

ENFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TANISINDA KALPROTEKTİN

Son yıllarda, özellikle çocukluk çağında enflamatuar bağırsak hastalıklarının insidans ve prevalansında artma olduğu ve bunun da sağlık harcamalarında artışa neden olduğu bilinmektedir. Kalprotektin, enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında ve tedavi izleminde kullanılabilir basit, ucuz, özgül, duyarlı ve girişimsel olmayan bir belirteçtir.

Kalprotektinin Klinik Önemi

Enflamatuar bağırsak hastalıklarının tanısı geleneksel olarak klinik, radyolojik, laboratuvar, endoskopik ve histopatolojik çalışmaların birlikte değerlendirilmesine dayanır. Bugüne kadar intestinal enflamasyonu saptamak ve izlemek için tek ve basit bir yöntem bildirilmemiştir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları sıklıkla kullanılan laboratuvar parametreleri olmasına karşın, intestinal hastalık aktivitesi ile ilişkileri zayıftır. Ayrıca nötrofil elastaz, lökosit esteraz, interlökin 1 β (IL-1 β) interlökin 1 reseptör antagonisti, tümör nekroz faktör α (TNF α) ve eozinofilik katyonik protein (ECP) gibi belirteçler de enflamatuar bağırsak hastalığında dışkıda saptanmış ve

aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur, fakat bu belirteçlerin dışkıda sabit olmamaları kolay kullanımlarını engellemektedir. Endoskopi ve biyopsi enflamasyonu saptamada altın standart olarak kabul edilse de girişimsel, pahalı, ve iş gücü gerektiren bir yöntemdir. İntestinal enflamasyonun klinik tanı ve izleminde kullanılacak ideal yöntemlerin, girişimsel olmayan, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve ucuz olması ile intestinal hastalık aktivitesini göstermede özgül ve duyarlı olması beklenir.⁽¹⁾

Yapılan çalışmalarda; kalprotektinin, enflamatuar bağırsak hastalığı olan yetişkin ve çocuklarda, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bu nedenle enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında ve tedavi izleminde kullanılabilir basit, ucuz, özgül, duyarlı ve girişimsel olmayan bir belirteç olduğu saptanmıştır.⁽²⁻⁵⁾ İrritabl bağırsak sendromu olan hastalarda ise dışkı kalprotektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur.⁽⁴⁾ Bu nedenle, benzer semptomları olan hastalarda, ayırıcı tanıda kalprotektin önemli bir belirteçtir.⁽⁶⁾ **Hatta fekal kalprotektini bazı yazarlar 'bağırsağın ESH veya CRP'si olarak tanımlamışlardır.**⁽⁷⁾ Enflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda, dışkı kalprotektin düzeylerinin artması, enflame

mukozadan bağırsak lümenine doğru nötrofil göçünün artmasına bağlanmıştır. Dışkı kalprotektin miktarı intestinal geçirgenlik düzeyiyle korelasyon gösterir. Enflamatuar bağırsak hastalığında, dışkı kalprotektin miktarı, hastalığın aktivasyonu ve histolojik durumuyla uyumlu görünmektedir. Böylece hastalığın izlenmesi, tedaviye yanıtın ve relapsların belirlenmesinde kullanılabilir bir belirteç olduğu düşünülmektedir.⁽⁴⁾

Kalprotektinin Özellikleri ⁽⁸⁾

Kalprotektin; 36,5 kD ağırlığında, 1 hafif 2 ağır zincir içeren heterokompleks, kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir.⁽⁹⁾ İlk kez Fagerhol ve arkadaşları tarafından, 1979 yılında nötrofil sitoplazmasında bol miktarda bulunan bir protein olarak tanımlanmış ve L1 proteini olarak adlandırılmıştır.⁽¹⁰⁾ Antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri saptandığında ise kalprotektin adını almıştır. Kalsiyum bağlayıcı S-100 protein ailesindedir ve literatürde

S100A8 ve S100A9 kompleksi, 27E10 Antijen, Makrofaj inhibitör faktör ilişkili protein, Myeloid ilişkili protein 8 ve 14 (MRP8/14), kalgranulin A/B gibi isimlerle de tanımlanmaktadır.⁽⁸⁾

Kalprotektin esas olarak nötrofillerde olmak üzere monosit ve makrofajlarda bulunur ve T ve B lenfositlerde az miktardadır. Nötrofil sitozolik proteininin yaklaşık yarısını (% 30 - 60) oluşturur, stimüle nötrofil ve monositlerden hücre dışına sekrete edilir ya da hücre harabiyeti veya ölümü ile hücre dışına salı verilir.

