Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۵، اسفند ۱۳۹۵، ۱۱۱۸-۱۱۰۷

بررسی کالپروتکتین مدفوع در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲

عبدالله موسوی[۱]، حمید موسوی[۲]، شهرام زارع[۲]، ریحانه قدر جانی[۳]

دریافت مقاله:۹۵/۶/۱۵ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۵/۷/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۵/۱۱/۳۰ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۲/۱

چکیده

زمینه و هدف: بیماری التهابی روده با شکایت از درد مزمن شکم و اسهال مورد شک قرار می‌گیرد و با اندوسکوپی و نمونه‌برداری بافتی پیگیری می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی کالپروتکتین مدفوع در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌صورت مقطعی در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲ انجام گردید. ۶۰ نفر مبتلا به سندرم و التهاب روده (IBD) و ۶۰ نفر مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) وارد مطالعه شدند. متغیرهای کالپروتکتین مدفوع (FCP)، سرعت سدیمانتاسیون اریتروسیت‌ها (ESR)، هماتوکریت (Hct) و C-reactive protein (CRP) در تمامی بیماران مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. جهت مقایسه FCP در دو گروه مورد مطالعه و گروه‌های چندگانه از آزمون‌های Mann-Whitney و Kruskal-wallis استفاده گردید و جهت مقایسه سایر شاخص‌ها از آزمون t یک نمونه‌ای و آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه میانگین FCP ($p<۰/۰۵$)، ESR ($p<۰/۰۵$) و CPR ($p<۰/۰۵$) در گروه IBD بیشتر از گروه IBS بود ($p<۰/۰۵$)؛ اما میانگین Hct در گروه IBS بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). در بررسی سطح پیش‌بینی‌کننده فاکتور FCP جهت تشخیص بیماری IBD، بهترین نقطه جداکنندگی (Cut- off point) میزان FCP برابر با ۷۷/۰۵ واحد با حساسیت ۹۶/۷٪ و ویژگی ۹۱/۷٪ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: در حال حاضر برای ارزیابی فعالیت بیماری، از اندوسکوپی و نمونه‌برداری استفاده می‌شود، اما به نظر می‌رسد که سنجش کالپروتکتین مدفوع نیز به‌خوبی با فعالیت بیماری مرتبط باشد و می‌تواند به‌عنوان یک مارکر تشخیصی غیرتهاجمی مفید در افتراق دو بیماری IBD و IBS استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: بیماری التهابی روده، سندرم روده تحریک‌پذیر، کالپروتکتین مدفوع، هرمزگان

۱- استادیار بخش پاتولوژی، بیمارستان شهید محمدی بندرعباس، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندر عباس، ایران
۲- استادیار بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندر عباس، ایران
۳- (نویسنده مسئول) استادیار بخش آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندر عباس، ایران
تلفن: ۰۷۶-۳۳۷۱۱۰۰۰، دورنگار: ۰۷۶-۳۳۷۱۱۰۰۰، پست الکترونیکی: Kavehgh@yahoo.com

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

مقدمه

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease; IBD) یک بیماری ناشی از عملکرد نامناسب سیستم ایمنی در برابر باکتری‌های روده است [۱] و عمدتاً در سنین جوانی (بین ۱۵ تا ۳۰ سالگی) ایجاد شده و به دو صورت بیماری کرون و کولیت اولسرو تقسیم‌بندی می‌شود [۲].

تظاهرات بالینی ویژه‌ای برای IBD وجود ندارد و هیچ علائم r قابل تشخیص نیز برای آن مطرح نمی‌باشد [۳]. در بیماران مبتلا به درد شکمی و اسهال مزمن یا عودکننده، شک به IBD مطرح می‌گردد و برای تشخیص آن از کولونوسکوپی و بیوپسی استفاده می‌گردد. باوجوداین، انتخاب بیماران برای اندوسکوپی فقط بر اساس علائم بالینی قابل‌اعتماد نیست و بسیاری از بیماران مشکوک به IBD یافته‌های اندوسکوپی منفی دارند [۵-۴]. بنابراین، نیاز به یک روش آسان، غیرتهاجمی و ارزان برای ارزیابی بیماران و تشخیص افتراقی بیماری از بیماری‌های غیرالتهابی همانند سندرم روده تحریک‌پذیر (Irritable bowel syndrome; IBS) احساس می‌شود [۷-۶].

