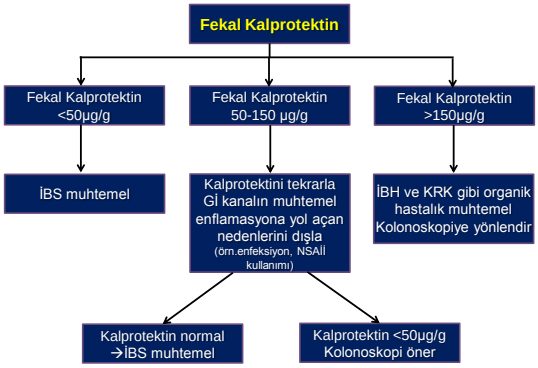


Meenes SB, et al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 444-54

FL: İBH & İBS Ayrımı



Meenes SB, et al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 444-54

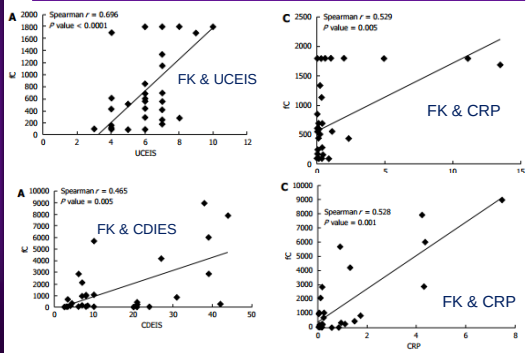


Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. **İBH & Hastalık aktivite ilişkisi**
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

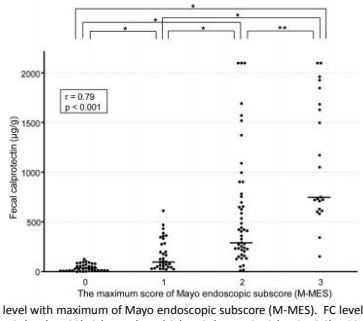
FK: ÜK/CH Hastalık Aktivitesi İle İlişki

Lin WC et al. Fecal calprotectin correlated with endoscopic remission. World J Gastroenterol 2015



FK: ÜK Hastalık Aktivitesi İle İlişki

Kawashima et al. Fecal calprotectin level correlated with both endoscopic severity and disease extent in UC. BMC Gastroenterology 2016.



Correlation of FC level with maximum of Mayo endoscopic subscore (M-MES). FC levels in patients with an M-MES of 0 (n = 35), 1 (n = 33), 2 (n = 47), and 3 (n = 21) were 35.2 (17.3-76.6), 103.3 (55.2-336.4), 295.0 (162.9-1000.0), and 751.9 (632.8-1685.6) μg/g, respectively. *p < 0.001, **p < 0.01

CDEIS & Fekal Göstergeler

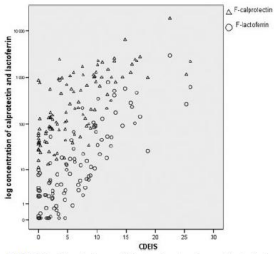
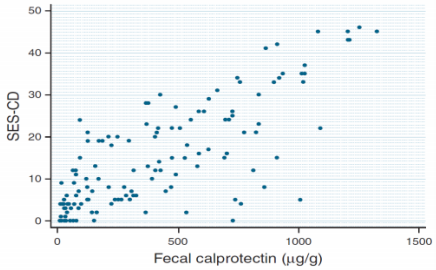


FIGURE 1. Correlations of fecal calprotectin and lactoferrin with CDEIS. Spearman's r for calprotectin 0.729 and for lactoferrin 0.773, $P < 0.001$.

Sipponen T, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:40–46.

SES-CD & Fekal Kalprotektin



Schoepfer AM, et al. Am J Gastroenterol 2010

CDAI ve CDEIS'na Göre Fekal Göstergeler

CDAI	Fekal Kalprotektin (μg/g)	Fekal Laktoferrin (μg/g)	CDEIS
<150 (n=85)	65 (82-202)	4.24 (2.81-7.77)	4.4 (2.4-6.1)
150-219 (n=9)	762 (177-1891)	29.2 (5.57-287.44)	6.0 (2.0-15.8)
≥220 (n=12)	1234 (969-2284)	144.21 (68.48-352.84)	13.1 (9.8-16.5)

Sipponen T, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:40–46.

Endoskopik Olarak Aktif Hastalığı Göstermede (CDEIS) Göstergelerin Etkinliği

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV (%)	NPV (%)
Fekal kalprotektin **≥50μg/g**	91	44	76	73
Fekal kalprotektin **≥100μg/g**	81	69	84	66
Fekal kalprotektin **≥200μg/g**	70	92	94	61
Fekal laktoferrin **≥10μg/g**	66	92	89	59
Fekal laktoferrin **≥7.25μg/g**	71	83	91	60
CDAI≥150	27	94	91	40

Sipponen T, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:40–46.

Fekal Göstergelerin CDEIS'na Göre Değerleri

CDEIS	CDAI	Fekal Kalprotektin (µg/g)	Fekal Laktoferrin (µg/g)
İnaktif Hastalık (<3) n=36	**60** (45-78)	**63** (40-88)	**1.92** (0.62-2.83)
Hafif Hastalık (3-9) n=38	**69** (48-99)	**170** (99-451)	**6.84** (4.09-12.65)
Orta Hastalık (9-12) n=16	**94** (41-222)	**1014** (219-1484)	**68.48** (22.19-109.03)
Şiddetli Hastalık (≥12) n=16	**171** (102-317)	**2066** (1016-2588)	**253.64** (92.36-521.74)

FK ve FL, inaktif ve her türlü aktif hastalık arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyor (p<0.001)

Sipponen T, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:40–46.