Hücre ölümünden sonra mikrobisidal nükleohistonlarla birlikte irin veya abse sıvısına salınır. Immunohistokimyasal çalışmalarda kalprotektinin nötrofil ve reaktif doku makrofajlarının yanı sıra skuamöz epitel membranında ve bazı mukozal epitel hücre sitoplazmasında da varlığı saptanmıştır.⁽¹¹⁾ Kalprotektinin bir çok değişik hücreyi etkileyen fonksiyonları enflamatuar süreçle ilişkilidir ve antibakteriyel savunma mekanizmalarını içerir.⁽⁸⁾

İsmlendirme :	Kalprotektin, MRP8/14 protein, Kalgranulin, L1 protein, 27E10 antijen
Moleküler Ağırlık :	36,5 kD
Yapısı :	2 kalsiyum bağlayıcı protein MRP8 ve MRP14 ün heterodimeri (S100A8 ve S100A9)
Yapısal İlişki :	S100 protein ailesi
Dağılım :	Nötrofiller, monositler, akut faz makrofajları çeşitli endotelial ve epitelial hücreler
Fonksiyonları :	Myeloid hücrelerin endotel ve ekstrasellüler matrikse adhezyonunu düzenleme, efektör hücrelerin aktivasyonu (CD11b'nin indüksiyonu gibi), çinko bağlayıcı özellik ile direkt antibakteriyel etki mekanizmaları ile enflamatuar süreçte önemli bir rol oynar.

Kalprotektinin, antimikrobiyal ve fungostatik aktivitelerinin olduğu bilinmektedir.⁽¹²⁾ Kandidiyazisli hastaların tükrüğünde yüksek miktarda kalprotektin bulunduğu ve ciddi kandida enfeksiyonları ile kalprotektin düzeyleri arasında uyum olduğu gösterilmiştir.⁽¹³⁾

Kalprotektin, kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Kalprotektin çinkoya bağlanarak lokal çinko konsantrasyonunu azaltmaktadır ve böylece mikroorganizmaları çinkodan mahrum bırakır ve aynı zamanda bir çok çinko bağımlı enzimi de inhibe eder. Çinko bağımlı bir enzim ailesi olan matrix metalloproteinazlar, anjiogenez ve yara iyileşmesi gibi bir çok biyolojik süreçte önemlidirler, fakat aynı zamanda enflamasyon, kanser ve doku yıkımı gibi patolojik süreçlerde de rol oynarlar. Sonuç olarak kalprotektin bu enzimleri baskılayarak vücuttaki bir çok önemli süreçte düzenleyici fonksiyona sahiptir.⁽¹⁴⁾

Kalprotektinin, fibroblastlar ve çeşitli tümör hücrelerine büyümeyi baskılama ve hücre ölümünü uyarıcı etkileri var gibi görünmektedir.⁽¹⁵⁾ Bu özellikler, kalprotektinin enflamatuar sürece katılan hücrelerin yaşam sürelerini etkileyerek düzenleyici rol oynadığını göstermektedir. Kalprotektinin apoptoz uyarıcı etkisinin çinko bağımlı olduğu düşünülmektedir.⁽¹⁶⁾ Uzun süre yüksek kalprotektin miktarının sitotoksik olabileceği ve kronik enflamasyona bağlı doku hasarıyla, lokal doku iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği de öne sürülmüştür.⁽¹⁷⁾

Ülkemizde de son zamanlarda kalprotektin ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kalprotektin, enflamatuar bağırsak

hastalıklı olgularda, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur ve tedavi öncesi ve sonrası kalprotektin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır.^(1,18,19) Ayrıca yapılan bir çalışmada kalprotektinin, çölyak hastalığında yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği ve çölyak hastalarının diyetle uyumunun izlenmesinde yararlı bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Yine ülkemizde yapılan bir araştırmada inek sütü proteinine bağlı gelişen kolitte, hasta grupta, dışkı kalprotektin düzeyleri, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve hasta grupta diyet sonrası dışkı kalprotektin düzeylerinde belirgin düşüş saptanmış ve bu nedenle dışkı kalprotektin ölçümünün hastalığın izleminde değerli bir test olabileceği sonucuna varılmıştır.⁽²⁰⁾

Erişkinlerde mide kanseri, kolorektal kanser, kolon polipleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit ve siroz gibi hastalıklarda da yüksek kalprotektin düzeyleri bildirilmiştir.⁽²¹⁻²³⁾ Yapılan bir çalışmada kolorektal kanserli hastaların % 87'sinde kalprotektin düzeyi yüksek bulunmuş, fakat kalprotektin düzeyi ile tümörün büyüklüğü, evresi, yerleşimi arasında ilişki saptanmamıştır.⁽²⁴⁾

Sonuç olarak kalprotektin; yetişkinlerde ve çocuklarda, başta enflamatuar bağırsak hastalığı olmak üzere bir çok sindirim sistemi hastalığının tanısında, tedavi izleminde ve relapsların saptanmasında kullanılabilecek basit, ucuz, özgül, duyarlı ve girişimsel olmayan bir belirteçtir.