طی دهه اخیر، چندین محصول لوکوسیتی که در مدفوع ترشح می‌شوند به‌عنوان مارکرهایی از التهاب روده مطرح شده‌اند. از میان این پروتئین‌ها، کالپروتکتین (Calprotectin) و لاکتوفرین به عنوان بهترین پارامترها معرفی شده‌اند [۹-۸]. این پروتئین عمدتاً در مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها وجود دارد و به میزان کم در سلول‌های اندوتلیال و اپیدرمال نیز بیان می‌شود [۱۰]. به دنبال فعال شدن نوتروفیل‌ها یا اتصال مونوسیت‌ها به اندوتلیال، کالپروتکتین آزاد می‌شود و میزان آن در سرم یا مایعات بدن یک شاخص مهم التهاب است [۱۱]. غلظت‌های افزایش‌یافته Calprotectin را می‌توان در پلاسما، مایع مغزی-نخاعی، مایع سینوویوم، ادرار و یا مدفوع در شرایط التهابی و یا بدخیمی اندازه‌گیری کرد [۷]. افزایش سطح Calprotectin مدفوع در IBD می‌تواند با افزایش بازسازی لوکوسیت‌ها در جدار روده و افزایش مهاجرت نوتروفیل‌ها به لومن روده توجیه گردد [۷]. بنابراین میزان Calprotectin مدفوع با مهاجرت نوتروفیل‌ها به جدار روده در شرایط التهابی حاد متناسب است [۱۲].

مطالعات نشان داده‌اند که Calprotectin می‌تواند IBD را از بیماری‌های غیر IBD مانند IBS افتراق دهد [۱۳]. همچنین همبستگی میان میزان Calprotectin مدفوع با شدت التهاب مخاطی [۱۴] و اندکس اندوسکوپیک شدت بیماری کرون نشان داده شده است [۱۵]. درحالی‌که اندکس اندوسکوپیک شدت بیماری کرون روشی طاقت‌فرسا و زمان‌بر است [۱۶]. ارزیابی بیماران و درجه‌بندی خطر در آنها با استفاده از یک تست ارزان و غیرتهاجمی بسیار مطلوب است. یک مار کر ایده‌آل باید حساس باشد و بنابراین به‌صورت قابل‌اعتمادی التهاب روده را تشخیص دهد و نیز به میزان کافی اختصاصیت داشته باشد که از بررسی‌های اضافه غیرضروری پرهیز شود [۲ - ۱]. در حال حاضر، حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین روش برای تشخیص این بیماری، کولونوسکوپی و بیوپسی است که روش تهاجمی، وقت‌گیر و پرهزینه بوده و در بسیاری از بیماران ناراحت‌کننده است [۷-۶]. بنابراین نیاز برای یک متد آسان، غیرتهاجمی و ارزان برای ارزیابی بیماران و تشخیص افتراقی بیماری از بیماری‌های غیرالتهابی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

احساس می‌شود [۷-۶]. هدف از این مطالعه، بررسی کالپروتکتین مدفوع در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت مقطعی در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی بهمن‌ماه ۱۳۹۲ تا شهریورماه ۱۳۹۳ انجام گردید. نمونه‌های موردمطالعه شامل بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) بودند که در فاصله زمانی یادشده به درمانگاه تخصصی گوارش بیمارستان شهید محمدی هرمزگان مراجعه نمودند. گروه شاهد نیز شامل بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) بود که در همان فاصله زمانی به درمانگاه مذکور مراجعه نمودند. معیارهای ورود به مطالعه در گروه مورد شامل ابتلای به بیماری IBD (UC و CD) بود که توسط معیارهای استاندارد بالینی، اندوسکوپیک، رادیولوژیک و بافت‌شناسی توسط فوق تخصص گوارش تأیید شده بودند و در گروه شاهد نیز عبارت بود از ابتلای به IBS که بر اساس معیارهای ROME II [۱۷] و توسط فوق تخصص گوارش تأیید شده بودند و کولونوسکوپی نرمال داشتند. گروه مورد و شاهد از نظر متغیرهای مخدوش‌کننده‌ای مثل سن و جنس همسان‌سازی شدند و در هر دو گروه قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از بیمارانی که در آنها تشخیص بر اساس شواهد بالینی و اندوسکوپیک تأیید نشده بود، بیماران مبتلا به انتروکولیت عفونی (نمونه مدفوع مثبت از نظر سالمونلا، شیگلا، کمپیلوباکتر و سایر باکتری‌ها...)، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، بیماران دچار بی‌اختیاری ادرار (به دلیل خطر آلوده شدن نمونه مدفوع)، بیمارانی که توانایی جمع‌آوری نمونه مدفوع را نداشتند، بیماران حامله، بیمارانی که سابقه رزکسیون وسیع روده (ایلئوسیگموئیدوستومی و ایلئورکتوستومی)، بیمارانی که مصرف NSAIDs بیش از ۲ هفته داشتند و عدم رضایت برای شرکت در مطالعه.