Fekal Göstergelerin Hastalığın Lokalizasyonu ve Aktivitesine Göre Değerleri

Fekal (µg/g)	İleal Hastalık (n=15 aktif, 7 inaktif)	İleokolonik Hastalık (n=34 aktif, 16 inaktif)	Kolonik Hastalık (n=14 aktif, 8 inaktif)
Kalprotektin (aktif)	**180** (60-673)	**549** (202-1017)	**1383** (802-2277)*
Kalprotektin (inaktif)	**78** (37-156)	**60** (27-142)	**41** (21-136)
Laktoferrin (aktif)	**9.74** (0.85-15.79)	**28.12** (7.77-86.81)**	**179.38** (35.54-521.74)**
Laktoferrin (inaktif)	**2.11** (0.00-3.41)	**2.22** (0.00-8.00)	**0.04** (0.00-1.92)

Aktif hastalık Crohn Hastalık Aktivite İndeksi CDEIS ≥3, inaktif hastalık CDEIS<3
*FK, aktif ileal ve kolonik hastalık ile (p=0.001), aktif ileokolonik ve kolonik arasında (p=0.0017) anlamlı farklılık gösterirken, ileal ve ileokolonik hastalık arasında farklılık yok (p=0.055). İnaktif hastalıkta değerler arasında fark yok.
**FL ise ileal ve kolonik (p<0.001), ileal ve ileokolonik (p=0.009) ve ileokolonik ve kolonik aktif hastalıklar arasında (p<0.006) anlamlı farklılık gösteriyordu.

Sipponen T, et al. Inflamm Bowel Dis 2008;14:40–46.

ORIGINAL ARTICLE *Inflamm Bowel Dis 2014;20:1407–1415*

Meta-analysis: Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity

Jin-Feng Lin, MD, Jin-Min Chen, MD, Jun-Hua Fei-Hong Deng, MD, Biao Nie, MD, PhD, and

*603 çalışma değerlendirmeye tabi tutulmuş, **13 çalışma** uygun*

The **FC test** is a **reliable marker** for assessing **IBD disease activity** and may have greater ability to evaluate disease activity in UC than CD.

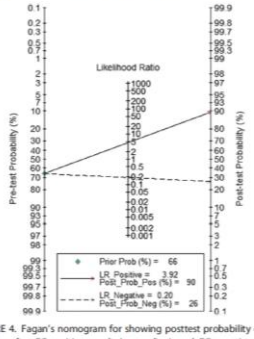


FIGURE 4. Fagan's nomogram for showing posttest probability of IBD activity after FC-positive result (upper line) and FC-negative result (lower line).

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. **FK & Kolonoskopi**
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK & Kolonoskopi

- **Kolonoskopi**
  - tanı
  - ayırıcı tanı (İBH & diğer, ÜK & CH)
  - lokalizasyon
  - hastalık aktivitesi
  - tedavi

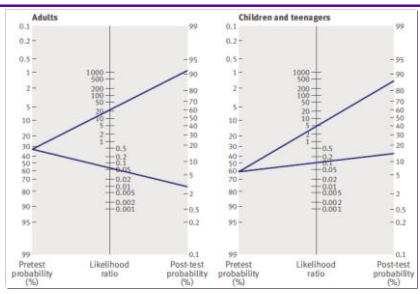
- **Kolonoskopi**
  - invaziv
  - pahalı
  - zaman alıcı
  - her yerde yok
  - hazırlık aşaması zor (özellikle çocuklar için)

FK & Kolonoskopi

- Hasta seçiminde klinik semptomlar yerine FK kullanılması negatif endoskopi oranını azaltır
- **FK taraması ile kolonoskopi oranı erişkinlerde %67, çocuklarda %35 oranında azaltılır**
- Bu azalma ile İBH tanısında (yalancı negatif FK nedeniyle) gecikme %6
- Hangi hastalara önce FK?
- Kanama, kilo kaybı, demir eksikliği anemisi gibi alarm semptomlarda direkt kolonoskopi

van Rheenen et al. 2010

FK & Kolonoskopi



Fagan's nomogram for faecal calprotectin showing post-test probability of inflammatory bowel disease after abnormal test result (upper line) and normal test result (lower line) in adults and in children and teenagers

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. **FK & Mukozal iyileşme**
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK & Mukozal İyileşme

- Modern İBH tedavisinde günümüzde primer hedef klinik semptomların kontolünden çok **mukozal iyileşme** (Mİ) üzerine yoğunlaşmıştır
- Mİ, hem ÜK ve hem de CH'da uzun süreli klinik remisyon, hastanede yatış ve operasyon oranında azalma ve de kolorektal kanserde azalma ile birliktedir
- **Valide edilmiş mukozal iyileşme tanımı yoktur**
- Klinik olarak remisyondaki hastaların %85'inde FK normal
- CH'da <250 µg/g FK, Mİ öngörmesinde duyarlılık %94, özgüllük %62, PPV %48, NPV %96

Pineton de Chambrun et al. 2010; Peyrin-Biroulet et al. 2011
Roseth et al. 2004; D'Haens et al. 2012

Fekal Göstergeler & Mukozal İyileşme

Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease?

