

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI OLAN
OLGULARDA GAİTADA CALPROTECTİN İLE HASTALIĞIN
EVRESİ VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr.Salih TOKMAK

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK KARACİĞER PARANKİM HASTALIĞI OLAN
OLGULARDA GAİTADA CALPROTECTİN İLE HASTALIĞIN
EVRESİ VE KOMPLİKASYONLARLA İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr.Salih TOKMAK

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ayőegöl HARMANCI ÖZAKYOL**

**ESKİŞEHİR
2014**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Salih Tokmak'a ait "Kronik Karaciğer Parankim Hastalığı Olan Olgularda Gaitada Calprotectin ile Hastalığın Evresi ve Komplikasyonlarla İlişkisinin Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:/..../2014

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Havva ÜSKÜDAR TEKE
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/..../... Tarih ve
...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof.Dr.Ayşegül HARMANCI ÖZAKYOL'a, tezimin yürütülmesinde yakın desteklerinden dolayı Yrd.Doç.Dr.TUNCER TEMEL ve Yrd.Doç.Dr.HALİDE EDİP TEMEL'e, eğitimime katkı sağlayan tüm değerli hocalarıma, teşekkür ederim.

ÖZET

Tokmak, S. ‘Kronik Karaciğer Parankim Hastalığı Olan Olgularda Gaitada Calprotectin ile Hastalığın Evresi ve Komplkasyonlarla İlişkisinin Araştırılması’ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Calprotectin vücuttaki hemen hemen tüm dokularda bulunan sitoplazmik bir proteindir. Pek çok yangısal olayda üretimi artmaktadır. Sirozlu hastalarda, hastalığın seyrinde görülen komplikasyonların intestinal inflamasyondan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu enflamasyona bağlı olarak calprotectin salınımının artacağı hipoteziyle bazı çalışmalarda, sirozda fekal calprotectin seviyeleri ölçülmüştür. Biz de bu vaka kontrollü, prospektif çalışmada kronik karaciğer parankim hastalığı olan olgularda gaitada calprotectin ile hastalığın evresi ve komplikasyonlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 60 adet hasta ve 12 adet kontrol vakası dahil ettik. Fekal calprotectin düzeylerini, hasta grubu içindeki alt grupların fekal calprotectin düzeylerini ve fekal calprotectin düzeyleri ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasında ilişki olup-olmadığını araştırdık. Hasta grubunda calprotectin medyan düzeyi 168.75µg/g (73.12-315.62µg/g) kontrol grubu calprotectin düzeyi 9.75µg/g (6.75-13.75µg/g) olarak belirlendi. Hasta grubunda, alt gruplar arası calprotectin düzeylerinde, istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu (p=0.039). Child-Pugh Evre-A grubu ile spontan bakteriyel peritonit grubu arasında calprotectin değerleri arasında belirgin istatistiki farklılık saptandı (p=0.016). Child-Pugh Evre-A, Evre-C ve hepatik ensefalopati alt grupları arası calprotectin değerlerinde rakamsal olarak artış olduğu görüldü ama istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.005). Calprotectin ile ESR (p<0.001,r=0.439) ve CRP (p=0.001,r=0.403) arasında pozitif ilişki bulundu, WBC ile anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.645,r=0.061). Sonuç olarak fekal calprotectin, hastalık evresi ilerledikçe rakamsal olarak artış göstermektedir ancak istatistiki olarak anlamlı fark göstermemektedir. Hepatik ensefalopatili hastalarda, diğer hasta gruplarına kıyasla, belirgin artış göstermemektedir. Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda, spontan bakteriyel peritoniti olmayan hastalara kıyasla belirgin farklılık göstermektedir. Sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP ve ESR ile ilişkili, WBC ile ilişkisiz bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Calprotectin, Kronik karaciğer parankim hastalığı, Komplkasyonlar

ABSTRACT

Tokmak S. ‘Fecal Calprotectin’s Relationship with Disease Stage and Complications in Patients with Chronic Parenchymal Liver Disease’ Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in the Department of Internal Medicine. Eskisehir, 2014. Calprotectin is a cytoplasmic protein, resides in almost every tissue in body. It increases in various inflammatory conditions. In cirrhotic patients, some of the complications happens because of intestinal inflammation. According to these, a number of researches have performed with fecal calprotectin increase in chronic parenchymal liver disease hypothesis. In this case-controlled, prospective study, we aimed to research fecal calprotectin’s relationship with disease stage and complications in patients with chronic parenchymal liver disease. 60 patients and 12 controls were included. We compared fecal calprotectin levels between patients and controls, between patient subgroups and we investigated the relationship between fecal calprotectin and systemic inflammation markers. Patient group’s median calprotectin values were: 168.75 μ g/g (73.12-315.62 μ g/g) and control group’s median values were 9.75 μ g/g (6.75-13.75 μ g/g). There was statistical difference between patient subgroups ($p=0.039$). There was significant statistical difference between Child-Pugh Class-A subgroup and spontaneous bacterial peritonitis group ($p=0.016$). Fecal calprotectin levels were different between Child-Pugh Class-B, Class C and hepatic encephalopathy subgroups but there were no statistical difference ($p>0.005$). There was a positive relationship between fecal calprotectin levels with ESR ($p<0.001, r=0.439$) and CRP ($p=0.001, r=0.403$). No statistical relationship found between fecal calprotectin levels and WBC ($p=0.645, r=0.061$). In conclusion, fecal calprotectin levels increases as the disease progress but shows no statistical difference. No statistical difference found between hepatic encephalopathy group and other patient subgroups. We found significant difference between spontaneous bacterial peritonitis group and other patient groups. We found significant relationship between fecal calprotectin with ESR and CRP but no statistical difference between fecal calprotectin and WBC.

Keywords: Calprotectin, Chronic parenchymal liver disease, Complications

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Siroz	3
2.1.1. Karaciğer Sirozunda Etiyoloji	4
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Patoloji ve Patogenez	6
2.1.4. Klinik	7
2.1.5. Karaciğer Siroz'nun Laboratuvar Bulguları	9
2.1.6. Sirozda Görüntüleme ve Karaciğerdeki Morfolojik Değişiklikler	9
2.1.7. Sirozun Evresi ve Prognozunun Belirlenmesi	10
2.1.8. Komplikasyonlar	11
2.2. Calprotectin	20
2.2.1. Calprotectinin Yapısı	20
2.2.2. Calprotectin Dağılımı	21
2.2.3. Calprotectin Fizyolojik Rolü	22
2.2.4. Calprotectin Sentezinin Kontrolü	23
2.2.5. İnflamasyon Olan Dokularda Hücrelerden Salınımı	24
2.2.6. Klinik Durumlarda İnflamatuvar Belirteç Olarak Calprotectin	24
2.2.7. Barsak Enflamasyonu ve Dışkıda Calprotectin	25
2.2.8. Kronik Hepatit ve Siroz Hastalarında, Fekal Calprotectin Kullanımı	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29

	Sayfa
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	29
3.2. Dışlama Kriterleri	29
3.3. Çalışma Protokolü ve Testler	29
3.4. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	41
KAYNAKLAR	42

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADH	Antidiüretik hormon
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
ANCA	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTP	Child-Turcotte-Pugh skoru
GGT	Gama glutamil transferaz
GİS	Gastrointestinal sistem
GOV	Gastroözefagial Varis
HCC	Hepatocellular carcinoma
HE	Hepatik ensefalopati
HRS	Hepatorenal sendrom
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
İBS	İrritable barsak sendromu
IGV	İzole Gastrik Varis
JRA	Juvenil romatoid artrit
KKNA	Kültür negatif nütrositik asit
MELD	Model for end-stage liver disease
MNB	Monomikrobiyal non-nütrositik bakterisit
MR	Manyetik rezonans
NLR	Nod-like receptor
PAF	Platelet activating factor
PBS	Primer bilier siroz
PMNL	Polimorf nüveli lökosit
PTZ	Protrombin zamanı
RAAS	Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RAGE	Receptor for advanced glycation end products
SBP	Spontan bakteriyel peritonit
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th-1	T-helper 1

TLR	Toll-like receptor
TNF- α	Tumour necrosis factor alpha
US	Ultrasonografi

ŒEKİLLER

	Sayfa
2.1 Karaciğer Sirozu Progresyonu	11
2.2 Calprotectinin Etkileri	22

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Karaciğer Sirozu Sınıflandırılması	3
2.2. Karaciğer Sirozu Etiyolojisi	5
2.3. Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi	10
2.4. MELD Skorlama Sistemi	11
2.5. Assit Nedeni Olan Hastalıklar	13
2.6. Spontan Assit Enfeksiyonunda Tanı	14
2.7. Hepatorenal Sendromda Tanı	17
2.8. Hepatik Ensefalopati Derecelendirmesi İçin West-Haven Kriterleri	19
2.9. Calprotectin Özellikleri	21
4.1. Hasta Grubu Genel Özellikleri	31
4.2. Kontrol Grubu Genel Özellikleri	32
4.3. Hasta grubu ve kontrol grubu calprotectin düzeyleri	33
4.4. Hasta grubunda, alt gruplar arası calprotectin düzeyleri	33
4.5. Calprotectin ile diğer sistemik enflamasyon belirteçleri arası ilişki	34

1. GİRİŞ

Calprotectin (veya diğer adlarıyla MRP-8, MRP-14, Kistik Fibroz İlişkili Antijen, Calgranulin, S100) 36.5kDa ağırlığında, 2 adet 14'er kDa ağırlığında ağır zincir ve bir adet 8kDa ağırlığında hafif zincir içeren, hücrelerde, vücut sıvılarında ve vücuttaki hemen hemen tüm dokularda bulunan ancak başlıca nötrofiller ve bir miktar da monositlerden üretilen, sitoplazmik bir proteindir.

Calprotectin multipotent ve biyolojik aktif bir moleküldür. Myeloid seri hücrelerinin metabolizmasında önemli roller üstlenmektedir ve hücrelerden salınımı durumunda antimikrobial ve immün-modülatör etkiler oluşturmaktadır. Pek çok yangısal olayda üretimi artmaktadır ve nötrofil yapım-yıkım hızının dolaylı bir göstergesidir. Nötrofillerin aktivasyon ve parçalanma durumlarında, ayrıca immün kompleksler ve endotoksinlerce in-vitro uyarılma sonrasında da üretimi artmaktadır.

Calprotectinin yangısal olaylarda salınımının artması, yangısal aktivasyonla giden bazı hastalıklarda, plazma, doku veya vücut sıvılarından alınan örneklerde yapılan ölçümler ile hastalık aktivasyonu ve prognozunu belirleme için kullanılabilirliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. Doku örneklerinde poliklonal veya monoklonal antikorlar kullanarak, calprotectin üreten hücrelerin immünfloresan yöntemle tespit edilmesi mümkündür.

Fekal örneklerden calprotectinin ayırt edilebildiği ve kantitatif olarak ölçülebildiği keşfedildiğinden beri değişik gastrointestinal bozukluklarda belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. İnflamatuvar aktivitenin bir göstergesi olduğu için, inflamatuvar barsak hastalıklarındaki (İBH) düzeyine yönelik araştırmalar da yapılmıştır. İBH hastalarında sağlıklı kişilere göre ve aktivasyon dönemlerinde remisyon dönemlerine kıyasla daha yüksek değerler ölçülmüştür.

Herhangi bir etyolojiye bağlı, kronik karaciğer parankim hastalığı olan kişilerde, hastalığın seyrinde görülen spontan bakteriyel peritonit ve hepatik ensefalopati gibi enfektif-enflamatuvar komplikasyonların bakteriyel translokasyondan kaynaklandığı bilinmektedir. Bakteriyel translokasyona bağlı olarak intestinal mukozada enflamasyon meydana geleceği ve bu enflamasyona bağlı olarak calprotectin salınımının artacağı hipoteziyle bazı çalışmalarda, sirozda fekal calprotectin seviyeleri ölçülmüştür.

Kompanse sirotik hastalarda, asiti olan hastalarda, hepatik ensefalopati ve spontan bakteriyel peritoniti olan hastalarda fekal calprotectin seviyeleri yüksek saptanmıştır. En yüksek calprotectin seviyeleri spontan bakteriyel peritonitli hastalarda görülmüştür. Üstelik Child-Pugh evrelemesine göre, evre ilerledikçe ve West-Haven Kriterlerine göre hepatik ensefalopati düzeyi arttıkça, fekal calprotectin seviyesinin de arttığı görülmüştür. Eşlik eden sistemik enfektif-enflamatuvar hadiselerden etkilenmediği belirtilmiştir.

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgilerden yola çıkarak, herhangi kronik karaciğer parankim hastalığı olanlarda fekal calprotectin seviyeleri ile komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Siroz

İlk kez 1826 yılında Laennec tarafından kullanılan siroz terimi, eski Yunanca bir terim olan scirrhus'dan gelmektedir (1). Siroz karakteristik klinik bulgu ve belirtileri olan patolojik bir tablodur. Kardinal patolojik bulgular hepatik parankimin irreversibl kronik hasarını ve rejenerasyonla birlikte olan fibrozisini yansıtır. Bu bulgular hepatositlerin nekrozu, destek retikülün ağın kollapsı, konnektif doku depolanması, vasküler yatağın tahribatı ve geri kalan karaciğer parankiminin noduler rejenerasyonunun sonucudur (2).

Siroz, karacigerde kronik bir hepatoselüler nekroz ve inflamasyon sürecini takiben diffüz fibrozis ile birlikte normal yapının kaybolarak, anormal nodüllerin oluşumu olarak tanımlanır (3). Karacigerde fibrotik matriks artışı ve bunu takiben biyokimyasal olaylar sonucunda parankim hücre hasarı, bunu takiben inflamasyon, hepatosellüler rejenerasyon ve ekstrasellüler matriks oluşumunun uyarılmasıdır. Bu yanıt geri dönebilir bir süreç degildir.

Karaciger sirozu dünyanın birçok ülkesinde önemli bir mortalite nedenidir. ABD'de, 1996 yılında yapılan bir çalışmada en sık ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır (4).

Karaciğer sirozu morfolojik özelliklerine, fonksiyonel durumuna, klinik evresine ve etyolojisine göre sınıflandırılabilir. Günümüzde klinik uygulamalarda etyolojik ve klinik evreye göre sınıflama daha çok kullanılmaktadır (Tablo 2.1) (5).