مشخصات دموگرافیک و بالینی مانند سن، جنسیت، نوع IBD (CD یا UC)، مصرف سیگار، عوارض بیماری، محل درگیری روده در بیماران، سابقه دارویی و درمان‌های در حال اجرا در فرم‌های مشخصی برای کلیه بیماران ثبت گردید. سپس نمونه خون از تمام بیماران جهت بررسی سلول‌های خون (CBC) و ESR (سرعت رسوب اریتروسیت‌ها) گرفته شد. CRP با روش Roche immunochemistry cobas اندازه‌گیری گردید [۱۸]. نمونه مدفوع جهت اندازه‌گیری کالپروتکتین مدفوع (FCP) و در ظروف پلاستیکی و دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد طی ۶ ساعت تا زمان آنالیز نگه‌داری شد. FCP توسط روش ELISA با کیت آزمایشگاهی (Calprest, Dynex Elisa Eurospital, Trieste, Italy) اندازه‌گیری گردید [۷]. مقادیر FCP با واحد میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مدفوع مرطوب بیان می‌شود و مقدار نرمال آن ۵۰> میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم مدفوع در نظر گرفته شد [۷،۱۹]. شدت بیماری کرون بر اساس اندکس فعالیت بیماری کرون و شدت کولیت اولسراتیو بر اساس clinical Rachmilewitz endoscopic activity index (CDAI) درجه‌بندی شد [۲۰].

حجم نمونه موردبررسی ۱۲۰ نفر بود که ۶۰ نفر آنها کنترل و ۶۰ نفر دیگر به‌عنوان بیمار در نظر گرفته شدند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

پرونده پزشکی و اطلاعات شخصی بیماران به‌صورت محرمانه باقی ماند و از هرگونه استفاده اطلاعات مذکور در راستایی به جزء طرح موردبررسی، جلوگیری به عمل آمد. فرم رضایت‌نامه شرکت در طرح در اختیار بیماران قرار گرفت و بیماران در صورت تمایل وارد مطالعه شدند.

از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ برای تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده گردید. برای توصیف‌ها داده‌ها از انحراف معیار± میانگین فراوانی و درصد استفاده شد و جداول و نمودارهای موردنظر ترسیم گردیدند. متغیرهای کمی به‌صورت Mean (SD) و متغیرهای کیفی به‌صورت تعداد و درصد گزارش شدند. در بررسی توزیع نرمال متغیرهای کمی در دو گروه موردمطالعه (مورد و شاهد)، بر اساس آزمون Kolomogrov-Smirnov، متغیر FCP از توزیع نرمال پیروی نمی‌کرد ($p<۰/۰۵$)؛ اما سایر شاخص‌ها از توزیع نرمال برخوردار بودند ($p>۰/۰۵$). لذا جهت مقایسه FCP در دو گروه موردمطالعه و گروه‌های چندگانه از آزمون‌های غیرپارامتری Mann-Whitney و Kruskal-wallis استفاده گردید و جهت مقایسه سایر شاخص‌ها از آزمون‌های t یک‌نمونه‌ای (به علت اینکه توزیع داده‌ها نرمال بود) و آنالیز واریانس یک‌طرفه (به علت تساوی واریانس گروه‌ها) استفاده گردید. جهت مقایسه توزیع فراوانی CRP در گروه‌های موردمطالعه از آزمون دقیق فیشر (Fishers exact test) استفاده گردید. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد

نتایج

در این مطالعه، ۱۲۰ بیمار در دو گروه مبتلا به IBD (۶۰ نفر) و IBS (۶۰ نفر) از نظر متغیرهای تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند. مقایسه متغیرهای دموگرافیک، در دو گروه مورد بررسی، در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای دموگرافیک، در دو گروه موردبررسی در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲

الف	IBD		IBS		مقدار P
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
مرد	۲۵	۴۱/۷	۲۳	۳۸/۳	۰/۷۰
زن	۳۵	۵۸/۳	۳۷	۶۱/۷	
سیگاری	۱۶	۲۶/۷	۱۱	۱۸/۳	۰/۲۷

ب	میانگین± انحراف معیار	دامنه	میانگین± انحراف معیار	دامنه	
سن	۳۳±۹	۶۱-۱۲	۳۲±۸	۵۵-۱۵	۰/۳۱
وزن	۶۵±۱۳	۱۰۵-۴۴	۵۹±۱۲	۸۲-۲۴	۰/۱۸

www.SID.ir

Archive of SID

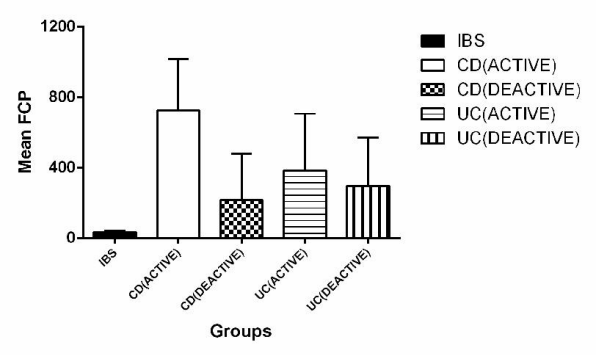
Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

۵٪ (۶ نفر) از بیماران در گروه IBD، مبتلا به فرم فعال کرون، ۶/۷٪ (۸ نفر) مبتلا به فرم غیرفعال کرون، ۲۲/۵٪ (۲۷ نفر) مبتلا به فرم فعال کولیت اولسرو و ۱۵/۸٪ (۱۹ نفر) مبتلا به فرم غیرفعال کولیت اولسرو بودند.

