



# האם מדידת רמת חלבון Calprotectin בצואה יכולה לנבא חומרת מחלה בחולים הסובלים מזיהום הנגרם ע"י החיידק *Clostridium difficile* ?

ד"ר אבי פרץ

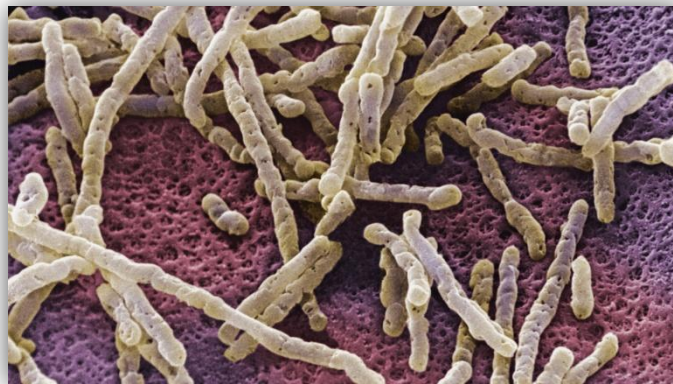
מנהל המעבדה למיקרוביולוגיה ומכון המחקר  
מרכז רפואי ע"ש פדה פוריה והפקולטה לרפואה  
בגליל אוניברסיטת בר-אילן

## רקע למחקר:

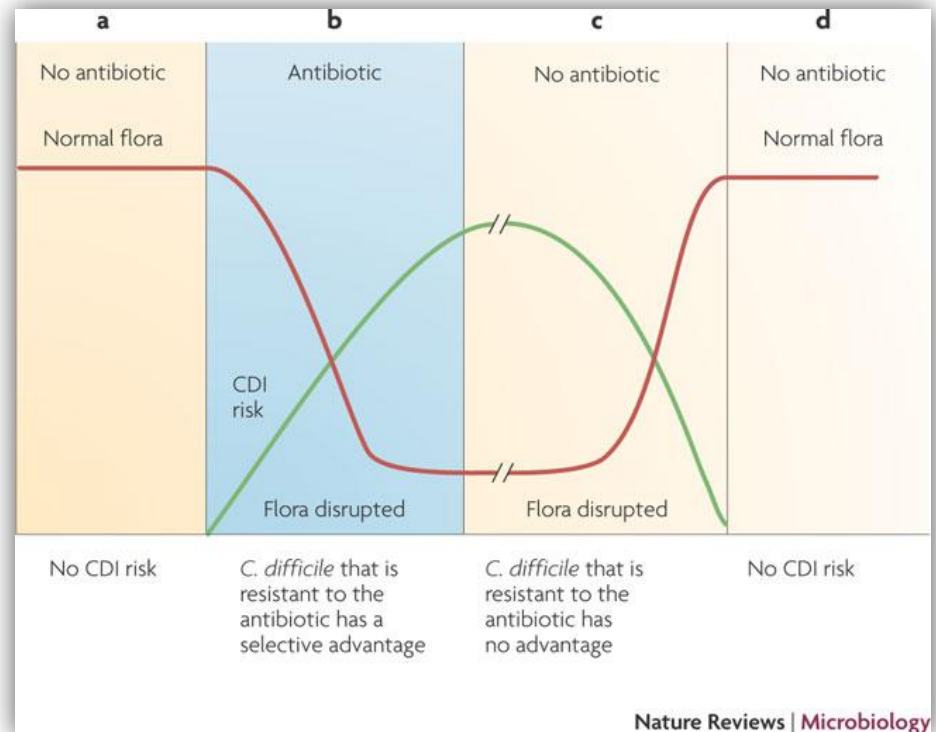
*C. difficile* הוא חיידק פתוגני המהווה גורם ראשון במעלה לזיהומי מעיים הנרכשים בבתי חולים ובמוסדות לאשפוז ממושך.

חיידק זה הוא בצילוס גרם חיובי אנאירובי מייצר ספורות, המועבר בין בני אדם במסלול צואתי-פומי.