Tablo 2.1. Karaciğer Sirozu Sınıflandırılması

A.MORFOLOJİK	B.FONKSİYONEL	C.KLİNİK EVREYE GÖRE	D.ETYOLOJİK
1.Makronodüler	1.Aktif	1.Kompanse	1.Viral (B, C, D)
2.Mikronodüler	2. İnaktif	2.Dekompanse	2.Otoimmün
3.Karışık (Mikst)			3.Biliyer
			4.Metabolik
			5.İlaç ve toksinler
			6.Vasküler
			7.Diğer

Karaciğer sirozu, karaciğerin makroskopik görünüşüne ve oluşan nodüllerin özelliklerine göre makronodüler, mikronodüler ve karışık (mikst) olmak üzere üç morfolojik tip olarak tanımlanır. Bu morfolojik tiplerin özellikleri ise şöyledir:

Makronodüler Siroz: Değişik çaptaki nodül ve septalarla karakterize olup, bazı nodüllerin çapı 5 cm'ye ulaşabilir. Septumlar genellikle kalın olarak izlenir. Postnekrotik siroz (kronik viral hepatitlere bağlı) bu grupta yer alır.

Mikronodüler Siroz: 1 cm'den küçük, eşit çaptaki ufak nodüllerin arasında düzgün görünümlü ince septumlar ile karakterizedir. Alkolik siroz bu grupta yer alır.

Karışık (Mikst) Siroz: Sirotik karaciğerin büyük kısmı bu gruba girer, makro ve mikronodüler siroz tiplerinin özellikleri birlikte gözlenir.

Sirozun morfolojik bulguları nonspesifik olup morfolojik incelemeye dayanarak etyolojik tanı konulması çoğunlukla mümkün olmaz. Alkolik ve biliyer sirozlar ile Wilson hastalığında başlangıç dönemlerinde oluşan siroz mikronodüler olabilirse de, ilerlemiş sirozlar (rejenerasyon nedeniyle) genellikle makronodülerdir.

2.1.1. Karaciğer Sirozunda Etiyoloji

Karaciğer sirozuna yol açan faktörler Tablo 2.2'de gösterildiği gibi çok sayıdadır. Bunlar içerisinde ilk iki sırayı viral hepatitler ve alkol tüketimi almaktadır. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da ilk sırada alkol yer alır, ülkemizi de içine alan diğer ülkelerde viral hepatitler ilk sırada bulunur. (5)

Tablo 2.2. Karaciğer Sirozu Etiyolojisi

A-Nedeni Kanıtlanmış Olanlar	
Kronik Hepatitler	Viral Hepatitler B,C,D Otoimmün Hepatitler
Alkol	
Biliyer Hastalıklar	Glikojen depo hastalığı Hemokromatozis Wilson Hastalığı Alfa 1-antitripsin eksikliği Kistik fibrozis Byler's hastalığı Galaktozemi Hereditör tirozinemi Hereditör hemorajik telenjektazi Abetalipoproteinemi Porfirya
İlaç ve toksinler	
Venöz çıkış obstrüksiyonu	Budd-Chiari sendromu Venooklüziv hastalık
Kalp yetersizliği	
İntestinal Bypass cerrahisi	Jejunioleal bypas
Diğer sebepler	Sifiliz Sarkoidoz
B-Kanıtlanmamış Nedenler	
Viral Hepatit G	Mikotoksinler
Şistozomiazis	Malnütrisyon
Obezite	Diabetes Mellitus

2.1.2. Epidemiyoloji

Karaciğer sirozu, dünyanın pek çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Hastalığın nedeni özellikle Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha çok aşırı alkol kullanımı olarak karşımıza çıkmakta iken dünyanın diğer bölgelerinde önemli bir toplum sağlığı problemi olan viral hepatitler sonucu ortaya çıkmaktadır.

2.1.3. Patoloji ve Patogenez

Siroz yaygın bir karaciğer hastalığıdır, ancak lezyonlar homojen olmayabilir. Erken dönemde yağlanma, inflamatuvar eksudasyon ve ödem karaciğeri büyütebilir. İnflamasyona yanıt olarak bölgeye gelen ve uyarılarak aktif hale geçen lenfositler, monositler ve kupffer hücrelerinden de kollajen yapımını arttırarak fibrosizin oluşumuna neden olan maddeler salgırlar (1).

Alkolik siroz geçmişte kullanılan "Laennec Sirozu" nu ifade eder ve Kuzey Amerika, Güney Amerika ve bir çok batı ülkesinde sirozun en yaygın tipidir. Sürekli alkol alımı hepatositlerin tahribatı ile bu bölgelerde fibroblastlar (aktive stellate hücreler içerir ki bunlar kontraktil özellikli myofibroblastlara dönüşür) ortaya çıkar. Periportal ve perisentral zonlarda kollajen doku septaları belirir ve genellikle portal üçgenleri ve sentral venleri birbirlerine bağlar. Sürekli hücre tahribatı ve kollajen depolanması sonucunda karaciğer küçülerek nodüler bir görünüm alır ve son evre siroz gelişmesiyle sert bir durum alır (6).

Postnekrotik ya da posthepatit siroz kronik karaciğer hastalığının birçok tipinin vardığı nihai tablodur. Kaba nodüllü ve multilobüler siroz terimleri posthepatit siroz terimlerinin sinonimleridir.

Posthepatit karaciğer tipik olarak küçülmüştür, kenar keskinliği kaybolmuştur ve yoğun, geniş fibrotik bantlarla bölümlere ayrılmış karaciğer hücre nodüllerinden oluşmuştur.

Posthepatit siroz morfolojik olarak;

- Karaciğer hücrelerinin geniş konfluent kaybı
- İçinde sağlam kalmış portal üçgenler içeren bağ dokusunun geniş bantlarından oluşmuş fibrozis ve stromal kollaps
- Mikroskopik kesitlerin değişik alanlarında değişik derecede ve ölçülerde rejenerasyon olan hepatositlerin oluşturduğu irregüler nodüllerle karakterizedir.

Primer bilier siroz (PBS) sıklıkla, otoimmün bir kökene bağlı olduğu düşünülen çeşitli hastalıklarla birliktelik göstermektedir (Raynoud fenomeni, özefageal dismotilite gibi). En önemli nokta, dolaşan IgG antimitokondrial antikörlerin PBS hastalarının %90'dan fazlasında saptanabilmesidir.

PBS morfolojik bulgular temeline göre 4 evreye ayrılır;

Evre 1 : En erken fark edilen lezyondur ve kronik nonsüpüratif destrüktif kolanjitis olarak adlandırılır ve portal üçgenin nekrozitan inflamatuvar bir proçesidir. Yoğun bir akut ve kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve orta derecede fibrozis ve seyrek olarak safra stazı olur.

Evre 2 : İlerleyen dönemde inflamatuvar infiltrat azalır, safra kanallarının sayısı azalır ve daha küçük duktuslarda proliferasyon olur.

Evre 3 : Aylar veya yıllar içeren bir periyod sonrası periportal fibrozis genişlemesi gerçekleşir ve konnektif doku skarları ağ gibi periportal çevreyi sarar.

Evre 4 : En sonunda makronodüler veya mikronodüler siroz gelişir.

Sekonder bilier siroz, ortak safra kanalının ve majör dallarının kısmi veya tamamen tıkanması sonucu oluşur ve nadir görülür.

Kardiyak siroz, sağ kalp yetmezliğinde yükselmiş venöz basıncın inferior vena kava ve hepatik venler yoluyla geriye doğru nakledilmesi ile, karaciğerde konjesyon sonucunda ortaya çıkar. Hepatik sinüzoidler genişler ve kan ile dolar, karaciğer aşırı şekilde şişer. Uzamış pasif konjesyon ve kardiyak debinin azalmasına, buna bağlı olarak zayıf perfüzyon iskemisi ile sentrolobüler hepatositlerde nekrozis gelişir ve bu santral bölgelerde fibrozise neden olur (5).

2.1.4. Klinik

Karaciğer sirozu değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan kronik karaciğer hastalıklarının nihai evresi olarak düşünülebilir. Bu evrede (karaciğer sirozunda) etyolojiye bağlı özel sorunlar bir ölçüde geri plana geçerken sirozun kendisine ait klinik problemler belirleyici olmaya başlar. Kronik karaciğer hastalığında karaciğer sirozuna giden süreç hastalığın nedenine göre ve hastadan hastaya büyük farklılıklar gösterir. Hepatit C sonrası siroz gelişmesi genelde 15-30 yıl kadar sürerken, delta virüsü ile süperenfekte olmuş B hepatitinde bu süreç 1-2 yıl gibi kısa sürede tamamlanabilir. Bazı hastalarda siroz uzun süren bir semptomlu kronik karaciğer hastalık sürecinden

sonra ortaya çıkarken, bazılarında ise hastalık ancak sirozun dekompanse olmasından sonra tanınır (7).

Semptomlar

Halsizlik ve çabuk yorulma kronik karaciğer hastalığının tek belirtisi olabilir. Bu semptomlar asit, mental durumda değişiklikler hatta koma oluşuncaya kadar hastanın dahi dikkatini çekmeyecek ölçüde olabilir. Sarılık bazı karaciğer hastalığının erken belirtisi olabilir. Bilier sirozda, safra asitlerinin retansiyonu sonucunda ilk belirti olarak kaşıntı gelişebilir ve ciddi bilirubin retansiyonu olmadan önce meydana gelebilir.

Abdominal şikâyetler görülemeyebilir veya hafif olabilir. İnflamasyon veya pasif konjesyona bağlı olarak büyüyen bir karaciğer hafif bir sağ üst kadran ağrısı veya hassasiyeti ve asit gelişimine bağlı karın şişliği olabilir. Asit ilerledikçe periferik ödem gelişebilir.

Kronik karaciğer hastalığı diğer sistemlere ait semptomlarla ortaya çıkabilir. Örnek olarak erken hepatik ensefalopati, konfüzyon, saldırganlık ve ataksi gibi bulgular gelişmeden uzun süre önce uyku düzenindeki değişiklikler veya hafif kişilik değişiklikleri olarak ortaya çıkabilir.

Hepatit C glomerulonefrit veya kriyoglobulinemiye bağlı hemorajik cilt lezyonları şeklinde belirti verebilir. Hemakromatozis hastalarda bazen artralji, diyabet veya kardiyak hastalıklar olarak ortaya çıkabilir. Hemolitik anemi ve pısişik değişiklikler Wilson hastalığını gösteren belirtiler olabilir. Özafagus varis kanamaları karaciğer sirozunun ilk belirtisi olabilir. Sessiz bir siroz, portal hipertansiyona bağlı konjestif splenomegalinin sonucu olan asemptomik trombositopeni ile teşhis edilebilir (8).

Fizik Bulgular

Çoğu hastalarda; hastalık akut, şiddetli ve ilerlemiş olmadıkça fizik muayene normaldir. Fakat fizik muayene; hepatik yetmezlik, portal hipertansiyon ve karaciğer dekompanzasyonunun ilk bulgusu olabilir.

Karaciğer hastalıklarında tipik fiziksel bulgular; sarılık, hepatik hassasiyet, splenomegali, spider anjioma ve palmar eritemdir. İlerlemiş hastalığın bulguları, kas erimesi, asit, ödem, genişlemiş abdominal venler, hepatik fötör, asteriksis, mental konfüzyon, stupor ve komadır.

Primer bilyer siroz ve sklerozan kolanjit gibi ileri kolestatik hastalıklarda hiperpigmentasyon tipiktir. Aynı hastalarda lipid ve kolesterol yüksek serum düzeyleri ve retansiyona bağlı ksantelezma ve tendon ksantomataları oluşur.

Kayser-Fleischer halkası, Wilson hastalığında oluşur, altın kahverengi pigmentlerin korneanın periferinde birikmesinden ibarettir; en iyi slik-lamb muayenesinde görülür (5).

2.1.5. Karaciğer Siroz'nun Laboratuvar Bulguları

Karaciğer sirozunda, çeşitli laboratuvar testlerinde değişiklikler olmasına karşın, tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Aminotransferazlar; Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) biraz yüksek, normal hatta düşük olabilir.

Alkale fosfataz (ALP) ; Normal ya da hafif yükselmiş olabilir.

Gamma glutamil transferaz (GGT); ALP düzeyi ile bağlantılı olarak kronik kolestatik karaciğer hastalıklarında artabilir. Alkole bağlı kronik karaciğer hastalıklarında daha yüksektir.

Bilirubin; dekompanseasyon arttıkça yükselir.

Albumin; sadece karaciğerde sentezlendiğinden dolayı siroz ilerlediğinde azalır.

Protrombin zamanı (PTZ); karaciğerin koagülasyon faktörlerini sentezleyememesi nedeniyle uzar.

Globulinler; Bakteriyel antijenlerin karaciğerden lenfoid dokuya şantındaki artış nedeniyle artar.

Serum sodyum; Yüksek antidiüretik hormon (ADH) nedeniyle serbest su ekskresyonu azaldığından hiponatremi gelişir.

Trombositopeni; Genellikle hipersplenizme bağlı olarak görülür. Nadiren $50.000/mm^3$ 'ün altına iner (9).

2.1.6. Sirozda Görüntüleme ve Karaciğerdeki Morfolojik Değişiklikler

Görüntülemelerde genellikle ultrasonografi (US) yeterlidir. Yer kaplayan oluşum saptanmamışsa, siroz için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemeleri tercih edilmez. US'de karaciğerin normalde görülen parankim ekosu

değişir; normaldeki ince parankim yapısı kabalaşır ve kaba taneli bir görünüm alır. Görünüm ilerleyerek hipoeoik kitleye benzer yapılar ortaya çıkar (10).

Karaciğer sirozunda US bulguları olarak ; karaciğer boyutunun küçülmesi, parankimal eko örneğinde kabalaşma, rejeneratif ve displastik nodüller ve PHT'ye ait bulgular (asit, splenomegali, varisler vs.) görülebilir. Displastik nodüller veya adenomatöz hiperplastik nodüller rejenerasyon nodüllerinden daha büyüktür (çap > 10 mm) ve premalign kabul edilirler (11).

2.1.7. Sirozun Evresi ve Prognozunun Belirlenmesi

Modifiye Child-Pugh-Turcotte sınıflaması (Child skoru) ve son evre karaciğer hastalığı modeli skorlama sistemi (MELD skoru) ileri evre karaciğer hastalığı olan hastalarda prognozu değerlendirmekte hepatik sentez disfonksiyonu parametrelerini kullanırlar.

Child-Turcotte-Pugh Skoru

1964 yılında Child ve Turcotte tarafından sirotik hastalarda porto-kaval şant cerrahisi ile ilgili operatif mortalitenin cerrahi riskini değerlendirmek için tanımlanmıştır. (1) 30 yıldan beri formüle edilen Child-Pugh (CTP) skoru hala sirozlu olgularda prognozu değerlendirmek için temel taşı olarak göz önünde bulundurulur. Şimdiye kadar hem klinik hem de araştırmalarda en sık kullanılan skordur (12).