دامنه FCP در گروه IBD، ۱۰۳۴-۱۵ و در گروه IBS، ۴۷۳/۳۰-۲/۴۰ برآورد گردید. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده، بین دو گروه IBD و IBS از لحاظ میانه FCP اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (p<۰/۰۰۱).

همچنین در بررسی مقایسه‌ای شاخص FCP در سه گروه IBS، UC و CD، یک اختلاف معنی‌دار آماری مشاهده شد. این اختلاف بین IBS و UC (P<۰/۰۰۱) و IBS و CD (P<۰/۰۰۱) از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است اما میزان FCP در گروه UC نسبت به گروه CD از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است (p=۰/۷۲۷).

در بررسی مقایسه‌ای فرم فعال و غیرفعال گروه‌های CD و UC با گروه شاهد (IBS)، شاخص خونی FCP در ۵ گروه موردمطالعه، از لحاظ آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۱). اختلاف FCP گروه CD فعال نسبت به گروه CD غیرفعال از لحاظ آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۵)؛ به‌طوری‌که فرم فعال CD نسبت به فرم غیرفعال ۵۰۸/۳۳±۱۱۴/۸۸ واحد از FCP بیشتری برخوردار بود، اما بالعکس بین UC فعال و غیرفعال از لحاظ FCP اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۳۶۰) (نمودار ۱).



نمودار ۱- میانگین FCP در ۵ گروه موردمطالعه در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲

Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), Inflammatory bowel disease (IBD)

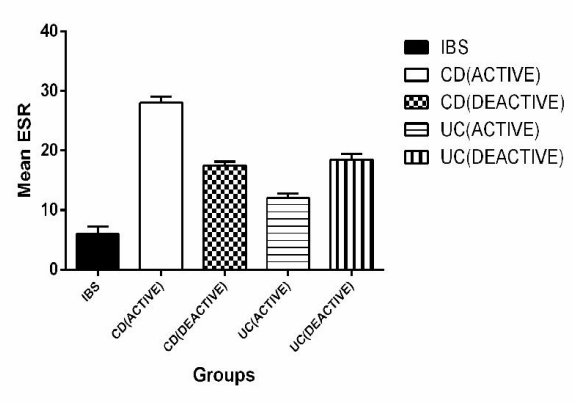
بین دو گروه IBD و IBS از لحاظ میانگین ESR اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱). همان‌گونه که در نمودار ۲ مشاهده می‌گردد در بین ۳ گروه موردمطالعه (UC، CD و IBS)، از نظر شاخص ESR اختلاف معنی‌داری به لحاظ آماری حاصل گردید (P<۰/۰۰۱). تنها اختلاف بین IBS و UC (P<۰/۰۰۱) و IBS و CD (P<۰/۰۰۱) معنی‌دار بوده است اما اختلاف معنی‌داری بین UC و CD از لحاظ ESR مشاهده نگردید (p=۰/۰۷۰).

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از آزمون Mann-Whitney، بین دو گروه IBD و IBS از لحاظ میانگین Hct اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (p=۰/۰۰۲). در بین ۳ گروه موردمطالعه (UC، CD و IBS)، از نظر شاخص Hct اختلاف معنی‌داری به لحاظ آماری حاصل گردید (p<۰/۰۰۱). تنها اختلاف بین IBS و CD (p<۰/۰۰۲) معنی‌دار بوده است اما اختلاف معنی‌داری بین IBS و UC (p=۰/۰۶۳) و همچنین UC و CD (p=۰/۱۳۸) از لحاظ Hct مشاهده نگردید (نمودار ۳).

www.SID.ir

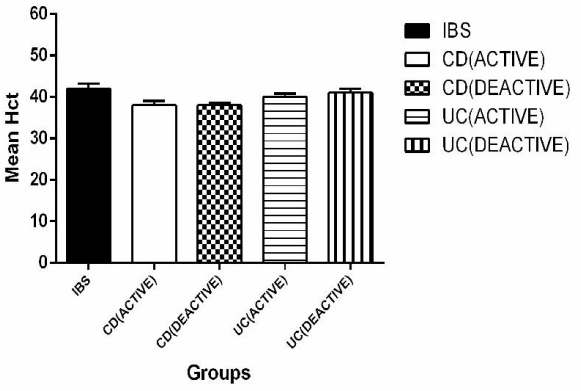
Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017



نمودار ۲- میانگین ESR در ۵ گروه موردمطالعه در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲ .

Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), Inflammatory bowel disease (IBD)

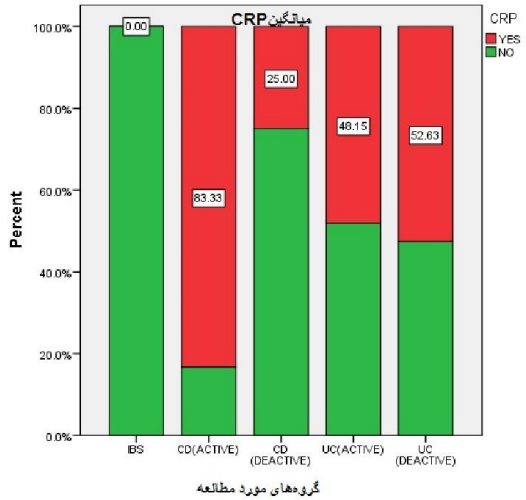


نمودار ۳- میانگین Hct در ۵ گروه موردبررسی در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲

Crohn's disease (CD), Ulcerative colitis (UC), Inflammatory bowel disease (IBD)

در بررسی مقایسه‌ای توزیع فراوانی CRP، در ۵ گروه موردمطالعه، نشان می‌دهد که بیشترین درصد CRP به ترتیب در فرم‌های فعال (۴۳/۳٪) و غیرفعال (۳۳/۳٪) UC بوده است و کمترین درصد CRP در گروه IBS (صفر درصد) مشاهده گردید که این اختلاف‌ها بر اساس آزمون دقیق فیشر از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (p<۰/۰۰۱).

در بررسی مقایسه‌ای توزیع فراوانی CRP در فرم‌های فعال و غیرفعال CD، نشان می‌دهد که درصد فراوانی CRP در فرم فعال CD برابر ۸۳/۳٪ و در فرم غیرفعال آن ۲۵٪ بوده است که این اختلاف به جهت نمونه کم، به‌صورت مرزی (Borderline) معنی‌دار بوده است (p=۰/۰۵۴).



نمودار ۴- توزیع فراوانی CRP در گروه‌های پنج‌گانه موردبررسی در بیمارستان شهید محمدی هرمزگان در فاصله زمانی ۱۳۹۳-۱۳۹۲ .

Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), Inflammatory bowel disease (IBD)

در بررسی سطح پیش‌بینی‌کننده فاکتور FCP جهت تشخیص بیماری IBD، بر اساس اطلاعات این مطالعه، نقطه جداکنندگی (Cut-off point) بر اساس نمودار ROC، میزان FCP برابر با ۷۷/۰۵ واحد با حساسیت ۹۶/۷٪ و ویژگی ۹۱/۷٪ می‌باشد که ارقام بالاتر نشان‌دهنده IBD است. سطح زیر نمودار ROC در نقطه

www.SID.ir

Archive of SID

برش مذکور برابر با ۹۶/۳٪ (P<۰,۰۰۱) با فاصله اطمینان ۹۹/۷-۹۲/۹ درصد بود.

بحث

بیماری‌های التهابی روده در حال حاضر از علل شایع درگیری‌های دستگاه گوارش هستند. مطالعات جمعیتی اخیر شیوع بیماری‌های التهابی روده را در حدود یک بیمار به ازای هر ۲۰۰ نفر در جمعیت‌های اروپای شمالی گزارش کرده‌اند [۲۱]. هنوز در کشور ما شیوع دقیق این بیماری مشخص نشده و تنها مطالعاتی بر روی جمعیتی از بیماران صورت گرفته است [۲۲]. گرچه مرگ به علت بیماری‌های التهابی روده در حال حاضر شایع نیست، اما این بیماری همچنان باعث ازکارافتادگی و مرگ و میر به‌خصوص در بالغین می‌شود که پتانسیل رشد، تحصیل و اشتغال دارند و این مسئله باعث تحمیل بار اجتماعی و اقتصادی زیادی می‌گردد [۲۲].

در حال حاضر، کولونوسکوپی و بیوپسی تنها روش برای شناسایی بیماری‌های التهابی روده است و این بیماران دارای درد شکمی و اسهال مزمن یا عودکننده بوده و اندوسکوپی و نمونه‌گیری هیستولوژیک در آنها صورت می‌گیرد. باوجوداین، انتخاب بیماران برای اندوسکوپی فقط بر اساس علائم بالینی قابل‌اعتماد نیست و بسیاری از بیماران مشکوک به IBD، یافته‌های اندوسکوپیک منفی خواهند داشت [۵] و چون این روش تهاجمی، وقت‌گیر و پرهزینه بوده و در بسیاری از بیماران ناراحت‌کننده است، باید یک متد آسان، غیرتهاجمی و ارزان جهت ارزیابی بیماران مورد بررسی قرار گیرد [۷]. استفاده از مارکرهای تشخیصی نظیر کالپروتکتین مدفوع در تشخیص و افتراق این بیماری می‌تواند مفید واقع شود؛ زیرا میزان کالپروتکتین مدفوع با مهاجرت نوتروفیل‌ها به جدار روده در شرایط التهابی حاد متناسب است.