החיידק התגלה ב-1935 אך הוחשד כגורם מחלה ב-1978. הערכה היא ש-20% מבין החולים המאושפזים המטופלים על ידי אנטיביוטיקה יידבקו בחיידק במהלך האשפוז.

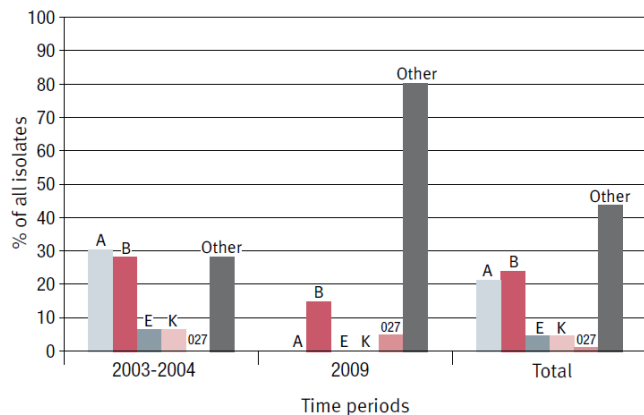


תחלואה כתוצאה מ-*C. difficile* נגרמת כתוצאה מפעולת שני רעלנים A ו-B. פעולת רעלנים אלו במעי הגס גורמת לירידה ברמת ההתנגדות הטראנס אפיתליאלית, להצטברות נוזלים, להרס האפיתליום ולתהליך דלקתי.

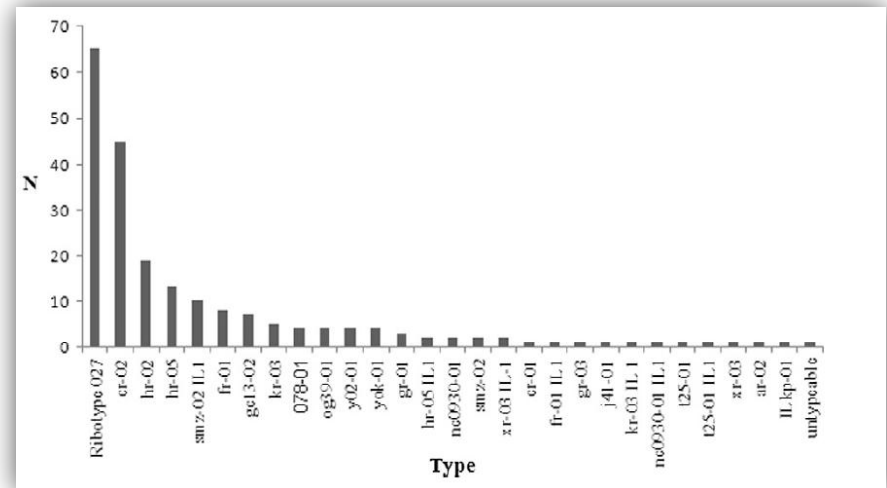


ישנם זני *C. difficile* כדוגמת הזן NAP1 שנחשבים לאלימים יותר בגלל שחרור גבוה יותר של רעלנים ע"י החיידק. זן זה הפך לבעיה אפידמיולוגית קשה, לאור שיעור התמותה הגבוה של חולים שנדבקים בזן זה ולכן קיימת חשיבות רבה בניטור אפידמיולוגי של זן זה.

**Figure 1.** Distribution of the *C. difficile* ribotypes (in columns) in the entire study group (total), and during two study periods (first period 2003–2004, second study period 2009)



Bishara, Jihad, et al. "Molecular epidemiology of Clostridium difficile in a tertiary medical center in Israel: emergence of the polymerase chain reaction ribotype 027." *IMAJ-Israel Medical Association Journal* 13.6 (2011): 338.