CTP skorunun hesaplanmasında asit, ensefalopati, total bilirubin düzeyi, albumin düzeyi ve PTZ uzama süresi hesaplanarak buna karşılık gelen puan dereceleri toplanır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Child-Turcotte-Pugh Skorlama Sistemi

Puan	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Ensefalopati	Yok	Orta(grade1-2)	İleri(grade3-4)
Bilirubin (mg/dl)	1-2mg	2-3mg	>3mg
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PTZ uzaması (saniye)	1-4 sn	4-6 sn	>6sn

Skorlama sonunda 5-6 puanda olanlar Child-Pugh A, 7-9 puanda olanlar Child-Pugh B ve 10-15 puanda olanlar Child-Pugh C (Şiddetli karaciğer hastalığı) olarak dikkate alınır. CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilme olasılıkları %50 kadardır (13).

Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli Skoru (Model for End-stage Liver Disease-MELD)

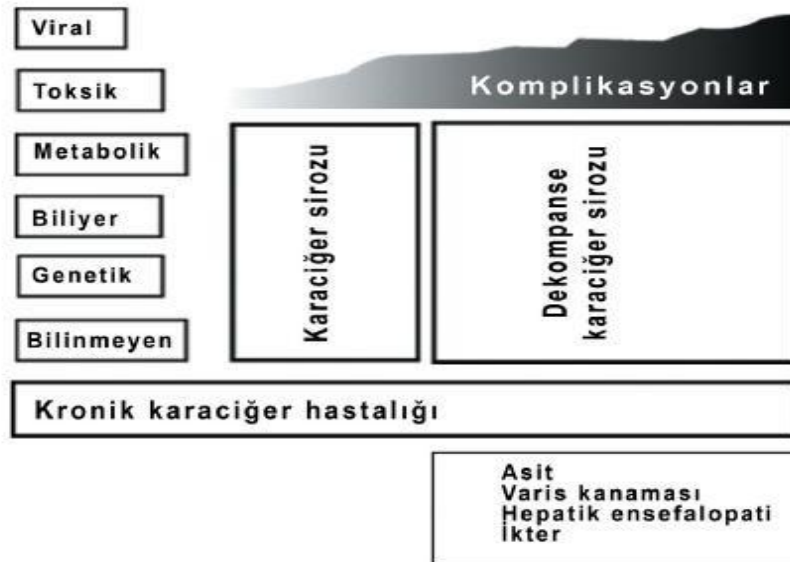
İlk olarak Kamath ve arkadaşları (14) tarafından tanımlanmıştır. Sirozlu hastalardaki kısa dönem prognozu saptamak için uygulanan bu yöntem INR, total bilirubin ve kreatinin (Cr) düzeyleri kullanılarak elde edilir (Tablo 2.4) (15,16).

Tablo 2.4. MELD Skorlama Sistemi

$$\text{MELD skoru: } (0.957 \times \log_e(\text{creatinine})) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log_e(\text{INR}) + 0.643 \times 10$$

2.1.8. Komplikasyonlar

Hastalık sürecinde, dekompanzasyonlar artan, çoğu hayatı tehdit eden, hemen müdahale edilmezse ölüme sonuçlanabilecek komplikasyonlar görülmektedir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Karaciğer Sirozu Progresyonu

Karaciğer sirozunda görülen başlıca komplikasyonlar :

1. Portal hipertansiyona bağlı varis ve diğer GİS kanamaları
2. Asit ve spontan bakteriyel peritonit
3. Hepatorenal sendrom
4. Hepatik ensefalopati
5. Hepatopulmoner sendrom
6. Hepatosellüler karsinom
7. Karaciğer yetmezliği
8. Splenomegali ve hipersplenizm
9. Hematolojik bozukluklar
10. Endokrin bozuklukları (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm)
11. Enfeksiyonlar
12. Gastrointestinal komplikasyonlar

Asit ve Asit ile İlişkili Klinik Sorunlar

Asit (Ascites) sözcüğü eski Yunanca'da kese, torba, su dolu kap anlamına gelen "Askos" kelimesinden türemiştir. Periton boşluğundaki sıvı birikimini tanımlamak için kullanılır. Asit veya kilo alma, karında gaz gibi farklı nedenlere bağlanabilir. Büyük miktarlardaki asit ise, hasta tarafından karında gerginlik veya dolgunluk hissi şeklinde ifade edilir. Asit nedeni olan hastalıklar Tablo 2.5'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. Asit Nedeni Olan Hastalıklar

Sistemik Hastalıklar	Periton Hastalıkları
<p>I-Portal hipertansiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karaciğer sirozu • Budd-Chiari sendromu • Venookluziv hastalık <p>II-Hepatik Konjseyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjestif kalp yetersizliği • Konstiktif perikardit <p>III-Hipoalbumemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefrotik sendrom • Protein kaybına enteropatiler <p>IV-Diğer nedenler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Over hastalıkları • Meigs Sendromu • Struma Ovarii • Pankreatik asit • Şilöz asit • Diyalize bağlı asit • Miksödem 	<p>I-Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriyel peritonit • Tüberküloz peritonit • Fungal hastalıklar • Candidiasis • Histoplazmozis • Cryptococ • Paraziter hastalıklar • Amebiasis • Schistosomiazis <p>II- Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mezotelyal hiperplazi • Maling mezotelyoma • Pseudomiksoma peritonei • Sekonder tümörler <p>III-Granülamatöz peritonit</p> <p>IV-Sklerozan peritonit</p> <p>V- Diğer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaskülit • FMF • Whipple hastalığı • Endometriosis • Melanosiz Leimyomatosozis

Asit, fizik muayene bulguları miktarıyla ilişkilidir. 2003 yılında düzenlenmiş olan bir uluslararası uzlaş toplantısında asitin miktarı ile ilgili olarak aşağıdaki tanımlamalar yapılmıştır :

Grade 1: Fizik muayenede belirlenmeyen ve ancak ultrasonografi ile saptanabilen miktarda asit.

Grade 2: Karında simetrik şişkinlik olarak fark edilebilen miktarda asit.

Grade 3: Karında çok belirgin şişlik ve gerginlik oluşturan asit.

Tedavi

Sirotik asitin tedavisi diğer nedenlerle oluşan sıvı retansiyonlarından daha zordur ve altta yatan karaciğer hastalığının devam etmesi nedeniyle asit oluşumuna yol açan kısır döngünün tamamen ortadan kaldırılması çoğu zaman olanaksızdır. Asit tedavisinde asıl amaç tamamen giderilmesi veya en azından Grade 1 düzeyine indirilmiş olmasıdır. Tedavide tuzsuz diyet, yatak istirahati, diüretikler ve gerekli durumlarda boşaltıcı parasentez uygulanır.

Refrakter (Dirençli) Asit

Maksimal dozdaki diüretik tedaviye yanıt vermeyen veya tedavi edilmiş olsa bile 4 haftadan kısa sürede yeniden oluşan asit dirençli asit olarak tanımlanır. Dirençli asitin tanı kriterleri 1996 yılında yapılan bir uluslar arası çalışma grubunca belirlenlenmiş, 2003 yılında bu tanıma bazı yeni kriterler eklenmiştir.

- 1- Tedavi dozu ve süresi: Hasta en az bir hafta süreyle tuzsuz diyet ve en yüksek dozda {160mg furosemid + 400 mg spironolakton} diüretik tedavi alıyor olmalıdır.
- 2- Tedaviye yanıtın olmayışı: Dört gün içerisinde 0,8 kg' dan daha az kilo kaybı veya idrarla atılan sodyum alınandan az olması.
- 3- Asitin kısa sürede nüksü: Başlangıçta tedaviye yanıt alınmış olsa bile 4 haftadan kısa bir sürede yeniden Grade 2-3 düzeyinde asit oluşması (17).

Spontan Bakteriyel Peritonit

Spontan asit enfeksiyonları; spontan bakteriyel peritonit (SBP), kültür negatif nötrositik asit (KKNA) ve monomikrobiyal non-nötrositik bakterasit (MNB) olarak adlandırılan üç farklı klinik şekilde tanımlanmıştır. Bu tabloların tanımlanmasında kültür sonuçları (bakteri üreyip üremediği) ve asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının (PMNL) $\geq 250/ \text{mm}^3$ olması dikkate alınmaktadır. (Tablo 2.6)

Tablo 2.6. Spontan Asit Enfeksiyonunda Tanı

	SBP	KNNA	MNB
Kültür	+	-	+
PMNL$\geq 250/ \text{mm}^3$	+	+	-

Etken mikroorganizma çok defa Gr (-) enterik floraya aittir. Ancak Gr (+) ler, anaeroblar veya mikst bakteriyel infeksiyonlar da görülebilir.

Spontan asit infeksiyonu için predispozan faktörler:

- Karaciğer hastalığının ağırlığı
- Asit sıvısında opsonik aktivitenin düşük olması (< 1 g/dL)
- Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları
- İdrar sondaları ve üriner infeksiyonların varlığı

Klinik bulgu olarak ateş, karın ağrısı ve hassasiyet, genel durumunda bozulma, başka nedenlerle izah edilemeyen bozulma gibi belirtiler görülebilir. Olguların 1/3'ünde hiçbir semptom görülmez.

Laboratuvar incelemelerde, kültürde bakteri üretilmesi, asit sıvısında mm³ de 250'den fazla PMNL bulunması gerekir. Şüpheli olgularda PMNL sayısı tekrarlanmalıdır.

Tedavi

Kültür sonuçlarının alınması zaman alıcı olduğundan tedaviye ampirik olarak başlamak kaçınılmazdır. Etken daha çok Gr (-) bakteriler olduğundan, bunlara etkili olacağı düşünülen, tek veya kombine bir antibiyotik tedavisi seçilmelidir (18,19).

Dilüsyonel Hiponatremi

Serum sodyum düzeyinin 130 mEq/l'den az olması olarak tanımlanır. Hastanede yatmakta olan sirozların % 25'inde karşılaşılan bir durumdur. Sirozun ilerleyen safhalarında, intrahepatik vasküler direncin artması ve buna bağlı portal hipertansiyonda artış meydana gelir. Portal hipertansiyonda artış ise splenik yatakta göllenmeye ve sistemik arteriyel dolulukta azalmaya sebep olur. Arteriyel doluluğu normale döndürmek için sempatik sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu ve ilerleyen dönemde arjinin-vazopresinin non-osmotik hipersekresyonuna sebep olur. Bu mekanizmaların aktif hale gelmesi ile vücutta su ve tuz tutulur ancak su tutulumu daha yoğun olduğu için dilüsyonel hiponatremi gelişir.

Tedavi öncelikle sıvı kısıtlamasıdır, buna yanıt alınmayan olgularda selektif vazopressin-2 reseptör antagonistlerinin yararlı olduğuna ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (20-22).

Hepatik Hidrotoraks

Asit sıvısının diyafragmadaki küçük çaplı aralıklardan plevral boşluğa geçmesiyle oluşur. Toraks içi negatif basınç, sıvının periton boşluğundan plevral mesafeye göçünü kolaylaştırır. Tedavi başlangıçta tuz kısıtlaması + diüretikler şeklindedir. Yanıt alınmayan olgularda torasentez ile sıvının boşaltılması veya TIPS gibi prosedürler denenebilir. Bu hastalar, genel durum itibarı ile karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir (23).

Hepatorenal Sendrom

Hepatorenal sendrom (HRS), ağır bir karaciğer hastalığı zemininde gelişen oligüri/anüri ile seyreden fonksiyonel bir akut renal yetersizlik tablosudur. Hepatorenal sendromun iki farklı tipi tanımlanmıştır.

Tip I: Hızla gelişen bir renal fonksiyon bozukluğu olup, başlangıçtaki kreatinin değerinin iki kat artarak 2,5 mg/dl üzerine çıkması veya başlangıçtaki kreatinin klirensinin iki hafta içerisinde % 50 veya daha fazla azalarak 20 ml/dakika' nın altına inmiş olmasıdır (24).

Tip II: Serum kreatinin değerinin $> 1,5$ mg/dl olması ve Tip 1 HRS kriterleri bulunmamasıdır.

Hepatorenal Sendrom tansında majör kriterler ve yardımcı kriterler tanımlanmıştır (Tablo 2.7). Tanı için bütün majör kriterlerin bulunması gereklidir, yardımcı kriterler tanıyı destekleyici niteliktedir.

Tablo 2.7. Hepatorenal Sendromda Tanı

Major Kriterler:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Serum kreatinin >1,5 mg/dl veya 24 saatlik kreatinin klirensi <40 ml/dk 2. Şok, aktif bakteriyel infeksiyon veya nefrotoksik ilaç kullanımının bulunmaması 3. Diüretiklerin kesilmesi ve plazma volümü artışına (1,5 lt sıvı) rağmen düzelme olmayışı (1.maddedeki kriterlerin kaybolması) 4. Proteinüri < 500 mg olması ve ultrasonografide obstruktif veya prankimal böbrek hastalığı bulgusunun görülmemesi
Yardımcı Kriterler:
<ol style="list-style-type: none"> 1. İdrar volümü < 500 ml/gün 2. İdrar sodyumu < 10 mEq/l 3. İdrar osmolalitesi > plazma osmolalitesi 4. Büyük büyütme sahasında eritrosit sayısı < 50 5. Serum sodyum düzeyi < 130 mEq/l

Tedavi

Hepatorenal sendromun tedavisinde vazodilatörler, prostoglandinler, endojen vazokonstriktör antagonistleri (saralazin, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, tromboksan A2 inhibitörleri, fentolamin), vazokonstriktörler (norepinefrin, metaraminol, vazopressin, ornipressin), plazma volüm genişleticiler (albumin infüzyonu), hemodiyaliz gibi yöntemler denenmiştir (7).

Özafagus Varis Kanamaları

Portal hipertansiyonda yüksek basınç altındaki portal ven kanını vena kava sistemine aktaracak kollateral damarlar gelişir. Bu kollateraller belirli anatomik bölgelerde meydana gelir. Özafagus varisleri özafagusun distalinde gastrik venler ile azigos ven arasında oluşan kollaterallerdir. Varisler özafagusta oluşabileceği gibi mide içerisinde de gelişebilir.

Gastrik varisler:

A- Gastroözefagial Varisler (GOV);

- GOV 1: Küçük kurvaturda
- GOV 2: Büyük kurvaturda

B- İzole Gastrik Varisler (IGV)

- IGV 1: Fundus varisleri,
- IGV 2: Fundus dışındaki gastrik varisler şeklinde de olabilir.

Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde oluşan varisler ektopik varisler olarak adlandırılır.

Portal hipertansiyona bağlı kanamalar, hematemez, melana veya daha nadiren hematokezya şeklinde görülebilir. Portal hipertansiyonlu hastalarda üst gastrointestinal kanamaların %30' u peptik ülser, eroziv gastrit, Mallory Weis sendromu ve portal hipertansif gastropati gibi varis dışı nedenlerle oluşur. Kanamaların tanısı ancak acil endoskopik inceleme ile yapılabilir.

Özafagus varis kanamalarında kanama riski ve kötü prognoz ile ilişkili risk faktörleri;

- 1- HVPG (Hepatik venöz basınç gradienti) > 20 mmHg olması
- 2- Karaciğer fonksiyonlarının kötü olması
- 3- Acil endoskopik muayenede varis kanamasının devam ettiğinin görülmesidir (7).

Genel Tedbirler ve Tedavi

Aşırı ve hızlı volüm yüklenmesinden kaçınılmalıdır, hematokritin % 30 civarında tutulması yeterli görülebilir. Kanama sonrası karaciğer fonksiyonlarında bozulma, hepatik ensefalopati ve SBP görülme riski artmaktadır, bu nedenle hasta dikkatle izlenmeli, profilaktik olarak norfloksasin başlanılmalı ve bu tedavi 7 gün sürdürülmelidir. Farmakolojik Tedavi (Vazoaktif ilaçlar) olarak terlipressin, somatostatin, octreotide kullanılabilir (25,26).

Hepatik Ensefalopati

Hepatik ensefalopati (HE), akut veya kronik karaciğer yetersizliği zemininde ortaya çıkan ve nöropsişik bulgularla seyreden bir sendromdur. Hepatik ensefalopati sendromu altta yatan karaciğer hastalığının özellikleri ve ağırlığına göre farklı klinik tablolarla karşımıza çıkar. Fulminan hepatit zemininde gelişen akut hepatik ensefalopati, daha çok manik eksitasyonlar ve ağır formlarda serebral ödem bulgularıyla seyrederken kronik karaciğer hastalıklarındaki ensefalopati subklinik ensefalopati, kronik tekrarlayıcı tip gibi değişik formlarda görülebilir. Kronik karaciğer

yetersizliklerinde oluşan ensefalopatilerde serebral ödem görülmez. Hangi formda olursa olsun klinik tablo, altta yatan karaciğer hastalığının bulguları ve ensefalopatiye bağlı bulgular bir arada bulunur. Hastaların birçoğunda asit, ödem, kollateral dolaşım, spider anjioma ve ikter gibi karaciğer yetersizliğini yansıtan bulgular mevcuttur.

Fötör Hepaticus: Hastanın nefes veya idrarında hissedilebilir. Metil mercaptane ve dimetil-disülfit' den kaynaklanan, küflenmiş meyva kokusuna benzetilen bir kokudur.

Flapping Tremor: Dorsofleksiyona getirilen el bileğinin hızla aşağı düşerek yeniden yukarı doğru gelmesi şeklindeki tekrarlayıcı harekettir.

Hepatik Ensefalopatinin Derecelendirilmesi

Hepatik ensefalopati derecelendirmesinde West-Haven kriterleri kullanılır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. Hepatik Ensefalopati Derecelendirmesi İçin West-Haven Kriterleri

Grade I (Kişilik değişiklikleri)	Dikkat ve konsantrasyon yeteneğinde azalma Uyku düzeninde bozulma Mental testlerde yavaşlama
Grade II (Uyku eğiliminde artış)	İlgisizlik Konfüzyon Zaman ve mekân oryantasyonunda bozulma (aralıklı)
Grade III (Ajitasyon)	Saldırgan davranışlar Konfüzyon Zaman mekân oryantasyonundaki bozukluk daha ağır ve sürekli Uyku hali artmıştır Basit sözlü sorulara yanıt verebilir
Grade IV (Ağır uyku hali)	Başlangıçtaki ağrılı uyarılara cevaplıyken Giderek cevapsızlık hali gelişir. Akut formlarda serebral ödem bulguları mevcut olabilir.

Tedavi

Ensefalopatiyi presipite eden faktörlerin ortadan kaldırılması, azotlu maddelerin emiliminin azaltılması ve spesifik tedavi yöntemleri (L-ornithine L-aspartate, dallanmış zincirli aminoasitler, flumazenil) kullanılabilir (27).

Sirozlu Hastada Hepatosellüler Karsinom (HCC)

Dünya çapında en sık görülen kanserlerden biridir ve tüm kanser ölümlerinde 3. sırada yer alır. Kronik karaciğer hastalığı, siroz, özellikle de hepatit-B ve hepatit-C ile yakın-dan ilişkilidir, bu yüzden risk altındaki hastalara 3-6 aylık aralarla US ve tümör belirteç lerinden AFP ile rutin tarama yapılmalıdır. Hepatit enfeksiyonlarının tedavisi ve yakın takip ile görülme sıklığı azaltılabilir ve erken teşhis edilebilir. Kronik hepatit tanısıyla takip edilen hastalarda akut dekompanzasyon bulguları gelişmesi durumunda da HCC'den şüphe- lenilmelidir.

Tarama amaçlı yapılan US'de 1cm çaptan daha büyük yer kaplayan oluşum saptanan hastalarda, ayırıcı tanı için MR ve ya obez hastalarda dört fazlı CT tetikleri uygulanır. İncelemede arteryel damarlanma artışı ile venöz ve ya geç fazda washout saptanması HCC tanısını koydurur. Tanı koydurucu görünüm yoksa, biyopsi yapılması gerekir (28).

2.2. Calprotectin

Calprotectin, artmış granülosit yapımı ve yıkımını gösterecek bir plazma belirteci aranırken, granülositlerin sitoplazmasında var olan antimikrobik bir protein olarak keşfedilmiştir. (29) Calprotectinin inflamasyon durumlarında yükselen bir belirteç olduğunun tespiti sonrası, inflamatuvar hücrelerin ve endotelial hücrelerin aktivasyonunda rol oynadığı gözlenmiştir (30-33).

2.2.1. Calprotectinin Yapısı

Calprotectin 36,5 Kd ağırlığında, hafif (MRP8) ve ağır (MRP14) iki zincirden oluşan, heterodimer yapısında, kalsiyum bağlayıcı protein S100 ailesinin bir üyesidir (33-36). Kalsiyum bağlanmasıyla moleküler aktivasyon olur ve şekil değişikliği tetiklenir; Calprotectin ve diğer S100 ailesindeki proteinlerin genleri 1. kromozomdadır (q12-q21) (37). MRP8/14 heterodimerik kompleks tetramerize olur ve heterotetramer haline dönüşür (38). Bu kalsiyum bağlanmış durum diğer proteinlerin bağlanmasına olanak verir. Calprotectin ayrıca çinko bağlayıcı alanlar da içerir. Bu çinko bağlayıcı kapasite, diğer S100 ailesi üyelerinden daha yüksektir ve kalsiyum bağlanmasından etkilenmez. MRP8 ve MRP14'ün her ikisi de histidin temelli çinko bağlayıcı sıralar (His-X-X-X-His motif) içerir. Bunlar, calprotectinin antibakteriyel aktivitesinde rol oynar (39). Calprotectinin özellikleri Tablo 2.9'da (40) özetlenmiştir.

Tablo 2.9. Calprotectin Özellikleri (39)

İsimlendirme	Calprotectin, MRP8/14 protein, Calgranulin, L1 protein, 27E10 antijen
Moleküler ağırlığı	36kDa
Yapısı	2 kalsiyum bağlayıcı protein içeren MRP8 ve MRP14 heterodimer yapı (S100A8, S100A9)
Yapısal İlişki	S100 protein ailesi
Dağılım	Nötrofil, monosit, akut faz makrofajları, endotel ve epitel hücrelerinde
Fonksiyonları	Myeloid hücrelerin endotel ve ekstrasellüler matrikse adhezyonu ve efektör hücrelerin aktivasyonu (CD11b aktivasyonu gibi) ve inflamatuvar olaylarda önemli bir rolü var. Çinko bağlayıcı etkisiyle direkt antibakteriyel etkisi mevcut.

2.2.2. Calprotectin Dağılımı

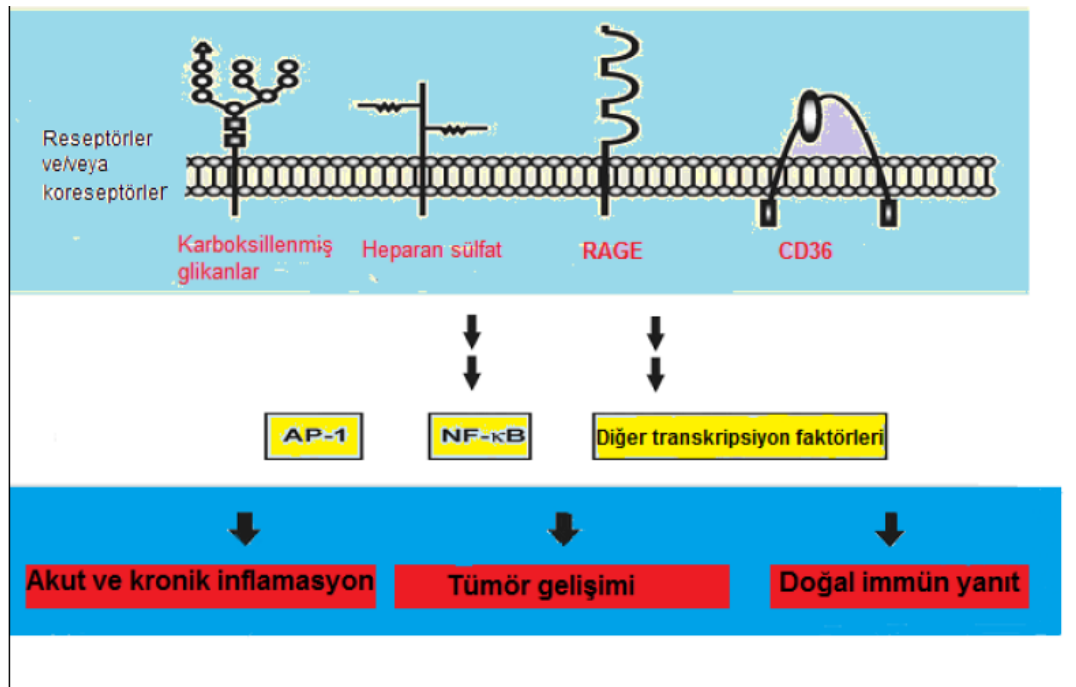
Calprotectin esas olarak nötrofillerde ve mononükleer fagositlerin alt gruplarında bulunur. Nötrofillerde calprotectinin miktarı fazladır ve total proteinlerin %5' ini, sitoplazmik proteinlerin yaklaşık yarısını oluşturur (41,42). Calprotectin stimüle edilmiş nötrofil ve monositlerden ekstrasellüler olarak salgılanır, hücre bozulması ve/veya ölümü sonucu açığa çıkar (43). Hücre ölümünden sonra calprotectin, mikrobisidal nükleohistonlarla birlikte abse veya inflamasyon sıvısına salınır. İmmunohistokimyasal çalışmalar calprotectinin sadece nötrofiller ve aktive doku makrofajlarında değil, nonkeratinize squamoz epitel ve bazen böbrek tübüllerinde de bulunduğunu göstermiştir. Bazı mukoza epitel hücreleri de calprotectin açığa çıkarır. (44) Calprotectinin çözünür formu plazmada, idrarda, vücut salgılarında, intestinal sıvı ve feçesde bulunur (45,46). Candidiyazisli hastaların tükürüğünde yüksek calprotectin seviyelerinin olduğu ve ciddi candida enfeksiyonu ile calprotectin seviyeleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (47).

2.2.3. Calprotectin Fizyolojik Rolü

Calprotectinin hücrel adhezyondaki rolü; monositlerin ekstrasellüler matriks proteinlerinden fibronektin ve kollajene bağlanmasını inhibe etmesi olarak saptanmıştır. Diğer bir yandan bu ekstrasellüler matriks proteinleri, calprotectinle beraber inflamatuvar sitokinler olan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 ve süperoksid anyon salınımını da uyarır (48). Calprotectin salınımı ve yüksek TNF- α düzeyleri arasındaki ilişki bronkoalveolar lavajla elde edilen insan alveolar makrofajlarında gösterilmiştir (49).

İnvitro çalışmalar, endotelial heparansülfat proteoglikanlarının, calprotectinin MRP14 alt ünitesi ile etkileşerek, endotelial hücelere bağı lökositlerin ekstrasvazyonunda calprotectinin önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (50). Calprotectin için kabul edilen diğeri iki reseptör CD36 molekülü ve RAGE (receptor for advanced glycation end products-ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) dir. Reseptörlerle etkileşim sonucu aktive olan transkripsiyon faktörleri etkisiyle, akut ve ya kronik inflamasyon, tümoral oluşumlar ve doğal bağışıklık üzerine etkileri ortaya çıkar (51,52) (Şekil 2.2). Calprotectinin mikrovasküler endotel hücelere bağlanması araşidonik asit tarafından indükleniyor olabilir (53). Calprotectinin sinyal yolları tam olarak aydınlanmamıştır ama MAP kinaz kaskadı aktivasyonunu içermektedir (54).

Calprotectin



Şekil 2.2. Calprotectinin Etkileri

Monosit calprotectinin aktive endotelle etkileşmesi, calprotectinin serbestleşmesine neden olur (55). Bu da bize akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda, vücut sıvılarında yüksek düzeyde calprotectin bulunmasını açıklayabilir. Serbestleşen calprotectin, inflamasyonda monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelyal migrasyon mekanizmasında yer alarak etki gösterir (56).

Calprotectinin antimikrobial aktivitesi ve apoptozisi indükleyici etkisi vardır. Bu etki ortamdaki çinko ile ters döndürülebilir. Çinkonun salınımıyla calprotectin, matriks metalloproteinazlarını ve embriyonik gelişimde, anjiogeneze, yara iyileşmesinde, inflamasyonda, kanser ve doku yıkımında önemli olan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Calprotectin ayrıca çinko için yarışarak mikrobial artışı da inhibe eder. Konak savunmasında önemli bir antimikrobial mekanizma olan calprotectinin histidinden zengin bölümüyle çinko şelasyonu sağlanır (39,57).