طبق نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه میانگین FCP، ESR و CRP در گروه IBD بیشتر از گروه IBS بود؛ اما میانگین Hct در گروه IBS بیشتر بود. در مطالعه Erbayrak و همکارانش [۷] نیز میزان ESR، CRP و FCP در بیماران مبتلا به IBD نسبت به گروه شاهد (IBS) بالاتر بود. در مطالعه مهرجردی و همکاران [۲۳] و همچنین Paduchova و همکارانش [۲۴] سطح کالپروتکتین مدفوع در بیماران مبتلا به IBD به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران مبتلا به IBS گزارش گردید. افزایش ESR و CRP و کاهش Hct نشان‌دهنده افزایش التهاب در وضعیت حاد است.

همچنین در مطالعه حاضر، اختلاف معنی‌داری بین گروه UC و گروه CD از نظر میزان FCP، ESR و Hct مشاهده نگردید. از نظر میزان FCP فرم فعال CD نسبت به فرم غیرفعال ۵۰۸ واحد از FCP بیشتری برخوردار بوده است؛ اما بالعکس بین UC فعال و غیرفعال از لحاظ FCP اختلاف معنی‌داری وجود نداشته است. درصد فراوانی CRP در فرم فعال CD بیشتر از فرم غیرفعال آن بود و این اختلاف معنی‌دار بوده است؛ اما درصد CRP در فرم فعال و غیرفعال UC از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Schoepfer و همکارانش، معیار ساده اندوسکوپیک بیماری کرون (SES-CD) بیشترین همبستگی را با کالپروتکتین مدفوع داشت (r = ۰/۷۵) و پس‌ازآن، CRP (r = ۰/۵۳)، لوکوسیت خون (r = ۰/۴۲) و

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

اندکس فعالیت بیماری کرون (CDAI) (r = ۰/۳۸) بودند. در این بررسی، کالپروتکتین مدفوع تنها مارکری بود که توانست بیماری غیرفعال از نظر اندوسکوپیک را از فعالیت خفیف بیماری، بیماری خفیف را از متوسط و فعالیت متوسط بیماری را از فعالیت شدید افتراق دهد [۶]. در مطالعه Paduchova و همکارانش [۲۴] سطح کالپروتکتین مدفوع در بیماران مبتلا به CD (۱۱۳۲/۴ میکروگرم بر گرم) بالاتر از بیماران مبتلا به UC (۴۹۰/۹۸ میکروگرم بر گرم) بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در بررسی سطح پیش‌بینی‌کننده فاکتور FCP جهت تشخیص بیماری IBD بر اساس اطلاعات این مطالعه، بهترین نقطه جداکنندگی بر اساس نمودار ROC، میزان FCP برابر با ۷۷/۰۵ واحد با حساسیت ۹۶/۷٪ و ویژگی ۹۱/۷٪ می‌باشد. حساسیت و ویژگی کالپروتکتین در تشخیص بیماری IBD در مطالعات دیگر به ترتیب ۸۹٪ و ۷۹٪ [۲۵]، ۶۴٪ و ۸۰٪، [۲۶]، ۸۳٪ و ۸۴٪ [۲۷]، ۹۳٪ و ۱۰۰٪ [۹]، و ۱۰۰٪ و ۹۵٪ [۲۸] در بهترین نقطه جداکنندگی معادل ۲۵/۵ میلی‌گرم در لیتر گزارش گردید. در مطالعه Erbayrak و همکاران [۷] میزان بهترین نقطه جداکنندگی برای FCP در تشخیص بیماری IBD معادل ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم برآورد گردید. همچنین در مطالعه دیگری ارزش تشخیصی کالپروتکتین مدفوع را در افتراق IBD از IBS مورد بررسی قرار گرفت. ۲۰ بیمار مبتلا به IBD و ۲۰ بیمار مبتلا به IBS ارجاع شده به درمانگاه دانشگاه عین شمس مصر، وارد مطالعه شدند. همچنین ۱۰ فرد سالم در گروه شاهد قرار گرفتند. نتایج به‌دست‌آمده از بررسی مذکور نشان داد که در بهترین نقطه جداکنندگی معادل ۸/۱ میلی‌گرم در لیتر کالپروتکتین مدفوع دارای ارزش اخباری منفی، ارزش اخباری مثبت، حساسیت و ویژگی به ترتیب معادل: ۱۰۰، ۹۲/۲۴، ۱۰۰ و ۹۵ درصد بود. همچنین دقت تشخیصی کالپروتکتین مدفوع در پیش‌بینی IBD فعال در بهترین نقطه جداکنندگی معادل ۲۵/۵ میل ی‌گرم در لیتر برابر با ۱۰۰ درصد بود [۲۸]. در این مطالعه بیمارانی که مصرف NSAIDs را بیش از ۲ هفته داشتند از مطالعه حذف شدند؛ چراکه مشخص شده است استفاده از داروهای ضدالتهابی موجب ایجاد زخم در روده شده و موجب ایجاد جواب مثبت کاذب می‌گردد [۲۹]. همچنین، وجود خون در مدفوع و التهاب سینه نیز موجب ایجاد جواب مثبت کاذب می‌شود [۲۹]. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم بودن تعداد نمونه و محدود بودن منطقه موردمطالعه اشاره کرد. همچنین طول مدت این بیماری و اثر بر کالپروتکتین گرفته نشده است. همچنین با توجه به تأثیر سن بر بیماری‌های روده، پیشنهاد می‌شود این بررسی در گروه‌های سنی مختلف انجام گردد. با توجه به اهمیت موضوع، همچنین بهتر است اثر برخی داروهای گیاهی بر سطح کالپروتکتین و نیز مکانیسم‌های اثر آن مورد بررسی قرار گیرد.

