

## Çocuklarda enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin

Nuray Uslu<sup>1</sup>, Gökhan Baysoy<sup>2</sup>, Necati Balamtekin<sup>1</sup>, Gülin Hızal<sup>1</sup>, Hülya Demir<sup>2</sup>, İnci Nur Saltık-Temizel<sup>2</sup>, Figen Gürakan<sup>3</sup>, Hasan Özen<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Pediyatri Uzmanı, <sup>2</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>3</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N, Hızal G, Demir H, Saltık-Temizel İN, Gürakan F, Özen H. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). A noninvasive marker for pediatric inflammatory bowel disease: fecal calprotectin. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 22-27.

Calprotectin is a calcium-binding protein that presents predominantly in neutrophils with antimicrobial and antiproliferative properties. Fecal calprotectin concentration is increased in patients with inflammatory bowel disease (IBD). We aimed to study fecal calprotectin in children with IBD at diagnosis. Stool samples from 20 children (10 male, 50%) with a median age of 12.5 years (6.25-16.5 years) were collected to measure calprotectin at the time of IBD diagnosis. There were 10 patients with Crohn's disease, seven with ulcerative colitis and three with indeterminate colitis. The control group consisted of 33 children (15 male, 45.4%) with a median age of 9.5 years (5-14 years) without gastrointestinal symptoms or diseases. Patients with IBD had significantly higher concentration of fecal calprotectin than healthy children (430.8 (43.7-2500) versus 9.7 (1-70) µg/g feces; p=0.001). Nineteen (95%) patients had high fecal calprotectin, 17 (85%) had elevated erythrocyte sedimentation rate, 15 (75%) had anemia, high C-reactive protein levels and high platelet counts, 13 (65%) had leukocytosis, and 9 (45%) had hypoalbuminemia. Fecal calprotectin is significantly elevated in children with IBD, and evaluation of fecal calprotectin together with other laboratory parameters may produce a better initial diagnostic evaluation.

**Key words:** inflammatory bowel disease, childhood, fecal calprotectin.

**ÖZET:** Kalprotektin antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan ve esas olarak nötrofillerde bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarında (EBH) fekal kalprotektin konsantrasyonunda yükselme olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada EBH olan çocuklarda tanı anında fekal kalprotektin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Medyan yaşı 12.5 yıl (6.3-16.5 yıl) olan 20 hastanın (10 erkek, %50) EBH tanısı konulduğunda dışkı örnekleri ELISA yöntemiyle kalprotektin çalışılması için toplandı. Hastaların 10'u Crohn hastalığı, yedisi ülseratif kolit ve üçü tanımlanamayan kolit tanısı aldı. Kontrol grubu olarak gastrointestinal sistem yakınması veya hastalığı olmayan medyan yaşı 9.5 yıl (5-14 yıl) olan 33 çocuk (18 kız, %55.6) alındı. On dokuz hastada fekal kalprotektinin yüksekti. Kontrol grubuna göre EBH olan çocuklarda fekal kalprotektin konsantrasyonu belirgin olarak yüksek bulundu [(sırasıyla 430.8 (43.7-2500) ve 9.7 (1-70) µg/gr dışkı; p= 0.001)]. Ayrıca 17 hastada (%85) eritrosit sedimentasyon hızında artış, 15'er hastada (%75) anemi, artmış C-reaktif protein ve trombosit sayısında yükseklik saptanırken; dokuz (%45) hastada hipoalbuminemi bulundu. EBH'sı olan çocuklarda fekal kalprotektin belirgin olarak daha yüksek bulunması ve diğer laboratuvar parametrelerle birlikte kullanılması ilk tanısal değerlendirmede yararlı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** enflamatuvar bağırsak hastalığı, çocukluk dönemi, fekal kalprotektin.