Calprotectinin 50—250 pg/mL' lik konsantrasyonları, *E.coli*, *stafilokok aureus*, *stafilokok epidermidis* inhibisyonu sağlarken, daha düşük konsantrasyonları (4—32 pg/ml) *candida albicans* inhibe edebilmektedir.. Calprotectin eksprese eden hücreler *listeria monositogenes* ve *salmonella enterika* serovar tifimiryum invazyonuna direnç gösterebilir (58). Muhtemelen calprotectin defans mekanizmasında nötrofil ve konak hücre sitoplazmasını invaze eden mikroplara karşı, calprotectin salgılayan hücreleri koruyarak yer almaktadır (59).

2.2.4. Calprotectin Sentezinin Kontrolü

Calprotectin'in salınımının kontrolünde proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra genetik faktörler de önemli olabilir (59). 1997' de Sampson ve arkadaşları çinko yüksekliği olmasına rağmen, paradoksik olarak çinko eksikliği semptomları olan bir hastanın plazma calprotectin düzeyini çok yüksek bulmuşlardır. Bu hastada çinko eksikliğinin nedeninin, muhtemelen calprotectinin kontrolsüz çinko bağlaması olabileceğini düşünmüşlerdir (60). Hipercalprotectinemi çinko eksikliği ve yaygın inflamatuvar hastalık yapar. Son dönemde calprotectin disregülasyonu olan ve tekrarlayan enfeksiyon, hepatosplenomegali, anemi ve sistemik inflamasyon geliştiren yeni hastalar raporlanmıştır. Bunlar yeni bir hastalık başlığı veya sendrom oluşturmuştur (61).

2.2.5 İnflamasyon Olan Dokularda Hücrelerden Salınımı

Respiratuar Sistem: Calprotectin pozitif makrofaj yüzdesi, bronkoalveolar nötrofil oranıyla koreledir (62). Deneysel yöntemle *E.coli* ile enfekte edilen amniotik kavitede, *E.colin*in translokasyonundan sonraki birkaç saatte fetal domuz akciğerlerinde calprotectin salınımında hızlı bir artış olduğu gözlemlenmiştir (63). Sadece solunum yolu enfeksiyonlarında değil, akciğer transplantasyonu akut rejeksiyon reaksiyonlarında da calprotectin pozitif olan makrofajların sayısı artar (64).

Böbrek: Calprotectin pozitif makrofajlar, transplante böbrek için, erken akut rejeksiyon belirteci olarak kullanılabilir. (65,66) Calprotectin pozitif makrofajlar benzer bir şekilde anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif renal vaskülitlerde de önemli bir rol oynar. (67) Calprotectin böbrekte mononükleer fagositlere ilaveten tubuler epitel hücrelerinde ve toplayıcı kanallarda da bulunur (44,68,69).

Cilt: Calprotectin, infiltre edici inflamatuvar hücrelerden salınır ve cilt karsinogenezisinde de yer alır (54). Calprotectin, tüm dermatozlarda bulunabilir. (70) İlaça bağlı epidermal nekrozu takiben, calprotectin suprabazal katmanlarda ve büllöz cildin epidermisi üzerinde bulunabilir (71). Calprotectin pozitif makrofajlar, ürtikerle, kontakt dermatitle ve melanomanın lokal progresyonuyla ilişkili bulunmuştur (72-74).

Oral kavite: Calprotectin yapısal olarak gingival keratinositlerden de salınır. Periodontitiste yüksek seviyeler bulunur. Calprotectin, *pophyromonas gingivalis* ile enfeksiyona rezistans sağlar (68).

Eklemler: Calprotectin özellikle sabit doku makrofajları için değil, dokuyu infiltre eden makrofajlar için önemli bir belirteçtir. Bu nedenle Romatoid Artritde de yeri vardır (75).

2.2.6. Klinik Durumlarda İnflamatuvar Belirteç Olarak Calprotectin

Serum calprotectin düzeylerinin artışı farklı immün ve immünopatolojik reaksiyonlarda; özellikle akut inflamasyon veya T-helper 1 (Th-1) aracılı cevaplarda ortaya çıkar. Bazı açılardan sensitivitesi ile ilgili olarak calprotectin, c-reaktif protein (CRP) gibi geleneksel inflamatuvar belirteçleri geride bırakmış görünmektedir (59).

Organ Transplantasyonu: Böbrek veya kalp allogreft alıcılarında bakteriyel enfeksiyona yanıt olarak ve ayrıca akut rejeksiyon reaksiyonlarında calprotectinin serum düzeylerinin hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. Calprotectin organ

transplantasyonlarındaki komplikasyonlarda diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte çok sensitif bir belirleyici olabilir (76). Bakteriyel sistemik enfeksiyonlar için çok spesifiktir (77). Calprotectinin böbrek allograft transplantasyonunda kullanılabilirliği diğer araştırmacılar tarafından da onaylanmıştır (78).

Pulmoner Hastalıklar: Calprotectin insan akciğerlerindeki inflamatuvar reaksiyonların çok erken fazında değerli bir belirteçtir (79). Hayatı tehdit eden sepsis, menenjit, pnomoni gibi durumlarda seviyesi normal değerlerinin 40-130 katına çıkar. (30) Sağlıklı kontrol grubu ve pulmoner sarkoidozu olanlarla karşılaştırılınca aktif tüberküloz olan hastalar, önemli derecede artmış plazma calprotectin seviyelerine sahiptir. Mikobakteryum tüberkülozunda, calprotectin hastalık ağırlaştıkça ve kronikleştikçe artar (80).

Romatolojik Hastalıklar: Romatoid inflamasyon aktive proinflamatuvar Th1 hücreleri tarafından yönlendirilmektedir (81). Plazma calprotectin konsantrasyonlarının hastalığın aktivasyonunu ve eklem inflamasyonunu göstermede uygun bir belirteç olduğu gösterilmiştir (82). Juvenil romatoid artrit (JRA) calprotectinin patolojik aktiviteyi göstermede geleneksel belirteçlere göre daha üstün olduğu görülmüştür (55). Sistemik lupus eritematosus (SLE) hastalarında da serum calprotectin seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (83).

Erişkin başlangıçlı Still hastalarında serum calprotectin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca aktif hastalık döneminde yapılan ölçümler, inaktif hastalık dönemine kıyasla belirgin yüksek bulunmuştur (84).

Diğer Patolojiler: Akut pankreatit vakalarında (85) ve akut myokard enfarktüsli hastalarda erken dönemde (86) yüksek düzeylerde saptanmıştır.

2.2.7. Barsak Enflamasyonu ve Dışkıda Calprotectin

Abdominal şikayetleri olan hastalardan sadece çok az bir kısmı organik kökenli bir hastalığa sahiptirler. A m a b u ayrımı basit noninvaziv klinik bir testle yapmak zordur. Bu hastalara başka tanı prosedürleri de uygulanması gerekebilir fakat bunlar hem pahalı hem de belirli bir risk içeren invaziv girişimlerdir. Bir çok kişi inflamatuvar bağırsak hastalıkları için noninvaziv bir fekal belirteç tespit etmeye çalışmıştır. Nötrofil elastaz, lökosit esteraz, interlökin 113, interlökin 1 reseptör antagonist, TNF- α , trombosit aktifleyici faktör (PAF) ve eozinofilik katyonik protein gibi belirteçler inflamatuvar bağırsak hastalıklarında gaytada tespit

edilmektedir. Aktive hastalıkta konsantrasyonları inaktif hastalığa nazaran yüksektir. Bununla beraber bu belirteçlerin gaytada unstabil olmaları rutin pratik kullanımlarını engellemektedir (87). Fekal calprotectin ise gaytadaki proteolitik bozulmaya dirençli ve kalsiyum bulunan ortamlarda da stabil kalabilen bir proteindir. Gayta örneklerinde, oda sıcaklığında yaklaşık 7 gün stabil olarak kalabilir (45).

Kullanışlı ticari ELISA kiten geliştirilerek çok az miktarda gayta ile fekal calprotectin seviyelerinin bakılabilmesi sağlanmıştır (88). Orjinal ölçümlerde fekal calprotectin konsantrasyonları litre başına gram olarak ölçülürken, daha yeni yöntemlerde gram başına mikrogram olarak ölçülmüştür (89).

Calprotectin gayta örneklerinde uzun süre (oda sıcaklığında 1 hafta) stabil kalabilir. Bu nedenle bu test laboratuara nonsteril kaplarda gönderilmiş olan 1—2 gramlık gayta örneklerinde yapılabilir (45). Gelişmiş ELISA kitlerinde poliklonal antikor kullanımı ile calprotectinin 6 epitopu ayırt edilebilmesiyle yanlış düşük değerler azaltılabilir. Daha önemlisi bu sayede sensitivitesi artar ve normal ve inflame mukozadaki değerler daha net olarak ayrılabilir (89).

Fekal calprotectin konsantrasyonunun, İBH olan yetişkin ve çocuklarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (89-91). Bununla beraber irritabl bağırsak sendromu (İBS) olan hastalarda ise fekal calprotectin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuyla benzer olarak bulunmuştur (89,90). İBH olanlarda fekal calprotectin seviyelerinin artması inflame mukozada bağırsak lümenine nötrofil migrasyonunun artmasına bağlanmıştır. Fekal calprotectin konsantrasyonunun intestinal inflamasyon yaratan başka durumlarda da bakteriyel gastroenterit gibi artması bu hipotezi desteklemektedir (91).

Fekal calprotectin konsantrasyonları intestinal permeabilite düzeyiyle korelasyon gösterir. Bu teori indium 111 işaretli nötrofillerin atılımı ve fekal calprotectin konsantrasyonu arasında korelasyon bulunmasıyla desteklenmiştir (92). İBH olanların fekal calprotectin konsantrasyonları, hastalık aktivasyonunun endoskopik ve histolojik durumuyla korelasyon göstermektedir (89,92-94). Böylece inflamatuvar bağırsak hastalığının aktivasyonunun takibinde, tedaviye yanıtı gözlemlenmede ve relapsları belirlemede kullanılabilir bir belirteç olarak görülmektedir.

Erişkinlerde gastrik kanser, kolorektal kanser, kolon polipleri ve İBH'larda artmış fekal calprotectin seviyeleri saptanmıştır (95). Kristinson ve arkadaşları kolorektal

kanserli hastaların %87'sinde artmış fekal calprotectin seviyeleri bulmuşlardır ancak tümör büyüklüğü, lokalizasyonu, evresi ve ya histopatolojik derecelendirmeyle ilişki saptayamamışlardır (96).

Sağlıklı bireylerde fekal calprotectin seviyelerini belirleyebilmek için birçok önemli çalışma yapılmıştır. Roseth ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fekal calprotectin değerleri sağlıklı yetişkinlerde 2 mg/L olarak bulunmuş ve pozitif sonuç için cut-off değeri olarak 10 mg/L önerilmiştir (45). Daha yeni teknikle yapılan analizlerde ise üst limitin 50 µg/gr olarak değiştirilmesi önerilmiştir (89). Yeni ve eski tekniklerle bakılan fekal calprotectin seviyeleri karşılaştırıldığında aralarında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (97).

2.2.8. Kronik Hepatit ve Siroz Hastalarında, Fekal Calprotectin Kullanımı

Fekal calprotectin konsantrasyonlarının intestinal inflamasyonda arttığının ve intestinal permeabilite düzeyiyle korelasyon gösterdiğini belirlenmesi, patogenezinde bu mekanizmalar olan hastalıklarda klinik aktiviteyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılmasına sebep olmuştur.

Değişik etyolojilere bağlı sirotik hastalarda, calprotectin plazma ve asit düzeylerinin prognostik değer taşıyıp taşımadığını incelemeye yönelik bir çalışmada, alkole bağlı siroz gelişen vakalarda, hem asit sıvısında hem de plazmada calprotectin seviyelerinde belirgin yükseklik saptanmış ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca hastalığın evresi arttıkça calprotectin seviyelerinde anlamlı yükselmeler saptanmıştır. Yine aynı çalışmada malign hastalığa bağlı asit gelişen hastalarda, calprotectin seviyelerinin belirgin şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (98).

Fekal calprotectinin sirozlu hastalardaki yeri ile ilgili 2006 yılında Yağmur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sirozlu hastalarda intestinal bakteriyel translokasyonun, komplikasyonların gelişmesindeki temel mekanizma olmasından yola çıkarak, fekal calprotectin seviyeleri ve sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP, beyaz küre sayımı (WBC), interlökin-6, interlökin-8 ve interlökin-10 çalışılmıştır (99). Sirotik hastalarda, kontrol grubuna göre fekal calprotectin seviyeleri belirgin daha yüksek saptanmıştır. Etiyolojik sebepler içinde, en yüksek calprotectin düzeyleri alkolik hepatitli hastalarda saptanmıştır. Ayrıca Child-Pugh skorlamasına göre belirlenen hastalık evresi arttıkça, fekal calprotectin seviyelerinde artış olduğu belirlenmiştir. Yüksek calprotectin seviyeleri olan hastalarda, sık tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar olduğu ilişkisini ortaya

koymuşlardır. Sistemik inflamasyon belirteçleri ile yapılan karşılaştırmada korelasyon saptanmamıştır yani calprotectin, sistemik inflamasyon belirteçleri yükselmeden önce intestinal inflamasyonu ve bakteriyel translokasyonu gösteren önemli bir belirteçtir.

Bu konuyla ilgili yapılan yakın tarihli bir çalışmada, Gundling ve arkadaşları, sirotik hastalarda, hastalığın evresi ve komplikasyonlarla fekal calprotectin ilişkisini araştırmışlardır. Child-Pugh evrelemesi ile korele fekal calprotectin yüksekliği ve komplikasyonlarla birlikte daha yüksek fekal calprotectin ölçümleri saptamışlardır. Komplikasyonlar içinde en yüksek fekal calprotectin ölçümleri, spontan asit enfeksiyonlu hastalarda görülmüştür. Hepatik ensefalopati hastalarda ise, West-Haven kriterleri ile uyumlu şekilde, ensefalopati evresi arttıkça, fekal calprotectin seviyelerinde yükselme saptanmıştır. Hepatik ensefalopati taramasında ve derecelendirmesinde, spontan asit enfeksiyonu taramada, fekal calprotectin kantitatif ölçümlerinin faydalı olabileceğini, ileri çalışmalar yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışma için ESOGÜ Etik Kurulundan, 14 Mayıs 2013 tarihinde, 06 numaralı karar ile onay alındı. Nisan 2013 – Nisan 2014 tarihleri arasında, ESOGÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'nde takip gören, 18-80 yaş aralığında, kronik karaciğer parankim hastalığı olguları çalışmaya dahil edildi. Benzer yaş aralığı ve cinsiyet dağılımındaki sağlıklı gönüllülerden, 12 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Karaciğer hastalığının derecelendirilmesi için Child-Pugh sınıflaması, hepatik ensefalopati değerlendirmesi için West-Haven kriterleri, spontan bakteriyel peritonit tanısı için asit hücre sayımında PMNL sayısının $250/\text{mm}^3$ olması kriter olarak alındı.