- **Amaç:** Mukozal iyileşmeyi saptamada fekal inflamatuvar göstergelerin doğruluğu ile ilgili literatür derleme
- **36 çalışma**, 1990-2014, 8 çalışmada pediatrik hasta var
- CH (15-164 katılımcı), ÜK (12-152 katılımcı), kombine (11-252)
- 11 endoskopik, 8 histolojik evreleme sistemi
- Fekal gösterge; FK (n=33), FL (n=13), S100A12 (n=1)

Gudula JAM Boon, et al. World J Gastroenterol 2015;21:11469-80

Çalışma	Katılan sayısı	Endoskopik indeks (cut off)	Fekal kalprotektin (µg/g)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Falvey 2015	59	SES-CD (≤3)	125	71	71
Lobaton 2013	85	CDEIS (<3)	274		87
Nancey 2013	78	SES-CD (≤2)	250		78
D'Haens 2012	87	CDEIS (≤3) SES-CD (0)	<2		2.2 6
Af Björkesten 2012	64	SES-CD (≤2)			74 74
Sipponen 2010	19	SES			80
Schoepfer 2010	122			89	58
Langhörst 2008	4			100 81.8	30 80
Sipponen 20			200	87	100
Sipp			<50 <100 <200	91 81 70	44 69 92
Jo		-CD (≤6)	<50	-	-
Den		CDEIS (≤5)	<50	-	-
Schoep	24	SES-CD (≤19)	<50	-	-
D'Inca 20	31	SES-CD	>80	-	-

Fekal Kalprotektin & Endoskopik Aktivite Korelasyonu
CROHN HASTALIĞI
Duyarlılık %71-100, Özgüllük %30-100

Çalışma	Katılan sayısı	Endoskopik indeks (cut off)	Fekal kalprotektin (µg/g)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Falvey 2015	38	Baron (0)			0
Nancey 2013	55	Rachmilewitz (≤2)			87 53
D'Haens 2012	39	M			100
Schoepfer 2009	115			93 86	71 88
Langhörst 2008				100 81.5	6.7 72.3
Kristen 20			48 110	84.1 80	83.3 66.6

Fekal Kalprotektin & Endoskopik Aktivite Korelasyonu
ÜLSERATİF KOLİT
Duyarlılık %58-100, Özgüllük %53-100

Gudula JAM Boon, et al. World J Gastroenterol 2015;21:11469-80

Sonuç…

- Genel olarak FK ve/veya FL ile endoskopik hastalık aktiviteleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda sonuçlar birbirinden oldukça farklı

- **Mukozal iyileşmeyi yansıtabilen ve tekrarlanabilecek cut off değerlerinin ortaya konabildiği yeni çalışmalara ihtiyaç var** (fekal göstergelerle ilgili)

Gudula JAM Boon, et al. World J Gastroenterol 2015;21:11469-80

1130-0108/2017/109/2/130-136
Revista Española de Enfermedades Digestivas
© Copyright 2017: SEPD y © ARAN EDICIONES, S.L.
Rev Esp Enferm Dig
2017, Vol. 109, N.º 2, pp. 130-136

ORIGINAL PAPERS

Accurate cut-offs for predicting endoscopic activity and mucosal healing in Crohn's disease with fecal calprotectin

Juan María Vázquez-Morón[1], Héctor Pallarés-Manrique[1], Francisco H. Machancoses[2,3], Manuel Ramos-Lora[2] and Carlos Ruiz-Frutos[4]

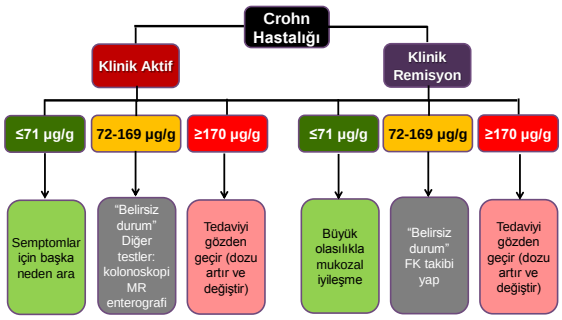
FK düzeyine göre klinik olarak 3 grup hasta;

1. Endoskopik aktivite (FK ≥ 170 µg/g), (duyarlılık %77.6 özgüllük % 95.5)
2. Mukozal iyileşme (FK ≤ 71 µg/g) (duyarlılık 95.9%, özgüllük %52.3) ve
3. Belirsiz grup (71 µg/g > FK < 170 µg/g)

Juan María Vázquez-Morón, et al. Rev Esp Enferm Dig 2017,109, 130-6

FK & Mukozal İyileşme

Juan María Vázquez-Morón, et al. Rev Esp Enferm Dig 2017, 109, 130-6



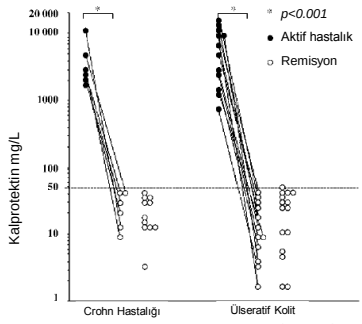
Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK & Tedavinin Takibi

- İBH'da tedavinin takibi;
  - klinik semptomlar,
  - aktivite skorları,
  - non-spesifik serum göstergeleri ve
  - bazen de endoskopi ile yapılır
- Aktivite skorlarında kullanılan klinik semptomlar subjektif
- Mukozal enflamasyondan çok hastanın iyilik halini yansıtır
- Aktivite skorları günlük pratikten çok, klinik çalışmalarda kullanılır