Son yıllarda çocukluk çağında enflamatuvar bağırsak hastalıklarının (EBH) insidans ve prevalansında artma olduğu ve bunun da sağlık harcamalarında artmaya yol açtığı bilinmektedir. Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısı geleneksel olarak endoskopik, radyolojik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik çalışmaların birlikte değerlendirilmesine dayanır<sup>1-3</sup> Günümüzde intestinal enflamasyonu göstermek 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 rağmen intestinal hastalık aktivitesi ile ilişkileri zayıf olarak değerlendirilmiştir<sup>4</sup>. Endoskopi ve biyopsi enflamasyonu saptamada altın standart olarak kabul edilse de girişimsel, pahalı ve iş gücü gerektiren bir yöntemdir<sup>5</sup>. 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<sup>6</sup>.

Fekal kalprotektin immünmodülatör, antimikrobiyal ve antiproliferatif özellikleri olan, kalsiyum bağlayıcı, nötrofilik sitozolik bir proteindir. Çocuklarda intestinal enflamasyonun saptanması ve izlenmesinde kullanılabilir basit, ucuz, duyarlı, özgül ve girişimsel olmayan bir yöntem olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>6-18</sup>. Hatta bazı yazarlar fekal kalprotektini "bağırsağın ESH veya CRP"si olarak değerlendirmişlerdir<sup>19</sup>. Bunun yanı sıra çölyak hastalığı, kolon kanseri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek fekal kalprotektin düzeyleri saptanmıştır<sup>20-23</sup>.

Bu çalışmada EBH'da tanı anında fekal kalprotektinin rolünün saptanması ve hastalık aktivite indeksleri, tam kan sayımı parametreleri, ESH, CRP ve albümin değerleriyle korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Enflamatuvar bağırsak hastalığı ön tanısı düşünülen ve değerlendirme sonucunda EBH tanısı alan hastalar hasta grubu olarak ve gastrointestinal sistem yakınması veya hastalığı olmayan çocuklar kontrol grubu

olarak çalışmaya alındı. Dışkı örnekleri giardia, amip ve diğer enfeksiyöz hastalıkları dışlamak için incelendi. İki hafta öncesine kadar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, kortikosteroid ve antibiyotik kullanma öyküsü olanlar ve 4 yaş altındaki çocuklar çalışmaya alınmadı. Tam kan sayımı, ESH, CRP ve albumin gibi laboratuvar incelemeleri tanı anında tüm hasta grubundan elde edildi. Trombosit sayısının 400 000/mm<sup>3</sup>'den fazla olması trombositoz, hemoglobin düzeyinin 12 g/dl'den az olması anemi, lökosit sayısının 10000 mm<sup>3</sup>'den fazla olması lökositoz, ESH'nin 20 mm/saat'ten fazla olması ESH yüksekliği, CRP düzeyinin 0.8 mg/dl'den yüksek olması pozitif CRP ve serum albumin düzeyinin 3.5 gr/dl'den az olması hipoalbuminemi olarak tanımlandı.

Tüm hastalara ösefagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi yapılarak çocukluk çağı Crohn hastalığı aktivite indeksi ve çocukluk çağı ülseratif kolit hastalığı aktivite indeksi ile hastalık aktivitesi değerlendirildi<sup>24,25</sup>.

Fekal kalprotektin ölçümü, endoskopik değerlendirme öncesi alınan ve - 20°C de saklanan dışkı örneklerinde ELISA yöntemiyle (PhiCal® Calprotectin ELISA Kit, Bensheim, Almanya) yapıldı. Daha önce yayınlanmış verilere göre dört yaşından büyük hastalarda dışkı kalprotektin düzeyi 50 µg/gr'ın üzerinde bulunması yüksek olarak kabul edildi<sup>26</sup>.

Verilerin istatistik analizleri SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında ölçümle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi. Korelasyon analizleri de Spearman korelasyon analizi ile yapıldı.