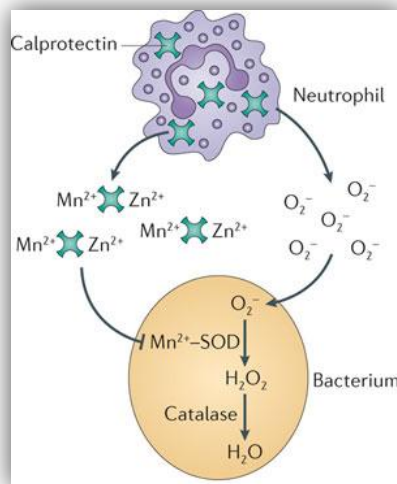
Adler, Amos, et al. "A national survey of the molecular epidemiology of Clostridium difficile in Israel: the dissemination of the ribotype 027 strain with reduced susceptibility to vancomycin and metronidazole." *Diagnostic microbiology and infectious disease* 83.1 (2015): 21-24.

Calprotectin הינו חלבון המופרש מתאי דלקת ונוכחותו בצואה מהווה מדד לדלקת במעי.

Calprotectin קושר סידן ואבץ שמשקלו המולקולארי 36,500 דלטון, והוא מורכב מ-3 שרשראות פוליפפטידיות.

החלבון מקודד על ידי הגן 8A100S, ובנוכחות סידן Calprotectin עמיד ביותר בפני הידרוליזה אנזימטית.

Calprotectin מהווה כ-40 עד 50% מכלל החומר הציטוזולי בתאים נויטרופילים, ומשחק תפקיד מרכזי בתפקיד ההגנתי של תאים אלה, על ידי התכונות האנטימיקוביאליות שלו, כנגד חיידקים כמו גם כנגד פטריות.



ההתוויות הספציפיות למדידת Calprotectin בצואה הן לזיהוי של מחלת מעי אורגנית דלקתית (IBD) כגון מחלת קרוהן וקוליטיס כיבית במבוגרים ובילדים, באופן שעשוי להבדיל בין אלה לבין תסמונת המעי הרגיש (IBS), ולחסוך בצורך בבדיקות קולונוסקפיה.

מדידות סדרתיות של רמת Calprotectin מסייעות בניטור הטיפול התרופתי או האחר ב-IBD, ויכולות לנבא רגיעה או התלקחות במהלך המחלה.

# מטרת המחקר הייתה לבדוק את רמות החלבון קלפרוטקטין בצואה של חולי CDI ולבדוק האם רמת החלבון יכולה לנבא חומרה בפרט במחלה הנגרמת ע"י הזן NAP1

Cell Host & Microbe  
Article



## Zinc Sequestration by the Neutrophil Protein Calprotectin Enhances *Salmonella* Growth in the Inflamed Gut

Janet Z. Liu,<sup>1,2</sup> Stefan Jellbauer,<sup>1,2</sup> Adam J. Poe, Nicole A. Restrepo,<sup>7</sup> Martin P. Hosking,<sup>2,3</sup> Robert Walter J. Chazin,<sup>7</sup> Thomas Vogl,<sup>9</sup> Johannes Roth<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Microbiology and Molecular Genetics



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ajem](http://www.elsevier.com/locate/ajem)



Original Contribution

Fecal calprotectin: can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children?

Murat Duman, MD<sup>a,\*</sup>, Pinar Gencpinar, MD<sup>b</sup>,  
Özlem Üzümlü, MD<sup>d</sup>, Durgül Çelik, MD<sup>a</sup>, A. Ar

<sup>a</sup> Department of Pediatric Emergency Care, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

<sup>b</sup> Department of Pediatric Neurology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

<sup>c</sup> Department of Medical Microbiology, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

<sup>d</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

wjg@wjgnet.com  
doi:10.3748/wjg.v16.i27.3406

ISSN 1007-9327 (print)  
© 2010 Baishideng. All rights reserved.