www.SID.ir

Archive of SID

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه بیماریIBD و IBS علائم مشترکی دارند، اندازه‌گیری مدفوع می‌تواند به‌عنوان یک روش غیرتهاجمی در تشخیص و مدیریت بیماری التهابی روده بسیار مفید باشد. بررسی روش‌های بیولوژیک غیرتهاجمی که موجب تفریق بیماری از هم شود، امری لازم است. به‌طور خلاصه می‌توان گفت که در حال حاضر برای ارزیابی فعالیت بیماری، از اندوسکوپی و نمونه‌برداری استفاده می‌شود اما به نظر می‌رسد که سنجش کالپروتکتین مدفوع نیز به‌خوبی با فعالیت بیماری مرتبط است و می‌تواند به‌عنوان یک مارکر تشخیصی غیرتهاجمی مفید در افتراق دو بیماری IBD و IBS استفاده شود.

تشکر و قدردانی

از دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان جهت تأمین منابع مالی این تحقیق تشکر و قدردانی می‌گردد.

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

References

[1] Joseph B. Kirsner. Inflammatory bowel disease. Saunders, 2000.

[2] Louise Langmead, Peter Irving. Inflammatory bowel disease. OUP Oxford, Mordad 17, 1387 AP - Health & Fitness - 184 pages.

[3] Gardenbroek TJ, Tanis PJ, Buskens CJ, Bemelman WA. Surgery for crohn's disease: New developments. *Dig Surg* 2012; 29(4): 275-80.

[4] Burri E, Beglinger C. Faecal calprotectin - a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 142w13557.

[5] Lasson A, Kilander A ,Stotzer PO. Diagnostic yield of colonoscopy based on symptoms. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(3): 356-62.

[6] Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for crohn's disease (ses-cd) than crp, blood leukocytes, and the cdai. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(1): 162-69.

[7] Erbayrak M, Turkay C, Eraslan E, Cetinkaya H, Kasapoglu B, Bektas M. The role of fecal calprotectin in investigating inflammatory bowel diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(5): 421-25.

[8] Guerrant RL, Araujo V, Soares E, Kotloff K, Lima AA, Cooper WH, Lee AG. Measurement of fecal lactoferrin as a marker of fecal leukocytes. *J Clin Microbiol* 1992; 30(5): 1238-242.

[9] Schroder O, Naumann M, Shastri Y, Povse N, Stein J. Prospective evaluation of faecal neutrophil-derived proteins in identifying intestinal inflammation: Combination of parameters does not improve

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

diagnostic accuracy of calprotectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(7): 1042-35.

[10] Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, Damo S, Restrepo N, Garcia C, Munro KA, Chazin WJ, Skaar EP. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense, enhancing neutrophil killing of staphylococcus aureus .*Cell Host Microbe* 2011; 10(2): 158-64.

[11] Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the s100 proteins in cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34(4): 357-64.

[12] Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: Performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and pmn-elastase, crp, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(1): 162-69.

[13] Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for crohn's disease: A prospective multicentre study. Groupe d'etudes therapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (getaid). *Gut* 1989; 30(7): 983-89.

[14] Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: Correlation with crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(1): 40-6.

[15] Johne B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50(3): 113-23.

[16] Canani RB, Terrin G, Rapacciuolo L, Miele E, Siani MC, Puzone C, Cosenza L, Staiano A ,Troncone R. Faecal calprotectin as reliable non-invasive marker to assess the severity of mucosal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40(7): 547-53.