FK & Aktif ve Remisyondaki ÜK/CH



Roseth AG, et al. Scan J Gastroenterol 2004

FK & Tedavinin Takibi

Çalışma	Aktif hastalık & Hasta sayısı	Sonuç	Tedavi
Ho GT, et al. Fecal calprotectin predicts the clinical course of acute severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol 2009*	ÜK & 90	**Yüksek FK düzeyi tıbbi tedavi başarısızlığını göstərir ve acil kolektomi gerektirir**	**Steroid ve İFX**
Sipponen T, et al. Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF-alpha therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis 2008*	CH & 15	**FK ve endoskopik remisyon direkt birbiri ile korele**	**İFX**
af Björkesten CG, et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol 2012*	CH & 64	**FK için cut off değeri 94µg/g alındığında %84 duyarlılık ve %74 özgüllükle endoskopik remisyon söylenebilir**	**İFX**
De Vos M, et al. Fast and sharp decrease in calprotectin predicts remission by infliximab in anti-TNF naïve patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis 2012*	ÜK & 53	**FK normalleştiği tüm hastalarda remisyon sağlanıyor**	**İFX**

Gallo, et al., J Clin Cell Immunol 2014

FK & Tedavinin Takibi (ÜK)

Yüksek doz steroid tedavisi altındaki ÜK hastalarında FK, basit klinik kolit aktivite indeksi (SCCI) ve biyokimyasal göstergeler

Day	0	2	4	6	13	27
SCCAI (median,IQR)	7 (5–10)	5 (4–8)	4 (2–7)	3 (2–6)	3 (1–4)	2,5 (1–4)
Calprotectin (<50 mg/kg) (median, IQR)	2737 (1518–4234)	1894 (1027–3407)	1250 (599–2768)	1266 (554–2494)	434 (267–1528)	216 (49–1490)
Leukocytes (3.5–8.8 × 10^9/l) (median, IQR)	10,4 (8,2–11,7)	10,7 (8,5–14,0)	12,9 (10,6–13,7)	13,7 (11,7–16,4)	12,6 (11,2–15,8)	11,5 (7,9–12,3)
CRP (<10 mmol/l) (median, IQR)	27,0 (6,0–34,0)	18,5 (6,0–36,0)	8,0 (6,0–20,0)	6,0 (6,0–8,0)	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (6,0–6,0)
Hemoglobin (8.3–10.5 mmol/l) (median, IQR)	7,8 (7,1–8,6)	7,7 (5,9–8,6)	7,7 (6,2–8,9)	8,1 (6,6–8,9)	8 (6,7–9,0)	8,2 (6,7–9,0)
Albumin (36–48 g/l) (median, IQR)	37,0 (34,0–39,0)	33,5 (30,0–40,0)	34,0 (30,0–38,0)	37,0 (33,5–41,0)	39,0 (36,0–41,0)	39,0 (37,0–43,0)

Klaus Theede, et al. Scan J Gastroenterol 2014; 49:4, 418-423

FK & Tedavinin Takibi (ÜK)

Yüksek doz steroid tedavisi altındaki ÜK hastalarında FK, basit klinik kolit aktivite indeksi (SCCI) ve biyokimyasal göstergeler

Table III. Changes in symptom scores and biochemical markers in the first 4 days of steroid treatment.

	Δ day 0–4 median (IQR)	p
SCCAI	−3 (−2; −4)	0,0002
Calprotectin (mg/kg)	−1014 (−422; −3332)	0,0061
Leukocytes (10^9/l)	2,7 (2,0;3,9)	0,045
CRP (mmol/l)	−10 (0, −23)	0,0313
Hemoglobin (mmol/l)	0,0 (0,0;0,2)	0,59 (ns)
Albumin (g/l)	0,5 (−2,0;5)	0,74 (ns)

…FC, CRP, and SCCAI seem to be reliable markers of treatment response during steroid treatment. High initial levels of FC and a subsequent rapid reduction during steroid treatment were identified. FC levels were not found to be predictive of disease prognosis after one year…

Klaus Theede, et al. Scan J Gastroenterol 2014; 49:4, 418-423

FK & Tedavinin Takibi

- Hastalığın aktivitesini invaziv olmayan yöntemle takip etmek için **tekrarlayan FK ölçümleri** gerekir
- Seri ölçümler tek bir ölçüme göre daha doğru sonuç verir
- Hastalığın aktif döneminden remisyona kadar geçen sürede seri halinde ölçülen FK düzeyleri iyileşmeye paralel azalma gösterir (klinik, endoskopik ve histolojik düzelmeye paralel sonuç)

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. **FK & Relaps riski**
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

Anti-TNF Tedavisi Altında Relapsın Belirlenmesi

- IFX idame tedavisi alan İBH hastalarında;
  - Fekal kalprotektin eşik değeri:160µg/g
  - Klinik relapsı belirlemede duyarlılık %91.7, özgüllük %82.9
- IFX veya ADA ile indüksiyon tedavisi sonrası normal FK iyi klinik yanıtın göstergesidir
- Günden güne ve aynı gün içerisinde dahi FK değişiklikleri sebebiyle 2 ölçüm önerilir

Ferreiro-Iglesias R, et al. J Clin Gastroenterology 2015
Molander P, et al. Inflamm Bowel Dis 2012
Liverani E, et al. World J Gastroenterol 2016

FK & Relaps Riski

- Klinik olarak başarılı tedaviye rağmen hastaların çoğunda hafif dereceden mukozal inflamasyon devam eder
- Gİ semptom olmaksızın sürekli inflamasyon progressif barsak hasarına, relaps ve komplikasyon gelişimine yol açabilir
- **Gerek erişkin ve gerekse de çocuklarda yapılan çalışmalarda klinik remisyona rağmen FK düzeyleri yüksek bulunabilir → Subklinik mukozal inflamasyon**

Tibble et al. 2000a; Costa et al. 2003; Thjodleifsson et al. 2003; Walkiewicz et al. 2008.