Kronik karaciğer parankim hastalığı olguları :

1. Sirotik Hasta Popülasyonu : Child-Pugh evrelemesine göre, Evre-A için 14 hasta, Evre-B için 12 hasta, Evre-C için 12 hasta (toplam 38 hasta)
2. Hepatik Ensefalopati Popülasyonu : West-Haven kriterlerine göre, 14 adet hasta
3. Spontan Bakteriyel Peritonitli Hasta Popülasyonu : 8 adet hasta

olarak düzenlendi.

3.2. Dışlama Kriterleri

Anormal fekal calprotectin düzeylerine sebep olduğu bilinen, gastroenterit, gastrointestinal sistem malignitesi, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) kullanan, inflamatuvar barsak hastalığı olan ve aktif kanaması olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. (102)

3.3. Çalışma Protokolü ve Testler

Hem hasta hem de kontrol grubundaki olgular, yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Olgu dizaynı ve testler ESOGÜ Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Servisi ve Anadolu Üniversitesi Biyokimya Bölümü'nde gerçekleştirildi. Olguların genel bilgileri, ilaç kullanım öyküleri, hastalık süreleri ve hastalığa sebep olan etyolojik etmenler ayrıntılı kaydedildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan, bir adet, spot gaita örneği alındı ve -40 derecede muhafaza edildi. Fekal calprotectin düzeyleri, PhiCal Calpro® Elisa Kiti ile ölçüldü. Eş zamanlı sistemik enflamasyon markerlarından c-reaktif protein (CRP),

eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), lökosit sayımı (WBC) ile mukayese etmek için serum örnekleri alındı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli veriler ortanca (%25-75) olarak verildi. Kategorik veriler ise % olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro-Wilk's testinden yararlanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırmasında grup sayısı 2 olan durumlar için Mann-Whitney-U testi, grup sayısı 3 ve üzeri olduğu durumlar için Kruskal-Wallis H Testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerin (calprotectin ile ESR, CRP ve WBC arası) birbirleri ile ilişkilerinin düzeyi ve yönünü hesaplamak için Spearman's Korelasyon Katsayısı kullanıldı. Verilerin analizi ve uygulanmasında IBM SPSS Statistics 22.0 paket programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubuna ait genel bilgiler tablo 4.1’de, kontrol grubuna ait genel bilgiler tablo 4.2’de verildi. Hastaların yaş aralığı 19-80 yaş (60.53±11,91) arasındaydı. Hastaların %45’i (n=27) kadın, %55’i (n=33) erkek cinsiyetti. Etiyolojik sebepler; %51.66 (n=31) idiopatik, %25 (n=15) kronik viral hepatit-C, %11,66 (n=7) kronik viral hepatit-B, %5 (n=3) alkolik hepatit, %3.33 (n=2) oto-immün hepatit ve %3.33 (n=2) PBS olarak dağılmıştı. Kontrol grubunda yaş aralığı 46-79 yaş (61.58±11.04) arasındaydı. Kontrol grubunun %50’si kadın (n=6), %50’si erkek (n=6) cinsiyetti. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olup, istatistiki fark yoktu.

Tablo 4.1. Hasta Grubu Genel Özellikleri

Grup	Calprotectin (µg/g)	ESR (mm/saat)	CRP (mg/dl)	WBC (10 ³ /µl)	Yaş
CTP Evre-A	262,5	9	0,34	7500	77
CTP Evre-A	177,5	6	0,34	3000	34
CTP Evre-A	162,5	5	0,34	4600	62
CTP Evre-A	50	4	0,34	3400	64
CTP Evre-A	122,5	8	0,34	5100	54
CTP Evre-A	200	12	0,34	4800	65
CTP Evre-A	52,5	40	1,59	5000	60
CTP Evre-A	20	5	0,34	6600	36
CTP Evre-A	35	32	0,34	2900	57
CTP Evre-A	25	3	0,34	4000	19
CTP Evre-A	147,5	6	0,34	6100	58
CTP Evre-A	300	11	0,56	3400	65
CTP Evre-A	300	23	0,34	3200	58
CTP Evre-A	22,5	4	0,34	10700	44
CTP Evre-B	200	18	0,34	5300	69
CTP Evre-B	175	23	0,34	4700	80
CTP Evre-B	180	51	2,61	5200	62
CTP Evre-B	72,5	6	0,42	4400	52
CTP Evre-B	85	54	2,37	9900	58
CTP Evre-B	22,5	15	2,49	4000	52
CTP Evre-B	875	18	0,5	6000	41
CTP Evre-B	420	18	0,34	9600	44
CTP Evre-B	50	40	0,34	5600	63
CTP Evre-B	85	11	1,9	7100	56
CTP Evre-B	780	48	9,76	11900	69
CTP Evre-B	55	33	0,34	6800	63
CTP Evre-C	32,5	21	0,34	6100	52
CTP Evre-C	22,5	0,47	0,42	3100	67
CTP Evre-C	75	6	0,34	4400	65
CTP Evre-C	1000	47	1,09	6400	75
CTP Evre-C	100	41	2,13	14200	50
CTP Evre-C	320	67	6,01	6000	74
CTP Evre-C	205	53	7,92	3600	65
CTP Evre-C	420	31	4,79	2200	49
CTP Evre-C	47,5	78	6,33	24200	44

Tablo 4.1. "Devam"

Grup	Calprotectin ($\mu\text{g/g}$)	ESR (mm/saat)	CRP (mg/dl)	WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	Yaş
CTP Evre-C	85	24	0,34	7300	68
CTP Evre-C	262,5	36	1,5	3200	59
CTP Evre-C	787,5	48	2,1	4500	46
HEP	275	34	1,87	2400	73
HEP	180	65	0,88	8840	68
HEP	280	29	1,27	7000	74
HEP	122,5	5	2,1	7600	76
HEP	127,5	31	5,16	14400	68
HEP	75	11	1,94	5000	64
HEP	162,5	13	6,74	1600	56
HEP	475	32	0,34	7000	56
HEP	50	11	0,34	8100	58
HEP	490	86	9,2	7200	70
HEP	72,5	24	0,34	7300	68
HEP	100	66	3,13	7340	75
HEP	80	29	24,3	17100	69
HEP	330	41	4,51	6200	59
SBP	575	42	3,69	6100	48
SBP	100	43	3,13	6400	75
SBP	340	50	9,28	4900	74
SBP	295	75	2,67	25700	69
SBP	475	102	16	9700	58
SBP	2100	9	6,86	12200	72
SBP	302,5	92	3,29	6800	64
SBP	387,5	86	1,15	5600	62

Tablo 4.2. Kontrol Grubu Genel Özellikleri

Calprotectin ($\mu\text{g/g}$)	Yaş
22,5	48
2,5	55
10	67
7,5	76
13	79
9,5	74
17,5	66
11	63
8,5	58
14	51
4,5	46
6,5	56

Hasta grubunda calprotectin medyan düzeyi 168.75 μ g/g (73.12-315.62 μ g/g) kontrol grubu calprotectin düzeyi 9.75 μ g/g (6.75-13.75 μ g/g) olarak belirlendi ve gruplar arasında belirgin istatistiksel fark saptandı. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Hasta grubu ve kontrol grubu calprotectin düzeyleri

Calprotectin	Yüzdeler		
	25	Medyan	75
Hasta Grubu	73,1250	168,7500	315,6250
Kontrol	6,7500	9,7500	13,7500

Hasta grubunda, alt gruplar arası calprotectin düzeyleri değerlendirmesinde, istatistiki açıdan anlamlı fark bulundu. ($p=0.039$). Child-Pugh Evre-A grubu ile spontan bakteriyel peritonit grubu arasında calprotectin değerleri arasında belirgin istatistiki farklılık saptandı ($p=0.016$). Child-Pugh Evre-A, Evre-C ve hepatik ensefalopati alt grupları arası calprotectin değerlerinde rakamsal olarak artış olduğu görüldü ama istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.005$). (Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Hasta grubunda, alt gruplar arası calprotectin düzeyleri

Calprotectin	Grup	Yüzdeler		
		25	Medyan	75
Düzeyleri (μ g/g)	CTP Evre-A	32,5000	135,0000	215,6250
	CTP Evre-B	59,3750	130,0000	365,0000
	CTP Evre-C	54,3750	152,5000	395,0000
	HEP	78,7500	145,0000	292,5000
	SBP	296,8750	363,7500	550,0000

Calprotectin düzeyinin, ESR, CRP ve WBC değerleri ile ilişkisini belirlemek için yapılan korelasyon analizinde calprotectin düzeyleri ile ESR düzeyleri ($p<0.001, r=0.439$) ve CRP düzeyleri ($p=0.001, r=0.403$) arasında pozitif ilişki bulundu, WBC düzeyleri ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.645, r=0.061$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Calprotectin ile diğler sistemik enflamasyon belirteçleri arası ilişki

		Sedim	CRP	WBC	Yas
Calprotectin	Korelasyon Katsayısı	,439	,403	,061	,218
		,000	,001	,645	,094
		60	60	60	60

5. TARTIŞMA

Calprotectin vücutta hemen hemen her türlü doku ve hücrede bulunmakla beraber, esas olarak nötrofillerde ve mononükleer fagositlerin alt gruplarında bulunur (42). Calprotectin stimüle edilmiş nötrofil ve monositlerden ekstrasellüler olarak salgılanır, hücre bozulması ve/veya ölümü sonucu açığa çıkar (43). Calprotectinin çözünür formu plazmada, idrarda, vücut salgılarında, intestinal sıvı ve feçesde bulunur (45,46). Buradan yola çıkarak, çeşitli sistemik ve ya lokal inflamatuvar ve immün olaylarda kullanılabilirliğine ait detaylı çalışmalar yapılmıştır. Romatolojik hastalıklardan organ transplantasyonu komplikasyonlarına, sistemik enfeksiyonlardan akut myokard infarktüsüne kadar geniş bir yelpazede faydalı olabileceği gösterilmiştir. (76-85).

Özellikle intestinal patolojilerde, hastalık tanısına katkı sağlayan ve ayırıcı tanıda yardımcı bir tetkik olarak kendisine uygulama alanı bulmuştur; çünkü abdominal şikayetleri olan hastalardan sadece çok az bir kısmı organik kökenli bir hastalığa sahiptirler. Ama bu ayrımı basit non-invaziv klinik bir testle yapmak zordur. Bu hastalara başka tanı prosedürleri de uygulanması gerekebilir fakat bunlar hem pahalı hem de belirli bir risk içeren invaziv girişimlerdir. Bu durumlarda kullanılması için, kolay uygulanan, non-invaziv ve sadece intestinal bölgeden kaynaklanan patolojileri tespit etmeyi sağlayan bir belirteç ihtiyacı doğmuştur.

Fekal calprotectin, gaytadaki proteolitik bozulmaya dirençli ve kalsiyum bulunan ortamlarda da stabil kalabilen bir proteindir. Gayta örneklerinde, oda sıcaklığında yaklaşık 7 gün stabil olarak kalabilir (45). Kullanışlı ticari ELISA kitler geliştirilerek çok az miktarda gayta ile fekal calprotectin seviyelerinin bakılabilmesi sağlanmıştır (88). Orjinal ölçümlerde fekal calprotectin konsantrasyonları litre başına gram olarak ölçülürken, daha yeni yöntemlerde gram başına mikrogram olarak ölçülmüştür (89). Bu özellikleri sayesinde özellikle inflamatuvar barsak hastalıkları tanısına yardımcı ve intestinal mukozal hasar olmayan irritable barsak sendromu gibi patolojilerle ayırıcı tanı yapılmasını sağlayan faydalı bir belirteç olmuştur. Norveç ve Birleşik Krallık'ta, inflamatuvar barsak hastalıkları için tarama testi olarak uygulanmaktadır. (89-91).

Calprotectinin intestinal infalamasyonun bir göstergesi olması, kronik karaciğer parankim hastalığında da kullanılabilirliği olup-olmadığının araştırılmasına sebep

olmuştur. Çünkü kronik karaciğer parankim hastalığı olan olgularda, kuppfer hücre fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak, GIS'ten sistemik dolaşıma, enfeksiyöz etkenleri de içeren antijenik yapıların geçişi olur. Yine hastalığın seyrinde görülen portal hipertansiyona ikincil gelişen porto-sistemik şantalar da bu antijenik yapıların geçişini kolaylaştırır. Karaciğerin bu filtreleme fonksiyonunda bozulma, hem bölgesel hem de sistemik olarak enfeksiyonlara yatkınlık meydana getirir çünkü doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi bozukluklarına yol açar. Örneğin intestinal bölgede lokal immün yanıtlardaki azalmaya bağlı olarak bakteri çoğalmasında artış meydana gelir. Artan bakteriler, fonksiyonu azalmış intestinal bariyerden migrasyon yoluyla geçerler ve ayrıca açığa çıkan ürünleri de bozulmuş bariyer sebebiyle sistemik dolaşıma geçiş gösterebilir. Üstelik artış gösteren bakteriler, faydalı bakterilerin kolonizasyonunu da bozacağı için, lümen içinde bakteriyel disbiyoz olarak tariflenen, intestinal floranın bozulması durumu meydana gelmiş olur ve bariyer bütünlüğü daha da bozulur. Çeşitli genetik faktörlerin de bu olaylar zincirine katkısı vardır. Bakterilerin lümende tanınmasını sağlayan toll-like reseptörler (TLR) ve nod-like reseptörlerde (NLR) genetik olarak bozuk olduğunda, intestinal bariyerde bozulma ve enfeksiyon sıklığı artmaktadır (Şekil-3). Bu sayılan mekanizmaların, siroza bağlı SBP ve HEP gibi komplikasyonların patogenezinde temel rol oynadığı bilinmektedir (101).

Buradan yola çıkarak, kronik karaciğer parankim hastalığı olan olgularda, fekal calprotectinin rolüne yönelik çalışmalar yapılması planlanmıştır ama fekal calprotectin intestinal inflamasyona sebep olan gastroenteritler, intestinal maligniteler, NSAID ilaç kullanımı, gastrointestinal sistem kanamaları, inflamatuvar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı ve kistik fibrozis gibi pek çok durumda artış gösterebilir (102). Bu sebeple biz de çalışmamıza bu klinik durumlara sahip hastaları, titiz bir araştırma sonucu dışladık.