Referans Kaynaklar

- 1- Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N. Çocuklarda enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.2011;54:22-27
- 2- Ashorn S, Honkanen T, Kolho KL, et al. Fecal calprotectin levels and serological responses to microbial agents among children and adolescents with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2009;15:199-205
- 3- Canani RB, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in pediatric gastroenterology clinical practice. Dig Liver Dis. 2004;36:467-470
- 4- Konikoff MR, Denson LA. Role of Fecal Calprotectin as a Biomarker of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. Volume 12, Number 6, June 2006.
- 5- Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory
- 6- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Roma criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterology 2002; 123: 450-60
- 7- Fagerberg UL, Lööf L, Lindholm J, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin: a quantitative marker of colonic inflammation in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007; 45:414-420
- 8- I.Striz, I. Trebichavsky. Calprotectin- a Pleiotropic Molecule in Acute and Chronic Inflammation. Physiol.res. 2004, 53: 245-253
- 9- Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I. Purification and partial characterization a highly immunogenic human leucocyte protein, the L1 antigen. Eur J Biochem 1983; 134:1-6.
- 10- Fagerhol MK, Dale I, Andersson T: Release and quantitation of a leucocyte derived protein(L1). Scan J Haematol 1980, 24(1980):393-398
- 11- Rugtveit J, Brandzaeg P, Halstensen TS, Fausa O, Scott H, Increased macrophage subset in inflammatory bowel disease: apparent recruitment
- 12- Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. Infect Immun 2001;69:3692-6
- 13- Kleinegger CL, Stoeckel DC, Kurago ZB. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. Oral Surg Oral Pathol Oral Endod. 2001;92:62-7
- 14- Isaksen B, Fagerhol MK. Calprotectin inhibits matrix metalloproteinase by sequestration of zinc. Mol Pathol 2001;54:289-92
- 15- Yui S, Mikami M, Yamazaki M. Induction of apoptotic cell death in mouse lymphoma and human leukemia cell lines by a calcium-binding protein complex, calprotectin derived from inflammatory peritoneal exudate cells. J Leukoc Biol 1995;58:650-8
- 16- Zali H, Marashi SA, Rezaei-Tavirani M, Toossi P, Rahmati-Roodsari M, Shokrgozar MA. On the mechanism of apoptosis-inducing activity of human calprotectin: Zinc sequestration, induction of a signaling pathway or something else? Med Hypotheses 2007;68:1012-5
- 17- Yui S, Nakatani Y, Mikami M. Calprotectin(S100A8/S100A9) an inflammatory protein complex from neutrophils with a broad apoptosis-inducing activity. Biol Pharm Bull 2003;26:753-60
- 18- Sancak S, Beşer Ö.F, Erkan T, Kutlu T, Çokuğraş Çullu F. Follow up of inflammatory bowel disease activity in children with levels of faecal calprotectin. World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. WCPGHAN 2012 Taipei Taiwan
- 19- Önal İ.K, Beyazit Y, Şener B, Savuk B, Özer Etik D. İntestinal inflamasyonun bir belirteci olarak fekal kalprotektinin ülseratif kolitli hastalardaki değeri. Turk J Gastroenterol 2012;23(5):509-514
- 20- Beşer Ö,F, Sancak S, Erkan T, Kutlu T, Çokuğraş Çullu F. Monitoring faecal calprotectin levels in the follow up of disease activity and treatment of cow's milk allergy. World Congress of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. WCPGHAN 2012 Taipei Taiwan
- 21- Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK, et al. Faecal calprotectin: a novel test for the diagnosis of colorectal cancer? Scand J Gastroenterol 1993;28:1073-6
- 22- Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, et al. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131:1930-1934
- 23- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. Gut 1999; 45:362-366
- 24- Kristinsson J, Armbruster CH, Ugstad M, Kriwanek S, Nygaard K, Ton H, et al Fecal excretion of calprotectin in colorectal cancer: relationship to tumor characteristics. Scand J Gastroenterol 2001;36:202-7