FK & Relaps Riski

- Klinik remisyondaki hastalarda yükselmiş FK düzeyleri 12 ay içerisinde relaps açısından ciddi bir riskin olduğunu gösterir

Diamanti et al. 2008; Sipponen and Kolho, 2010

- **İFX tedavisinin bırakıldığı CH'da yükselmiş FK düzeyleri relapsı yansıtır, >300 µg/g FK relaps için bağımsız risk faktörü**

STORI study. Louis et al. 2012

- İBH relapsını göstermede FK'nin duyarlılığı %78, özgüllüğü %73

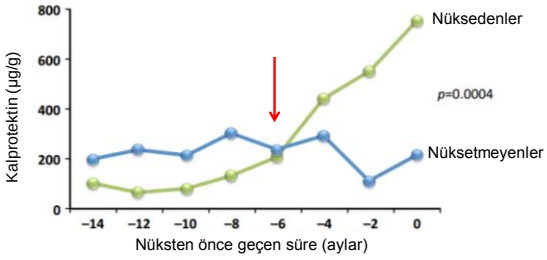
6 çalışmanın meta-analizi, Mao et al. 2012

- ***FK, relapsı öngörmede ileal CH'da en az faydalıdır (ÜK ve kolonik/ileokolonik CH'na göre)***

D'Inca et al. 2008; Garcia-Sanchez et al. 2010

FK & Relaps Riski

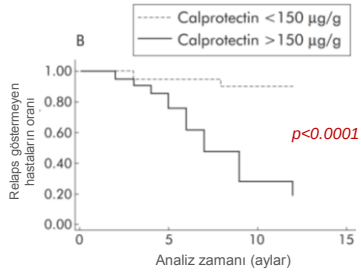
- **İFX ve İM tedavi verilen 115 CH'da relapstan aylar önce FK değerinde artma**



De Surray N. ECCO 2012

FK & Relaps Riski

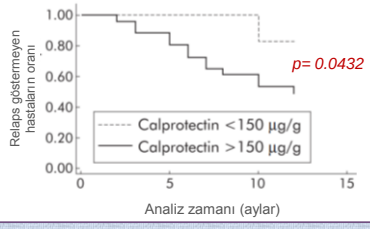
Ülseratif kolit



Costa F, et al. Gut 2005;54:364–368

FK & Relaps Riski

Crohn hastalığı



FK >150mg/g olan CH relaps riski 2 kat, ÜK hastalarında 14 kat artmıştır

Faecal calprotectin stronger predictor of clinical relapse in UC than in CD…

Klinisyenler Hastalık Nüksünü Öngörmede Neye Başvuruyor?

Liverani E, et al. World J Gastroenterol 2016;22(3):1017-30

ÜK Klinik Relaps Riski Yüksek Grup

Klinik Öykü ve Hastalık Fenotipi
- Başlangıç yaşı
- Ekstensif tutulum
- Önceki relaps sayısı

En az 1 tanesi

+

Fekal kalprotektin >190 µg/g

↓

- **Yakın izlem**
- **Agressif tedavi**

Liverani E, et al. World J Gastroenterol 2016;22(3):1017-30

CH Klinik Relaps Riski Yüksek Grup

Klinik Öykü ve Hastalık Fenotipi
- Başlangıç yaşının genç olması
- Yaygın hastalık olması
- Kısa süreli önceki remisyon
- Perianal tutulum
- Başlangıçta KS ihtiyacı
- Öyküde birden fazla cerrahi

En az 2 tanesi

+

İnflamatuvar göstergeler
- **Fekal kalprotektin >250 µg/g**
- CRP >20mL/L

↓

- **Yakın izlem**
- **Agressif tedavi**

Liverani E, et al. World J Gastroenterol 2016;22(3):1017-30

Anahat

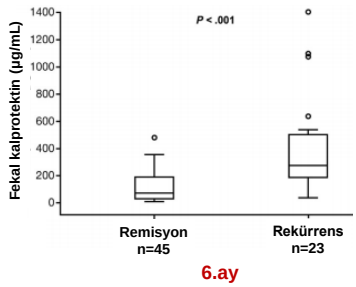
1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. **FK & Post.op nüks**
   - h. FK & Poşit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK & Relaps Riski

- **Amaç:** FK, post-operatif izlemde endoskopinin yerini alabilir mi?
- Prospektif, randomize, kontrollü çalışma (n=135)
- Rezeksiyon öncesi ve sonrası 6., 12., 18.aylarda **FK, CRP, CDAI** ve 6. (n=90) ve de 18.ayda tüm hastalara **kolonoskopi**

Wright EK, et al. POCER Study. Gastroenterology 2015

FK & Post.op Nüks (CH)