Araştırmalarımıza göre, kronik karaciğer parankim hastalığı olan olgularda, fekal calprotectinin rolüne yönelik ilk çalışma Yağmur ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (99). Bu çalışmada hasta grubunda fekal calprotectin düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda, Child-Pugh sınıflamasına göre evre ilerledikçe calprotectin düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Gundling ve arkadaşlarının çalışmasında da, Yağmur ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hasta grubunda fekal calprotectin düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin yüksek

bulunmuştur (100). Hasta grubunda, Child-Pugh sınıflamasına göre evre ilerledikçe calprotectin düzeylerinde artış saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda, Yağmur ve Gundling gruplarının çalışmalarına benzer şekilde, hasta grubunda fekal calprotectin düzeylerini; 168.75µg/g (73.12-315.62µg/g), kontrol grubuna göre; 9.75µg/g (6.75-13.75µg/g) belirgin yüksek bulduk. Ancak bu çalışmalardan farklı olarak, Child-Pugh evrelemesine göre, hastalık evresi ilerledikçe, fekal calprotectin düzeylerinde, rakamsal olarak artış saptasak da, istatistiki olarak anlamlı ilişki saptayamadık. Bu durum, takipli hastaların, komplikasyonların engellenmesine yönelik aldıkları proflaktik tedavilerden kaynaklanıyor olabilir. Her ne kadar hastalık evresi ilerledikçe intestinal bariyerin fonksiyonlarının bozulması ve intestinal inflamasyonun artışına bağlı fekal calprotectin düzeylerinde artış olması beklense de, hastaların intestinal dekontaminasyon için rutin tedavi altında olması, diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi faktörlerin de etkisiyle, anlamlı artış olmaması açıklanabilir. Ayrıca hasta topluluğumuzun düşük sayıda olması sebebiyle de beklenen artış tespit edilememiş olabilir.

Hepatik ensefalopati, kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı olan kişilerde, %16-21 oranlarına dek görülebilen, hastahaneye yatış gerektiren, yüksek morbidite, manipülasyon zorlukları, bilişsel fonksiyonlarda bozulma sebebiyle hem hastaların hem de onların bakımı ilgilenen kişilerin yaşamlarında ciddi zorluklara sebep olması gibi faktörler sebebiyle en önemli komplikasyonlardan biridir. Kronik karaciğer parankim hastalığında karaciğer rezervi azaldıkça insidans ve prevalansı artar ve kümülatif rakamlara göre, hastalığın seyri boyunca, %40-50 oranında görülür. Tekrarlayıcı olma özelliği vardır. Tüm bu özelliklere bakıldığında çok ciddi bir komplikasyon olmasına rağmen, özofagus varis kanaması veya spontan bakteriyel peritonit gibi komplikasyonlara kıyasla, daha az önem verilen bir komplikasyon gibi gözükmemektedir. Tetikleyici faktörler içinde gastrointestinal sistem kanamaları, sıvı-elektrolit bozuklukları, kabızlık gibi faktörler vardır ancak güncel çalışmalarda, en temel faktörün enfeksiyon olduğu gösterilmiştir (103). Calprotectinin enfeksiyona cevaben oluşan inflamasyona bağlı yüksek olması beklendiği için, hepatik ensefalopati hastalarda da yüksek değerler bulunması beklenebilir.

Gundling ve arkadaşlarının çalışmasında, hepatik ensefalopati tablosundaki hastalarda, fekal calprotectin düzeylerinde belirgin artış olduğu ve hatta West-Haven

kriterlerine göre belirlenen hepatik ensefalopati derecelendirmesinde, derece arttıkça, fekal calprotectin düzeylerinde belirgin artış olduğu bildirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda ise bundan farklı şekilde, hepatik ensefalopatili hastalardaki fekal calprotectin düzeyleri, Child-Pugh skorlamasına göre evrelere ayrılan ve hepatik ensefalopati tablosunda olmayan diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bu durum, hepatik ensefalopati tablosuyla başvuran hastaların, bilinç durumlarındaki bozukluk sebebiyle gaita örneğini başvuru sırasında verememeleri, tedavi sürecinde, bilinç bulanıklığına bağlı aspirasyon riskini engellemek için hastaların oral alımının kesilmesi sebebiyle gaita deşarjı olmaması ve tedavinin aciliyeti de gözönüne alındığında, bazı hastalarda, ancak tedavi başladıktan sonra örneklerin alınabilmesi yüzünden, beklenen değerlerden daha düşük sonuçlar elde edilmesi ile açıklanabilir. Ayrıca, etyolojik faktör olarak hastalarımızdan 7'inde kabızlık, 6'sında diüretik dozunda yüksekliğine bağlı elektrolit dengesizliği, 1 hastada enfeksiyon saptanmıştır ve enfeksiyon tablosu olan hastada fekal calprotectin düzeyi, hepatik ensefalopati grubu içindeki ölçümlerde en yüksek değer (1525µg/g) olarak saptanmıştır. Etiyolojik faktörler de adı geçen çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmış olabilir. Ayrıca hasta topluluğumuzun düşük sayıda olması sebebiyle de beklenen artış tespit edilememiş olabilir.

Hepatik ensefalopatili hasta topluluğumuzun sayıca yetersiz olması ve West-Haven kriterlerinde tanımlanan dört grubu da kapsayan özellikte olmadıkları için (4 adet Grade-I, 1 adet Grade-II ve 9 adet Grade-IV), ensefalopati derecesi ve fekal calprotectin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Asit, kronik karaciğer parankim hastalığı olan kişilerde, en sık hastahaneye yatışa sebep olan komplikasyondur. Hastaların %15'inde tanı sonrası ilk yıl içinde, %44'ünde ise tanı sonrası ilk 5 yıl içinde asit meydana gelir. Hastalığın doğal gidişatında önemli bir köşetaşdır ve bazı merkezlerde asit gelişimini takiben hastalar karaciğer transplantasyonuna yönlendirilmektedir (104). Asiti olan hastalar, kronik karaciğer parankim hastalığında ortaya çıkan ve daha önce bahsedilen mekanizmalarla meydana gelen immün yetmezlik sebebiyle, spontan bakteriyel peritonit için de risk altındadır. Hastane dışı asiti olan kişilerde görülme sıklığı %1.5-3.5, hastanede yatanlarda %10'a dek ulaşmakta ve mortalite değerleri ise %20'ye dek ulaşmaktadır (105). Spontan bakteriyel peritonite sebep olan mikroorganizmalar intestinal kanaldan kaynaklanmaktadır

ve intestinal mukozal hasar ve bariyerin bozulması temel faktördür. İnflamasyon ve hasarın olduğu bölgelerde calprotectin düzeylerinde artış olması beklendiğine göre, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda fekal calprotectin düzeylerinin yüksek olması beklenir. Yağmur ve Gundling gruplarının yaptığı çalışmalarda, beklendiği şekilde, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda fekal calprotectin düzeyleri, Child-Pugh sınıflamasına göre evrelere ayrılan ve spontan bakteriyel peritonit tablosunda olmayan diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Hatta Yağmur ve arkadaşlarının çalışmasında, en yüksek fekal calprotectin düzeyleri, spontan bakteriyel peritoniti olan 2 hastada ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da, adı geçen çalışmalarla benzer şekilde, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda fekal calprotectin düzeyleri; 363,75µg/g (296,87-550,00µg/g), diğer hasta gruplarına kıyasla; Evre-A 135,00µg/g (32,50-215,62µg/g), Evre-B 130,00µg/g (59,37-365,00µg/g), Evre-C 152,50µg/g (54,37-395,00µg/g), hepatik ensefalopati 145,00µg/g (78,75-292,50µg/g) belirgin yüksek saptandı.

Asiti olan hastada, spontan bakteriyel peritonit tanısını koymak için parasentez yapmak ve parasentez sıvısını incelemek zorunludur. Her ne kadar parasentezin komplikasyon riski düşük gibi görülse de, lokal infeksiyon, cilt florasının periton içine taşınması, asit sıvısının sürekli olarak sızması ve nadiren de olsa kanama gibi komplikasyonlara sebep olabilir. Tanıda yardımcı olabilecek, non-invaziv ve yüksek sensitiviteye sahip bir belirteç ihtiyacı mevcuttur. Fekal calprotectin bu konuda katkı sağlayabilir. Daha yüksek hasta sayısına sahip, kontrollü ve çok sayıda, ileri düzey çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca fekal calprotectinin tarama testi olarak uygulanması ile spontan bakteriyel peritonit riskinin belirlenmesi ve proflaktik tedavi verilerek morbidite, mortalite ve hastahaneye yatış sıklığının azaltılması sağlanabilir. Devam çalışmalarıyla, ideal cut-off değeri belirlenmesini ve kullanımının detaylandırılması sağlanmalıdır.

Fekal calprotectin, intestinal inflamasyonun göstergesidir ve diğer dokulardan kaynaklanan inflamatuvar durumlardan etkilenmemesi beklenir. Yağmur ve arkadaşları, fekal calprotectin seviyeleri ile sistemik inflamasyon belirteçlerini (CRP, WBC, interlökin-6, interlökin-8 ve interlökin-10) karşılaştırmıştır ve herhangi bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Gundling ve arkadaşları da benzer şekilde, sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP ve WBC ile fekal calprotectin ilişkisini değerlendirmiştir ve anlamlı

ilişki saptayamamışlardır. Bu durum, fekal calprotectinin, sistemik inflamasyon belirteçleri ortaya çıkmadan pozitifleşmesi ile, erken tanı ve tarama testi olarak kullanılabilirliğini de desteklemektedir. Bizim çalışmamızda, adı geçen çalışmalardan farklı olarak, hasta grubunda, CRP ($p=0.001, r=0.403$) ve ESR ($p<0.001, r=0.439$) değerleri ile, fekal calprotectin düzeyleri arasında, pozitif bir ilişki bulunmuştur. Adı geçen çalışmalarla benzer şekilde WBC değerleri ile fekal calprotectin arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.645, r=0.061$). CRP vücutta esas olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz proteindir ve kronik karaciğer parankim hastalığında, sentezlenen miktarı azalsa da, kronik karaciğer parankim hastalığı olmayan kişilere kıyasla, sistemik enfeksiyonları öngörme etkinliği aynıdır. Ayrıca kronik karaciğer parankim hastalığı olan kişilerde, sistemik enfeksiyonları takiben, uzun süre CRP değerleri yüksek saptanabilir (101). ESR ise, kuppfer hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve/veya hastalığın seyrinde görülen portal hipertansiyona ikincil gelişen porto-sistemik şantlara bağlı olarak sistemik dolaşıma, enfeksiyöz etkenleri de içeren antijenik yapıların geçişindeki artış sebebiyle hipergamaglobulinemi tablosu oluşması sebebiyle, hastalığın erken evrelerinde bile yüksek seyredebilir. Çalışmamızda fekal calprotectin düzeyleri ile CRP ve ESR değerleri arasında pozitif bir ilişki bulunması sebebi bu durumlar olabilir. WBC ise, hastalığın seyrinde görülen portal hipertansiyona ikincil gelişen porto-sistemik şantalara bağlı meydana gelen splenomegali ve hipersplenizm sebebiyle normalden düşük ölçülür. Çalışmamızda da beklendiği üzere, fekal calprotectin değerleri ile WBC arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Fekal calprotectin, intestinal inflamasyonun non-invaziv, güvenilir ve net bir göstergesidir.
2. Kronik karaciğer parankim hastalığı olan kişilerde, hepatik ensefalopati ve spontan bakteriyel peritonit gibi önemli komplikasyonların zemininde intestinal bariyerin bozulması ana sebeptir. Fekal calprotectin kronik karaciğer parankim hastalığı olan kişilerde (60.53±11,91 yaş, %45'i (n=27) kadın, %55'i (n=33) erkek cinsiyet), yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklerdeki kontrol grubuna (61.58±11.04 yaş, %50'si kadın (n=6), %50'si erkek (n=6) cinsiyet) kıyasla belirgin daha yüksek saptanmıştır. Fekal calprotectin bu hastalarda intestinal inflamasyonun gösterilmesinde kullanılabilir.
3. Fekal calprotectin, intestinal inflamasyona sebep olan gastroenteritler, intestinal maligniteler, NSAID ilaç kullanımı, gastrointestinal sistem kanamaları, inflamatuvar barsak hastalıkları, Çölyak hastalığı ve kistik fibrozis gibi pek çok durumda artış gösterebilir. Kronik karaciğer parankim hastalığına yönelik değerlendirme yapmadan önce, yalancı pozitifliğe sebep olabilecek bu durumlar dikkatlice taranmalıdır.
4. Fekal calprotectin, hastalık evresi ilerledikçe rakamsal olarak artış göstermektedir ancak istatistiki olarak anlamlı fark göstermemektedir. Bu yüzden evrelemede Child-Pugh ve ya MELD skorlamaları gibi tanısal algoritmalara katkı sağlamamaktadır.
5. Fekal calprotectin, patogenezinde intestinal inflamasyon temel faktör olarak gözükmese de, hepatik ensefalopatili hastalarda, hepatik ensefalopatisi olmayan diğer hasta gruplarına kıyasla, belirgin artış göstermemektedir. Ancak bu durum numunelerin toplanması ile ilgili bahsedilen limitasyonlardan kaynaklanmış olabilir
6. Fekal calprotectin, spontan bakteriyel peritonitli hastalarda, olmayan hastalara kıyasla belirgin farklılık göstermektedir. Tanıda destekleyici olarak kullanılabilir. Ayrıca, rutin tarama testi olarak kullanılması ve spontan bakteriyel peritonit için riskli bulunacak değerlerdeki hastalara proflaktik tedavi başlanarak, hastaneye yatış, morbidite ve mortalite oranlarında azalma sağlayabilir.
7. Fekal calprotectin sistemik inflamasyon belirteçlerinden CRP ve ESR ilişkili, WBC ile ilişkisiz bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Tözün N, Şimsek H, Özkan H, Şimsek İ, Gören A. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji 2007
2. Scholmerich J, Becher MS, Schmidt K, et al. Influence of hydroxylation and conjugation of bile acids on their membrane damaging properties: studies on isolated hepatocytes and membrane vesicles. *Hepatology* 1984;4:661-666
3. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2003
4. Centers for Disease Control, and Prevention/National Center for Health Statistics. Monthly Vital Statistics Report 1997; 45: (Suppl 2)
5. Harrison İç hastalıkları Prensipleri, Cilt 2, 15. edisyon. Nobel matbaacılık, 2004
6. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2022- 2036.
7. Sonsuz A. Karaciğer sirozunda hasta takibi ve klinik sorunlar. İ.Ü. Cerrahapaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar Sempozyum Dizisi. Sempozyum Dizisi No:58 Kasım 2007; sayfa: 99-112
8. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine, 22. Baskı, Kısım 13; sayfa: 894-895
9. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozunun laboratuvarı. Ökten A (editör). Gastrohepatoloji. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2001. 453-4.
10. Ercan T. Klinik Radyoloji, 2.baskı. Bursa, Furkan ofset, 2008
11. Theise ND: Macroregenerative (dysplastic) nodules and hepatocarcinogenesis: theoretical and clinical considerations. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 360-71.
12. Gennaro D'Amico¹, Guadalupe Garcia-Tsao, Luigi Pagliaro. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology.* 2006; 217-231.
13. Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L et al: Prognostic value of Child- Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology.*1984; 4: 430-5
14. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. - A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. – *Hepatology* 2001;33:464-70

15. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D. et al. Burroughs Review article: scoring systems for assessing prognosis in critically ill adult cirrhotics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 24:453-464.
16. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. *Chest.* 2005; 242:244-251.
17. Moore KP, Wong F, Ginés P, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003; 38: 258-266
18. McHutchinson JG: Differential Diagnosis of Ascites. *Seminars in Liver Disease.* 1997;3: 191-202
19. Ginés P, Cárdenas A, Arroyo A, Rodes J. Management of Cirrhosis and Ascites. *N Eng J Med* 2004; 350: 1646-1654
20. Cárdenas A: Management of ascites and hepatic hydrothorax. *Best Practise & Resarch Clinical Gastroenterology.* 2007; 21: 55-75
21. Ghassemi S, Garcia-Tsao G: Prevention and treatment of infections in patient with cirrhosis. *Best Practise & Resarch Clinical Gastroenterology.* 2007; 21: 75-95
22. Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GD, Lacanna A, Amoroso A, Cianci - Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. - *Curr Vasc Pharmacol.* 2014 Jan;12:125-35
23. Cárdenas A, Kelleher T, Chopra S: Hepatic hydrothorax. *Alimentel Pharmacol Ther* 2004; 20: 271-279
24. Ginés P: Diagnosis and treatment of hepatorenal syndrome. *Clinical Gastroenterology.* 2000; 14: 945-957
25. Boyer TD: Portal Hypertension and Bleeding Oesophageal Varices. Zakim D,
26. Boyer TD (ed): *Hepatology*, Philadelphia, W.B Saunders Comp, 572-615, 1990
27. Bosch J, Groszmann RJ: Portal Hypertension, Pathophysiology and treatment. Oxford, Blackwell scientific publications, 1994
28. Wright G, Jalan R: Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology.* 2007; 21: 95-110
29. Bruix JI, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases - Management of hepatocellular carcinoma: an update. - *Hepatology* 2011 Mar;53:1020-2.

30. Dale I, Fagerhol MK, Naesgaard I: Purification and partial characterization of highly immunogenic human leukocyte protein, the L1 antigen. *Eur J Biochem* 1983; 134: 1—6.
31. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I: Plasma levels of the leukocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 357—362.
32. Roth J, Goebeler M, Sorg C. S100A8 and S100A9 in inflammatory diseases. *Lancet* 2001; 357: 1041.
33. Srikrishna G, Panneerselvam K, Westphal V, Abraham V, Varki A, Freeze HH. Two proteins modulating transendothelial migration of leukocytes recognize novel carboxylated glycans on endothelial cells. *J Immunol* 2001;166: 4678--4688.
34. Bhardwaj RS, Zotz C, Zwadlo-Klarwasser G et al. The calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 form a membrane associated heterodimer in a subset of monocytes/macrophages present in acute but absent in chronic inflammatory lesions. *Eur J Immunol* 1992; 22: 1891—1897.
35. Hunter MJ, Chazin WJ. High level expression and dimer characterization of the 5100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14. *J Biol Chem* 1998; 273: 12427—12435.
36. Kligman D, Hilt DC: The S100 protein family. *Trends Biochem Sci* 1988;13: 437—43.
37. Steinbakk M, Naess-Andresen CF, Lingaas E, Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK: Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet* 1990; 336:763—65.
38. Dorin JR, Emslie E, van Heyningen V. Related calcium binding proteins map to the subregion of chromosome 1q and to an extent region of synteny on mouse chromosome 3. *Genomics* 1990;8:420-6
39. Strupat K, Rogniaux H, Van Dorsselaer A, Roth J, Vogl T: Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 are confirmed by electrospray ionization-mass analysis. *J Am Soc Mass Spectrom* 2000;11: 780—788.
40. Loomans HJ, Hahn BL, LI QQ, Phadnis SH, Sohnle PG. Histidine-based zinc-binding sequences and the antimicrobial activity of calprotectin. *J Infect Dis* 1998; 177: 812—14.

41. Stríz I, Trebichavský I. - Calprotectin - a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res.* 2004;53(3):245-53.
42. Fagerhol MK, Dale I, Anderson I. Release and quantification of leukocyte derived protein (L1). *Scand j.Haematol* 1980; 24: 393—8.
43. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Fagerhol MK. Emerging role of calprotectin in gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18: 756—762
44. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 2001; 70: 130—134.
45. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol MK. Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 700—707.
46. Pillay SN, Asplin JR, Coe FL: Evidence that calgranulin is produced by kidney cells and is an inhibitor of calcium oxalate crystallization. *Am J Physiol* 1998; 275: 255—261.
47. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 793—798.
48. Kleinegger CL, Stoeckel DC, Kurago ZB. A comparison of salivary calprotectin levels in subjects with and without oral candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 92: 62—67.
49. Mahnke K, Bhardwaj R, Sorg C: Heterodimers of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 are expressed on the surface of human monocytes upon adherence to fibronectin and collagen. Relation to TNF- α , IL—6, and superoxide production. *J Leukoc Biol* 1995;57:63—71.
50. Zheng L, Teschler H, Guzman J, Hubner K, Striz I, Costabel U: Alveolar macrophage TNF- α release and BAL cell phenotypes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1061—1066.
51. Gebhardt C, Breitenbach U, Tuckermann JP, Dittrich BT, Richter KH, Angel P. Calgranulins S100A8 and S100A9 are negatively regulated by glucocorticoids in a c-Fos-dependent manner and overexpressed throughout skin carcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21: 4266--4276.

52. Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C: Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta* 1998; 1448: 200—211.
53. Hofmann MA, Drury S, Hudson BI et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. *Genes Immun* 2002; 3: 123—135.
54. Eue I, Sorg C: Arachidonic acid specifically regulates binding of S 100A8/9, a heterodimer complex of the S100 class of calcium binding proteins, to human microvascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001; 154: 505—508.
55. Schaefer AW, Kamiguchi H, Wong EV, Beach CM, Landreth G, Lemmon V. Activation of the MAPK signal cascade by the neural cell adhesion molecule L1 requires L1 internalization. *J Biol Chem* 1999; 274: 37965—37973.
56. Frosch M, Strey A, Vogl T et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 628—637.
57. Hogg N, Newton RA: The human 5100 protein MRP—14 is a novel activator of the beta 2 integrin Mac—1 on neutrophils. *J Immunol* 1998;160: 1427—1435
58. Clohessy PA, Golden BE. Calprotectin-mediated zinc chelation as a biostatic mechanism in host defence. *Scand J Immunol* 1995; 42: 551—556.
59. Nisapakultorn K, Ross KF, Herzberg MC. Calprotectin expression inhibits bacterial binding to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 2001; 69: 3692—3696.
60. I Striz, I. Trebichawsky. Calprotectin a pleotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 2004; 53: 245—253.
61. Sampson B, Kovar Iz, Rauscher A et al. A case of hyperzincemia with functional zinc depletion: a new disorder? *Pediatr Res* 1997; 42: 219—225.
62. Sampson B, Fagerhol MK, Sunderkotter C et al. Hyperzincemia and hypercalprotectinaemia: a new disorder of zinc metabolism. *Lancet* 2002; 360: 1742—1745.
63. Striz I, Wang YM, Svarcova I, Trnka L, Sorg C, Costabel U. The phenotype of alveolar macrophages and its correlation with immune cells in bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1993; 6: 1287—1294.

64. Splichal I, Trebichavsky I, Splichalova A, Ditetova L, Zahradnickova M. Escherichia coli administered into pig amniotic cavity appear in fetal airways and attract macrophages into fetal lungs. *Physiol Res* 2002; 51: 523—528.
65. Frachon I, Fattal-German M, Magnan A et al. Emergence of inflammatory alveolar macrophages during rejection or infection after lung transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1621—1628.
66. Burkhardt K, Bosnecker A, Hillebrand G et al. MRP8/14-positive macrophages as early acute cellular rejection markers, and soluble MRP8/14 and increased expression of adhesion molecules following renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 890—891.
67. Goebeler M, Roth J, Burwinkel F, Vollmer E, Bocker W, Sorg C. Expression and complex formation of 5100-like proteins MRP8 and MRP14 by macrophages during renal allograft rejection. *Transplantation* 1994; 58: 355—361.
68. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A et al. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2036—2043.
69. Doussiere J, Bouzidi F, Vignais PV. The S100A8/A9 protein as a partner for the cytosolic factors of NADPH oxidase activation in neutrophils. *Eur J Biochem* 2002; 269: 3246—3255.
70. Rugtveit J, Scott H, Halstensen TS, Norstein J, Brandtzaeg P. Expression of the L1 antigen (calprotectin) by tissue macrophages reflects recent recruitment from peripheral blood rather than upregulation of local synthesis: implications for rejection diagnosis in formalin-fixed kidney specimens. *J Pathol* 1996; 180:194- 199.
71. Kelly SE, Jones DB, Fleming S. Calgranulin expression in inflammatory dermatoses. *J Pathol* 1989;159: 17- 21.
72. Paquet P, Pierard GE. Keratinocyte injury in drug-induced toxic epidermal necrolysis: simultaneous but distinct topographic expression of CD95R and calprotectin. *Int J Mol Med* 2002; 10: 145- 147.
73. Czarnetzki BM, Zwadlo-Klarwasser GZ, Brocker Eb, Sorg C. Macrophage subsets in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res* 1990; 282: 93- 97

74. Roth J, Sunderkotter C, Goebeler M, Gutwald J, Sorg C. Expression of the calcium-binding proteins MRP8 and MRP14 by early infiltrating cells in experimental contact dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 140- 145.
75. Brocker EB, Zwadlo G, Holzmann B, Macher E, Sorg C. Inflammatory cell infiltrates in human melanoma at different stages of tumor progression. *Int J Cancer* 1998; 41: 562- 567.
76. Youssef P, Roth J, Frosch M et al. Expression of myeloid related proteins (MRP) 8 and 14 and the MRP8/14 heterodimer in rheumatoid arthritis synovial membrane. *J Rheumatol* 1999; 26: 2523—2528.
77. Striz I, Jaresova M, Lacha J, Sedlacek J, Vitko S. MRP 8/14 and procalcitonin serum levels in organ transplantations. *Ann Transplant* 2001; 6: 6—9.
78. Jaresova M, Striz I, Cermakova J et al. Serum procalcitonin concentrations in transplant patients with acute rejection and bacterial infections. *Immunol Lett* 1999; 69: 355—358.
79. Burkhardt K, Radespiel-Troger M, Rupprecht HD et al. An increase in myeloid-related protein serum levels precedes acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1947—1957.
80. Stockley RA, Dale I, Hill SI, Fagerhol MK. Relationship of neutrophil cytoplasmic protein (L1) to acute and chronic lung disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1984; 44: 629—634.
81. Pechkovsky DV, Zalutskaya OM, Ivanov GI, Misuno NI. Calprotectin (MRP8/14 protein complex) release during mycobacterial infection in vitro and in vivo. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 27—33.
82. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Immune features of seronegative and seropositive arthritis in early synovitis studies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 348—353.
83. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson R, Brun JG. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 351—354.
84. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36:2190-4

85. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK, Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010;37:1029-34
86. Carroccio A, Rocco P, Rabitti PG, Prima LD, Forte GBCefal AB, Pisello F, Geraci G, Uomo G, Plasma calprotectin levels in patients suffering from acute pancreatitis. *Dig.Dis.Sci* 2006;51:1749-1753
87. Katashima T, Naruko T, Terasaki F, Fujita M, Otsuka K, Murakami S, Sato A, Hiroe M, Ikura Y, Ueda M, Ikemoto M, Kitaura Y, Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ J* 2010;74:741-748
88. Bunn SK, Bisset 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.
89. Ton H, et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clin Chim Acta.* 2000; 292: 41—54.
90. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis:* 2006; 12: 524—534.
91. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B et al. A Simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut.*2000; 47: 506—513.
92. Fagerberg UL, Loof L, Merzoug RD, Hansson LO, Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468--472.
93. Roseth AG, Schmidt PG, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111 labeled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:50-4.
94. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by fecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58: 176—180.
95. Fagerberg UL, Uof 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--455.
96. Roseth AG, Kristinsson J, Fagerhol MK et al, Fecal calprotectin : a novel test fort the diagnosis of colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1073-6

97. Kristinsson J, Armbruster CH, Ugstad M, Kriwanek S, Nygaard H, Ton H et al. Fecal excretion of calprotectin in colorectal cancer : relationship to tumor characteristics. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:202-7.
98. Husebye E, Ton H, Johne B. Biological variability of fecal calprotectin in patients referred for colonoscopy without colonic inflammation or neoplasm. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 2683—2687.
99. Homann C, Christensen P, Schlichting E, Philpsen N, Graudal A, Garred P. Ascites Fluid and Plasma Calprotectin Concentrations in Liver Disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38:415-20
100. Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winogard R, Gressner AM, Trautwein C, Washmut HE. Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr*, 2006;131:1930-4
101. Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, Schepp W, Seidl H. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int.* 2011 Oct;31:1406-15
102. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. - Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. - *J Hepatol.* 2014;60:1310-24
103. van Rheenen PF1, Van de Vijver E, Fidler V. - Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. - *BMJ.* 2010 Jul 15;341:c3369
104. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissenborn K, Wong P. - Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. - *Hepatology.* 2014 Aug;60:715-35
105. Runyon BA - Introduction to the revised American Association for the Study of
106. Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 - *Hepatology.* 2013 Apr;57:1651-3
107. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. - *J Hepatol.* 2010 Sep;53:397-41