### Bulgular

Şubat 2007 ve Aralık 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi'nde EBH tanısı alan 20 hasta çalışmaya alındı. Yaşlarının ortancası 12.5 yıl (6.3-16.5 yıl) olan hastaların 10'u (%50) kızdı. Kontrol grubunda ise yaşlarının ortancası 9.5 yıl (5-14 yıl) olan 33 (18 kız, %54.6) çocuk vardı. Klinik, endoskopik ve histolojik incelemeler sonucunda hastaların 10'u Crohn hastalığı (CH), yedisi

ülseratif kolit (ÜK) ve üçü "indetermine" kolit (İK) tanısı aldı. Crohn hastalığı tanısı alan 10 hastanın dördünde orta-ağır aktivite, altısında ise orta aktivitede hastalık görülürken, ÜK tanısı alan yedi hastanın dördünde ağır, üçünde orta aktivitede hastalık saptandı. Hastaların özellikleri, endoskopik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de gösterilmiştir.

Fekal kalprotektin konsantrasyonu tanı anında hastaların %95'inde (19/20) yüksek saptandı. Ortanca kalprotektin değeri 430.8 (43.7-2500)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  dışkı idi ve kontrol grubunda saptanan ortanca 9.6 (1-70)  $\mu\text{g}/\text{gr}$  dışkı kalprotektin değerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı ( $p=0.001$ ). Diğer laboratuvar incelemelerde ise 17 (%85) hastada ESH yüksekliği, 15'er (%75) hastada anemi, CRP yüksekliği ve trombosit yüksekliği, 13 (%65) hastada lökositoz ve 9 (%45) hastada hipoalbuminemi bulundu. Tüm hastalarda bu yedi parametre bir arada değerlendirildiğinde iki hastada tüm parametrelerde bozukluk saptandı. Tanı anında bu yedi parametreden herhangi birinde bozukluk açısından bakıldığında da tüm hastalarda en az iki ve üstünde parametrede bozukluk olduğu görüldü. Fekal kalprotektin

değeri normal sınırdan olan (43.7  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) CH tanısı alan 14.5 yaşındaki erkek hastanın diğer tüm laboratuvar incelemelerinde bozukluk vardı.

Crohn hastalığı olanlarla ÜK ve İK olan hastaların fekal kalprotektin ortancaları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (CH olanlarda medyan 703.9 (43.7-2500)  $\mu\text{g}/\text{g}$  ve ÜK ve İK olanlarda 817 (125-2500)  $\mu\text{g}/\text{g}$ ;  $p>0.05$ ).

Hasta grubunda fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivite indeksi, hemoglobin, lökosit, ESH, CRP ve albumin düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Fekal kalprotektin düzeyi ile trombosit sayısı arasında ise zayıf bir korelasyon saptandı ( $r^2=0.43$ ,  $p=0.05$ ).

### Tartışma

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocukları gastroenteroloji uzmanına yönlendiren semptomlar her zaman tanı koymak için karakteristik değildir. Ayrıca EBH tanısındaki güçlükler yanında çoğunlukla öngörülemez hastalık alevlenmeleri veya aktif hastalığın devam etmesi de söz konusudur. Hastalığın tanısının konulması, aktivasyonunun

**Tablo I.** Enflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı sırasında hastaların özellikleri, endoskopik ve laboratuvar değerlendirmeleri.

Cinsiyet (kız/erkek)	10/10
Yaş (ortanca), yıl	12.5 (6.25-16.5)
Hastalık (CH, ÜK, İK)	10/8/2
CH yerleşimi (ileokolonik/kolonik)	9/1
ÜK yerleşimi (pankolonik/sol kolon)	6/2
Fekal kalprotektin $>50 \mu\text{g}/\text{gr}$ (n/%)	19 (%95)
Fekal kalprotektin (ortanca) $\mu\text{g}/\text{gr}$	430.8 (43.7-2500)
ESH $>20 \text{ mm}/\text{saat}$ (n/%)	17 (%85)
ESH (ortanca) $\text{mm}/\text{saat}$	30.5 (5-85)
Hb $<12 \text{ g}/\text{dl}$ (n/%)	15 (%75)
Hb (ortanca) $\text{gr}/\text{dl}$	10.9 (5.7-14.3)
CRP $>0.8 \text{ mg}/\text{dl}$ (n/%)	15 (%75)
CRP (ortanca) $\text{mg}/\text{dl}$	2.2 (0.1-12.5)
Trombosit sayısı $>400 \text{ 000}/\text{mm}^3$ (n/%)	15 (%75)
Trombosit sayısı (ortanca)/ $\text{mm}^3$	548000 (223000-813000)
Lökosit sayısı $>10000/\text{mm}^3$ (n/%)	13 (%65)
Lökosit sayısı (ortanca)/ $\text{mm}^3$	12150 (3300-21200)
Albumin $<3.5 \text{ g}/\text{dl}$ (n/%)	9 (%45)
Albumin (ortanca) $\text{gr}/\text{dl}$	3.9 (1.9-5.0)