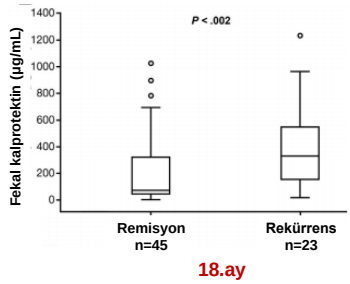


6.ay

Ortalama FK konsantrasyonu: Remisyon **72** µg/mL, Rekürrens **275** µg/mL ***(p<0.001)***

Wright EK, et al. Gastroenterology 2015;148:938–947

FK & Post.op Nüks (CH)

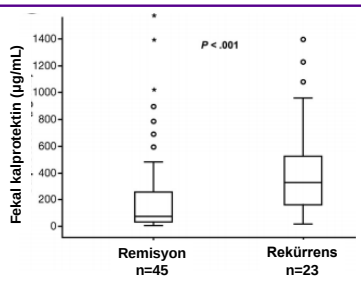


18.ay

Ortalama FK konsantrasyonu: Remisyon **77** µg/mL, Rekürrens **331** µg/mL ***(p<0.002)***

Wright EK, et al. Gastroenterology 2015;148:938–947

FK & Post.op Nüks (CH)

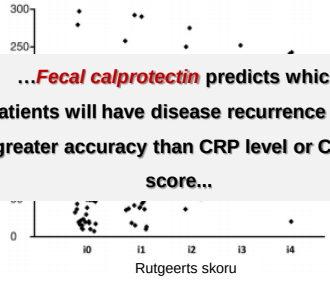


6 ve 18.ay

Ortalama FK konsantrasyonu: Remisyon **75** µg/mL, Rekürrens **330** µg/mL ***(p<0.001)***

Wright EK, et al. Gastroenterology 2015;148:938–947

FK & Post.op Nüks (CH)



...*Fecal calprotectin* predicts which patients will have disease recurrence with greater accuracy than CRP level or CDAI score...

FK <100 µg/mL olan hastaların çoğu remisyonda (Rutgeerts skoru i0 veya i1)

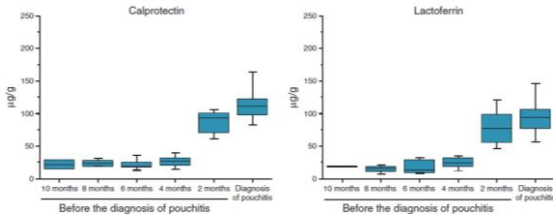
Wright EK, et al. Gastroenterology 2015;148:938–947

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. **FK & Poşit takibi**
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. Biyomarkır kullanımında karşılaşılan sorunlar

FK & Post.op Nüks (ÜK)= Poşit

Median fecal calprotectin and lactoferrin levels before the diagnosis of pouchitis in 10 patients with pouchitis.

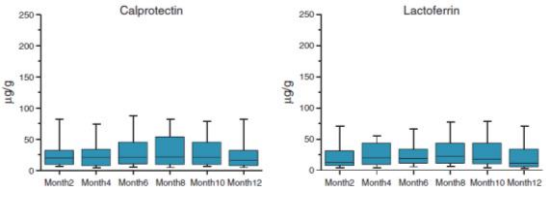


- FK için cutoff değeri 56 µg/g → Bu değerin poşiti öngörmede duyarlılığı %100, özgüllüğü %84
- FL için cutoff değeri 50 µg/g → Bu değerin poşiti öngörmede duyarlılığı %90, özgüllüğü %86

Yamamto T, et al. Am J Gastroenterol 2015

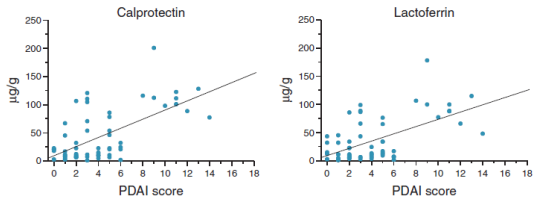
FK & Post.op Nüks (ÜK)= Poşit

Median fecal calprotectin and lactoferrin levels during the study in 50 patients without pouchitis.



Yamamto T, et al. Am J Gastroenterol 2015

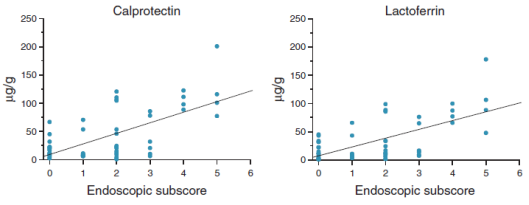
FK & Post.op Nüks (ÜK)= Poşit



There was a significant positive correlation between the Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) score and the levels of fecal biomarkers (calprotectin: *r =0.626, P <0.0001 and lactoferrin: r =0.582, P <0.0001).*

Yamamto T, et al. Am J Gastroenterol 2015

FK & Post.op Nüks (ÜK)= Poşit



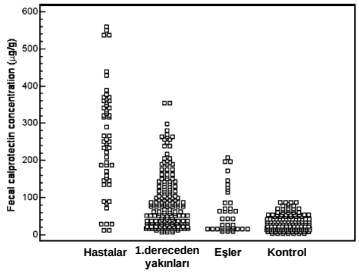
There was a significant positive correlation between the "endoscopic" subscore in the Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) and the levels of fecal biomarkers (calprotectin: *r =0.696, P <0.0001 and lactoferrin: r =0.676, P <0.0001).*

Yamamto T, et al. Am J Gastroenterol 2015

FK & İBH Hastalarının 1.Derece Yakınları

- İBH'lı hastaların **asemptomatik 1.dereceden** yakınlarının yarısında **FK yüksek** (genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak) → Subklinik inflamasyon → **SUBKLİNİK BİYOGÖSTERGE?**
- Bununla beraber **"Subklinik inflamasyon ≠ Klinik aşikar hastalık gelişimi"**
- Prospektif çalışmalara gereksinim var (İBH'lı hastaların yüksek FK düzeyine sahip 1.derece yakınları üzerinde)

FK & İBH Hastalarının 1.Derece Yakınları



Montalto M, et al. Am J Gastroenterol. 2007 Jan;102(1):132-6.