[17] Dorn SD, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE ,Bangdiwala SI, Drossman DA. Irritable bowel syndrome subtypes defined by rome ii and rome iii criteria are similar. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(3): 214-20.

[18] Grutzmeier S, von Schenck H. Four immunochemical methods for measuring c-reactive protein in plasma compared. *Clin Chem* 1989; 35(3): 461-63.

[19] Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2016; 9:21-9.

[20] Simsek HD, Basyigit S, Aktas B, Simsek GG, Vargol E, Kucukazman M, Nazligul Y. Assessment of the correlation between endoscopic activity and histological activity in ulcerative colitis patients. *Med Princ Pract* 2016; 25(4): 378-84.

[21] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. Incidence

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

of inflammatory bowel disease across europe: Is there a difference between north and south? Results of the european collaborative study on inflammatory bowel disease (ec-ibd). *Gut* 1996; 39(5): 690-97.

[22] Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in iran: A review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005: 20(11): 1691-695.

[23] Mehrjardi A SM, Mirskandari M, Ebrahimi Daryani N, Iranikhah T.. Comparison of fecal calprotectin level in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome.. *Govaresh* 2010; 14(11): 275-78.

[24] Paduchova Z, Durackova Z. Fecal calprotectin as a promising marker of inflammatory diseases. *Bratisl Lek Listy* 2009: 110(10); 598-02.

[25] Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 450-60.

[26] Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F,et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: A prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003; 49 (Pt 1): 861-67.

[27] Gisbert JP, McNicholl AG. Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2009; 41(1): 56-6.

[28] Hesham Ezz El Din S AAM, Manal Mohammed Abd El A, Engy Yousry El, et al. The diagnostic value of faecal calprotectin in differentiating inflammatory bowel diseases (ibd) from irriable bowel syndrome (ibs). *Report and Opinion* 2011; 26(7): 1035-042.

[29] Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluationHealth Technology Assessment, No. 17.55 . Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2013 Nov.

www.SID.ir

Archive of SID

Evaluation of Fecal Calprotectin in the Assessment of Patients with Inflammatory Bowel Disease in the Shahid Mohammadi Hospital in Hormozgan in 2013-2014

A. Mosavi[1], H. Mosavi[2], Sh. Zare[2], R. Gadarjani[3]

Received: 05/09/2016 Sent for Revision: 17/10/2016 Received Revised Manuscript: 18/02/2017 Accepted: 19/02/2017

Background and Objective: Inflammatory bowel disease (IBD) should be suspected in any patient presenting with chronic abdominal pain and diarrhea and with histological sampling for further diagnosis. The purpose of this study was to identify patients with inflammatory bowel disease by measuring fecal calprotectin.

Materials and Methods: This case-control study was conducted in the Shahid Mohammadi, hospital, in Hormozgan in 2013-2014. One hundred and twenty patients were enrolled, of which 60 were with IBD and 60 patients with IBS. FCP, ESR, Hct and CRP variables were measured in all patients. In order to compare FCP in the understudy and multiple groups, Mann-Whitney and Kruskal-wallis tests were used and one-sample t-test and ANOVA were used to compare the other indexes.

Results: According to the results of this study, there were significant differences between the two groups of IBD and IBS in terms of FCP ($p<0.05$), ESR ($p<0.05$), CPR ($p<0.05$), and Hct ($p<0.05$) variables. So that, the means of FCP, ESR, and CPR were significantly higher in IBD than IBS but the mean of Hct was higher in IBS. At a cut off value of 77.05 units, fecal calprotectin had a sensitivity of 96.7% and a specificity of 91.7%.

Conclusion: Currently endoscopy and sample-taking are used for the disease activity evaluation but fecal calprotectin measuring appears to be well related to the disease activity and can be a clinically useful non-invasive marker in differentiating IBD from IBS.

Key words: Inflammatory bowel disease, Irritable bowel syndrome, Fecal calprotectin, Hormozgan

Funding: This research was funded by Research Committee of Hormozgan University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethics Committee of Hormozgan University of Medical Sciences approved the study.

How to cite this article: Mosavi A, Mosavi H, Zare Sh, Gadarjani R. Evaluation of Fecal Calprotectin in the Assessment of Patients with Inflammatory Bowel Disease in the Shahid Mohammadi Hospital in Hormozgan in 2013-2014. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2017; 15(10): 1107-18. [Farsi]

1- *Assistant Prof., Dept. of Pathology, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran*

2- *Assistant Prof., Dept. of Internal Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran*

3- *Assistant Prof., Dept. of Biostatistics, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran*
(Corresponding Author) Tel: (076) 33711000, Fax: (076) 33711000, E-mail: kavehgh@yahoo.com

Downloaded from journal.rums.ac.ir at 12:19 IRDT on Tuesday May 30th 2017

www.SID.ir