CH Crohn hastalığı, ÜK ülseratif kolit, İK "indetermine" kolit, ESH eritrosit sedimentasyon hızı, Hb hemoglobin, CRP C-reaktif protein

saptanması, tedaviye yanıtın ve bu yanıtın devamlılığının öngörülebilmesi için özgül laboratuvar belirteçlerin saptanması bu nedenle gün geçtikçe daha önem kazanmaktadır. Günümüzde intestinal enflamasyonun izlenmesi için sıklıkla kullanılan CRP, ESH, ve diğer akut faz reaktanlarının intestinal hastalık aktivitesi ile korelasyonun düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle intestinal hastalık aktivitesini yüksek özgüllük ve duyarlılıkla gösterecek ideal belirteçler araştırılmış ve özellikle fekal belirteçler üzerinde durulmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu yeni belirteçlerden fekal kalprotektinin 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 değerli bir belirteç olduğu belirtilmiştir<sup>27</sup>.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı olan çocuklarda fekal kalprotektin düzeyinin intestinal inflamasyonu olmayan çocuklara göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>6,13,14,28</sup>. Bu çalışma sonucunda EBH tanısı alan 20 hastanın %95'inde fekal kalprotektin düzeyi yüksek saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu yüksekliğin istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görülmüştür. Enflamatuvar bağırsak hastalığı alt gruplarında ise fekal kalprotektin düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı dışında çölyak hastalığı, kolon kanseri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç enteropatisi, alkolik enteropati, kronik pankreatit, siroz gibi çeşitli hastalıklarda da yüksek fekal kalprotektin seviyeleri saptanmıştır. Ünitimizde yapılmış olan bir çalışmada da tedavi edilmemiş çölyak hastalarında fekal kalprotektin düzeyi yüksek bulunmuştur [117.2 µg/g (3.2-306)]<sup>29</sup>. Ancak bu düzey yine de EBH'dakilerden daha düşüktür.

Mukoza enflamasyonunun derecesini değerlendirmede de fekal kalprotektinin güvenilir ve girişimsel olmayan bir belirteç olduğu gösterilmiştir<sup>11,19</sup>. Aynı zamanda fekal kalprotektinin EBH olan çocuklarda relapsların saptanmasında endoskopik ve histolojik bulgularla korelasyon gösterdiği ve relapsların saptanmasında da yararlı olduğu gösterilmiş ve hastalığın izlem ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde faydalı olabileceği

ileri sürülmüştür<sup>12,18,28</sup>. Bu çalışmada fekal kalprotektin düzeyi ile hastalık aktivite indeksleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Diğer değerlendirilen parametrelerden ise sadece fekal kalprotektin düzeyi ile trombosit sayımı arasında zayıf bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmaya alınan hasta sayısının az olması bu sonucu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir.