FK & İBH Hastalarının 1.Derece Yakınları

Gruplar	Ortalama FK (µg/g)	*vs* Hastalar	*vs* Kontrol
Hastalar	256.0 (153.0-356.0)	--	<0.0001
1.dereceden yakınları	76.0 (34.7-129.6)	<0.0001	<0.0001
Ebeveynler	85.0 (46.0-56.0)	<0.0001	<0.0001
Kardeşler	66.7 (28.0-101.0)	<0.0001	<0.0001
Çocuklar	60.0 (32.0-137.0)	<0.0001	<0.0001
Eşler	43.8 (18.6-89.0)	<0.0001	0.01
Kontrol	**31.6 (17.0-45.0)**	<0.0001	--

…First-degree relatives of patients with UC had greater FCC values and could have a subclinical intestinal inflammation…

Montalto M, et al. Am J Gastroenterol. 2007 Jan;102(1):132-6.

Hangi hastalarda FK en çok faydalı?

- Çocuk hastalar (invaziv işlemlerden sakınma)
- Subklinik atağa sahip hastalar
- İBH açısında şüpheli belirtiye sahip hastalar

Hangi hastalarda FK en az faydalı?

- Endoskopik ve/veya klinik olarak kolaylıkla değerlendirilebilecek lokalizasyonda (rektum/sigmoid) hastalığı olanlar
- Sadece ileal veya üst GİS tutulumlu CH hastalar
- NSAİ alan hastalar (spondiloartropatisi olup da NSAİ alan hastalar)

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayrımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Posit takibi
3. **Fekal laktoferrin**
4. **S100A12**
5. **Neopterin**
6. **Hemoglobin**
7. **Metalloproteinazlar**
8. **Myeloperoksidazlar**
9. **Polimorfonükleer elastaz**
10. **M-2 piruvat kinaz**

Diğer biyogöstergeler

11. **Biyogöstergelerin kullanımında karşılaşılan sorunlar**

Fekal Laktoferrin (FL)

- Esas olarak **nötrofillerden salınan**, yanı sıra çeşitli mukozal epitel h.lerinden de sekrete edilen “iron-binding protein”
- Quantitative ELISA ile saptanabilir, dışkıda en az 48 saat stabil kalabilir
- Nonspesifiktir, aktif İBH dışında çeşitli hastalıklarda da (infektif diyare, kolon kanseri, NSAİ kullanımı gibi) artabilir
- FL’nin ÜK ile CH’nın ayrımında kullanılması ile ilgili sonuçlar farklı, ÜK olgularında çok yüksek (CH göre)*, ÜK ve CH’da sonuçlar farklı değil**
- FL düzeyi ile hastalık lokalizasyonu yapılamaz

Kane et al. 2003; Silberer et al. 2005; Walker et al. 2007; Scarpa et al. 2007, Dai et al.2007***

FL

- İBH’nın İBS’den ayrımında FL’nin duyarlılığı %56-100, özgüllüğü %61-100, PPV %59–100 ve NPV %78–99
- FL, İBH hastalarında klinik, endoskopik ve histolojik aktivitiyle uyumluluk gösterir
- ÜK hastalarında relapsı öngörmede FL’nin duyarlılığı %46, özgüllüğü %61, CH’da ise sırasıyla %77 ve %68
- FL, Mayo skorunda azalmaya paralellik gösterir
- FL, İFX uygulanan ve mukozal iyileşme sağlanan pediatrik CH’da hastalarında düzeyleri azalıyor

Langhorst et al. 2005, 2008; Schoepfer et al. 2007, 2008; Sipponen et al. 2008; Jones et al. 2008
Foell et al. 2009 Masoodi et al. 2009 Gisbert et al. 2009 Buderus et al. 2004

S100A12

- S100A12, spesifik bir nötrofilik protein, aktif inflamasyonda intestinal mukozadan salınır, inflamasyonun yansıtılmasında FK’den daha değerlidir (nötrofillerde spesifik olarak eksprese edilmesi nedeniyle)
- Pediatrik İBH hastalarının sağlıklı kontrollerden ayrımında duyarlılığı %96, özgüllüğü %92
- Hem ÜK ve hem de CH’da, fekal S100A12 endoskopik ve histolojik aktivite ile korele ve İBH’ı İBS’den ayırt etmede FK’den daha güvenilir*
- Tümüyle sonuçları diğer çalışmalarla doğrulanmış değil

Foell et al. 2008, 2009; de Jong et al. 2006;
*Sidler et al. 2008Kaiser et al. 2007**
Manolakis et al. 2010