Beattie ve arkadaşlarının<sup>30</sup> yaptığı bir çalışmada üç aydan uzun süreli olarak karın ağrısı, ishal, rektal kanama, vücut ağırlık kaybı veya ağızda ülser şikayeti olan 39 çocuğun 26'sına CH tanısı konulmuş ve bunların hepsinde en az bir laboratuvar test değeri yüksek ve yine hepsinde CRP > 5 mg/L olarak saptanmıştır. Ülseratif kolit tanısı alan 13 hastanın birinde ise tüm testler normal sınırdadır bulunmuştur. Canani ve arkadaşları<sup>9</sup> da EBH şüphesi ile değerlendirilen çocuklarda fekal kalprotektin, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikor, perinükleer antinötrofilik antikor, ince bağırsak geçirgenlik testi ve ultrasonografik olarak incebağırsak duvar kalınlığı ölçümünün birlikte değerlendirilmesinin girişimsel olmayan testlerle tanı konulmasını kolaylaştırıp, çabuklaştırabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>9</sup>.

Quail ve arkadaşlarının<sup>16</sup> yaptığı çalışmada yeni tanı almış 48 EBH'li çocuğun değerlendirilmesinde hastaların %96'sında fekal kalprotektin değerinin yüksek saptandığı, ortanca kalprotektin değerinin 750 µg/g olduğu, EBH tanısında fekal kalprotektinin diğer rutin laboratuvar parametrelerine göre daha sık ve belirgin olarak yükseldiği ve diğer testlerle birlikte kullanılmasının pediatrik EBH tanısında önemli bir aşama sağlayacağını belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da Quail ve arkadaşlarının<sup>16</sup> çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiş ve bu testlerin birlikte kullanılmasının EBH tanısında önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca sonuçlarımız tanı anında kan değerlerinin çoğu hastada patolojik sonuç vermekle beraber tüm hastalarda her zaman bozuk olmadığını gösteren diğer çalışmaları da desteklemektedir<sup>31</sup>.

Bu çalışmanın zayıf yönü tek merkezden ve yeni tanı alan EBH hastalarında yapılmış olması nedeniyle az sayıda hasta içermesidir. Bu nedenle hastalık alt gruplarına, hastalık tutulum yerlerine ve hastalık aktivite indekslerine göre fekal kalprotektinin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Hem EBH düşünülen hastalarda tanı için hem de EBH tanısı almış hastalarda

hastalığın takibi için kolay, noninvazif ve hassas bir belirteç olarak fekal kalprotektinin kullanımının daha rutine alınması ile ve çok merkezli çalışma grupları ile bu konudaki çocuk çalışmalarının artacağı umulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Kugathasan S, Judd RH, Hoffman R, 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: 525-531.
2. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1-7.
3. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition: Colitis Foundation of America; Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn's disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653-674.
4. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics* 2007; 119: 1113-1119.
5. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11-24.
6. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys. *Gut* 2006; 55: 426-431.
7. 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.
8. Bunn SK, Bissler WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 171-177.
9. Canani RB, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 9-15.
10. Canani RB, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 467-470.
11. Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, et al. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 547-553.
12. Diamanti A, Colistro F, Basso MS, et al. Clinical role of calprotectin assay in determining histological relapses in children affected by inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1229-1235.
13. Joishy M, Davies I, Ahmed M, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 48-54.
14. Fagerberg UL, Löf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 450-455.
15. Joshy M, Davies I, Ahmed M, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin as noninvasive markers of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 48-54.
16. Quail MA, Russell RK, Van Limbergen JE, et al. Fecal calprotectin complements routine laboratory investigations in diagnosing childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 756-759.
17. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 359-366.
18. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathassan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 669-673.
19. Fagerberg UL, Löf 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.
20. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 544-546.
21. 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.
22. Johne B, Kronborg O, Ton HI, et al. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 291-296.
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. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447.
25. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 133: 423-432.
26. Fagerberg UL, Löf L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468-472.

27. 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: 859-868.
28. Kolho KL, Raivio T, Lindahl H, Savilahti E. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 720-725.
29. Balamtekin N, Demir H, Uslu N, et al. Fecal calprotectin concentrations in children with untreated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (Suppl): E95.
30. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 1995; 73: 354-355.
31. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 14-22.