Neopterin

- Biopterinin bir ara metabolitidir, aktive makrofajlardan salınır
- Klinik ve endoskopik aktif İBH’da inaktif olgulara göre anlamlı derecede yüksektir
- Fekal neopterin, mukozal lezyonların şiddeti ile korelasyon gösterir
- Sonuçları FK ile uyumludur
- Bununla beraber FK ve FL ile karşılaştırıldığında sonuçlar nonspesifiktir, viral enfeksiyon gibi diğer hastalıklarda da artabilir
- Neopterin, hücresel immun cevapta salınırr ve bu nedenle de inflamatuvar proçesin erken dönemini yansıtabilir

Nancey et al. 2013

Metallaproteinazlar

- Metalloproteinases (MMPs) çeşitli hücreler tarafından sekrete edilen, çinko-bağlı endopetidazlardır
- İBH’da MMP-9 aktive nötrofiller tarafından sekrete edilir
- ÜK’li hastaların biyopsilerinde MMP-1,-2,-3 ve -9 kontrollere göre ciddi olarak yüksek bulunur
- MMP-9 aktif ÜK hastalarında İBS ve sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek
- MMP-9 İBH’ı İBS’den ayırt etmede duyarlılığı %85, özgüllüğü %100
- MMP-9, FK ile uyumlu
- Pediatrik İBH hastalarında da sonuçlar benzer

Baugh et al. 1999; Annahazi et al. 2013; Kolho et al. 2014

Myelopreoksidazlar

- Myeloperoxidazlar, inflmasyonda aktive nötrofillerden salınan lizozomal proteinler
- İBH'nın tanısında FK'ne göre gücü daha az

Silberer et al. 2005

Polimorfonükleer Elastaz

- PMN elastase, aktive nötrofillerden salınır
- Oda sıcaklığında 4 gün stabil kalır
- Aktif İBH hastalarında, inaktif hastalar ve İBS'ye göre daha yüksek
- İBH'ı, İBS'den ayırmada duyarlılık, özgüllük, PPV ve NPV sırasıyla %84, %87, %91 ve %79
- FK ve FL ile kombine kullanılırsa bu oranlar %96, %100, %100 ve %94'e çıkar

Langhorst et al. 2008 Schroeder et al. 2007 Silberer et al. 2005

M2-Piruvat Kinaz

- M2PK, multifonksiyonel bir protein
- Aktif İBH hastalarında artar
- Fekal M2PK, İBH'nı İBS'den ayırt etmede güvenilir bir belirteçtir
- FK ile uyumluluk gösterir
- Şiddetli pediatrik ÜK hastalarında steroid refrakterliğini öngörmede FK, FL ve S100A12'ye göre daha üstün*

*Czub et al. 2007; Chung-Faye et al. 2007; Turner et al. 2010**

Diğerleri…

- α1 antitrypsin
- TNFα,
- Lysozyme,
- Eosinophilic protein X
- Human β-defensin-2

Anahat

1. Genel bilgiler
2. **Fekal kalprotektin**
   - a. İBH, İBS ayırımı
   - b. İBH & Hastalık aktivite ilişkisi
   - c. FK & Kolonoskopi
   - d. FK & Mukozal iyileşme
   - e. FK & Tedavinin takibi
   - f. FK & Relaps riski
   - g. FK & Post.op nüks
   - h. FK & Posit takibi
3. Fekal laktoferrin
4. S100A12
5. Neopterin
6. Hemoglobin
7. Metalloproteinazlar
8. Myeloperoksidazlar
9. Polimorfonükleer elastaz
10. M-2 piruvat kinaz
11. **Biyogöstergelerin kullanımında karşılaşılan sorunlar**

Biyogöstergelerin Kullanımını Sınırlayan Durumlar

(1) Hastalar tarafından fekal materyalin alınmasındaki isteksizlik (tekrarlayan ölçümlerde bu durum daha belirgin)

(2) Fekal göstergeler İBH için spesifik değil, FK başka organik hastalıklarda da (örn; kolorektal karsinom, bakteriyel veya viral gastroenterit, divertikülit, gıda entoleransı, NSAİ enteropati, pelvik radiasyon gibi) artabilir

(3) FK ve FL klinik ve endoskopik aktif CH'da (özellikle de ileal hastalıkta) normal olabilir

(4) FK, ÜK ve CH'ı birbirinden ayırt edemez

(5) FK, İBH'nın lokalizasyonunun belirlenmesinde kullanılamaz

(6) FK ölçümleri farklı günlerde, hatta aynı gün içerisinde bile farklılıklar gösterebilir

Biyogöstergelerin Kullanımını Sınırlayan Durumlar

(7) FK dışkıda homojen dağılım gösterir, bununla beraber farklı fizyolojik faktörlere (örn.yaş, günlük değişiklikler, klinik komorbiteler) bağlı olarak konsantrasyonu değişir

(8) Ne aktif hastalık ve ne de remisyon için valide edilmiş bir cut-off değeri yoktur. Bu durum hem İBH'nın İBS'den ayrımını ve hem de İBH'da tedavi cevabının değerlendirilmesini (klinik remisyon, mukozal iyileşme) güçleştirir.

(9) Bilinen İBH hastaları için daha yüksek, tarama amacıyla ise daha düşük cut-off değeri önerilir (daha düşük cut-off değeri = daha az yalancı pozitif hasta = daha az gereksiz endoskopi).

(10) Ticari kitlerin çoğunda cut-off değeri olarak 50 µg/g kullanılır.

(11) Klinik kullanımda <50 µg/g negatif, 50-100 µg/g zayıf pozitif, >100 µg/g pozitif.