BRIEF ARTICLE

## Can chronic gastritis cause an increase in fecal calprotectin concentrations?

Massimo Montalto, Antonella Gallo, Gianluca Ianaro, Luca Santoro, Ferruccio D'Onofrio, Riccardo Ricci, Giovanni Cammarota, Marcello Covino, Monica Vastola, Antonio Gasbarrini, Giovanni Gasbarrini

משתתפי המחקר: חולים שאובחנו כסובלים מ-CDI בתקופה שבין החודשים יוני 2014 עד מאי 2015 במרכז הרפואי פוריה.  
לגבי כל מטופל נאספו נתונים דגמוגרפים הכוללים מין, גיל והאם מדובר בזיהום נרכש (נוזוקומיאלי), תמותה במהלך 30 יום וכן תוצאות בדיקות מעבדה שונות.

זיהוי CDI בוצע באמצעות בדיקה מולקולארית (RT-PCR) באמצעות מערכת GenExpert (Xpert<sup>®</sup> *C. difficile*, Cepheid, Sweden) המאפשרת זיהוי ישיר מהצואה ובנוסף זיהוי של הזן NAP1.





## : מדידת רמת Calprotectin

בוצעה באמצעות המערכת (Saluggia, Italy) Liaison<sup>®</sup> בשיטת (CLIA) Chemiluminescent immunoassay עד לרמה מקסימאלית של  $800 \mu\text{g/g}$



## ביצוע תרבית ל-CD וביצוע מבחני רגישות לאנטיביוטיקה:

תרביות בוצעו ע"ג מצע הגידול CHROMagar™ C.difficile (bioMérieux, Durham, NC) מדובר במצע סלקטיבי המאפשר זיהוי של CD. מושבות CD מתקבלות ע"ג מצע זה בצבע שחור עם שוליים אסימטריות.



משך התרבית 48 שעות בתנאים אנאירוביים.

מבחני רגישות לאנטיביוטיקה בוצעו לתכשירים Metronidazole ו-Vancomycin בשיטת Etest לקביעת רמת MIC. אינטרפטציה של מבחני הרגישות בוצעה ע"פ סטנדרטים של ה-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). ע"פ קריטריונים אלו החיידק CD נחשב עמיד לתכשיר אנטיביוטי במידה ורמת ה-MIC היא  $>2\text{mg/L}$

### Clostridium severity score index (2008 Lippincott Williams & Wilkins)

- Altered mental status (documented on record)
- Abdominal pain or distention (documented on record)
- Leukocytosis (WBC > 20,000) or leukopenia (WBC < 1500) or > 10% bands
- Hypoalbuminemia (< 2.5 mg/dL)
- Ascites or colitis (documented by imaging)
- Hypotension (mean arterial pressure < 65 mm Hg)
- Fever ( $\geq 101^{\circ}\text{F}$ )
- Tachycardia ( $\geq 110$  beats/min)
- Admission or intensive care unit transfer

Each criteria = 1 point

**1-3 criteria: mild disease**

**4-6 criteria: moderate disease**

**> 7 criteria: severe disease**

\*WBC indicates white blood cell count

## תוצאות:

Parameter	Mean (percent/ range)
Nap 1/BI/027	7 (24.1%)
Antibiotic resistance	
<u>Metronidazole</u>	3 (10.3%)
Vancomycin	5 (17.2%)
Male	15 (51.7%)
Age (years)	64.5 (17-95)
Functionally debilitated	15 (51.7%)
Community acquired CDI	13 (44.8%)
Nosocomial CDI	16 (55.2%)
Body temperature (°C)	37.0 (36-39.4)
Peripheral white blood cell count (/ml)	13,363 (3070-43,210)
Creatinine(g/dL)	1.3 (0.2-6.7)
Disease recurrence in 30 days	10 (34.5%)
30 day mortality	2 (6.9%)

נמצא שרמת החלבון קלפרוטקטין בחולים שסבלו מזיהום הנגרם ע"י הזן NAP1 היו גבוהות משמעותית בחולים שסבלו מזיהום הנגרם ע"י זנים אחרים ( $p < 0.0005$ ).

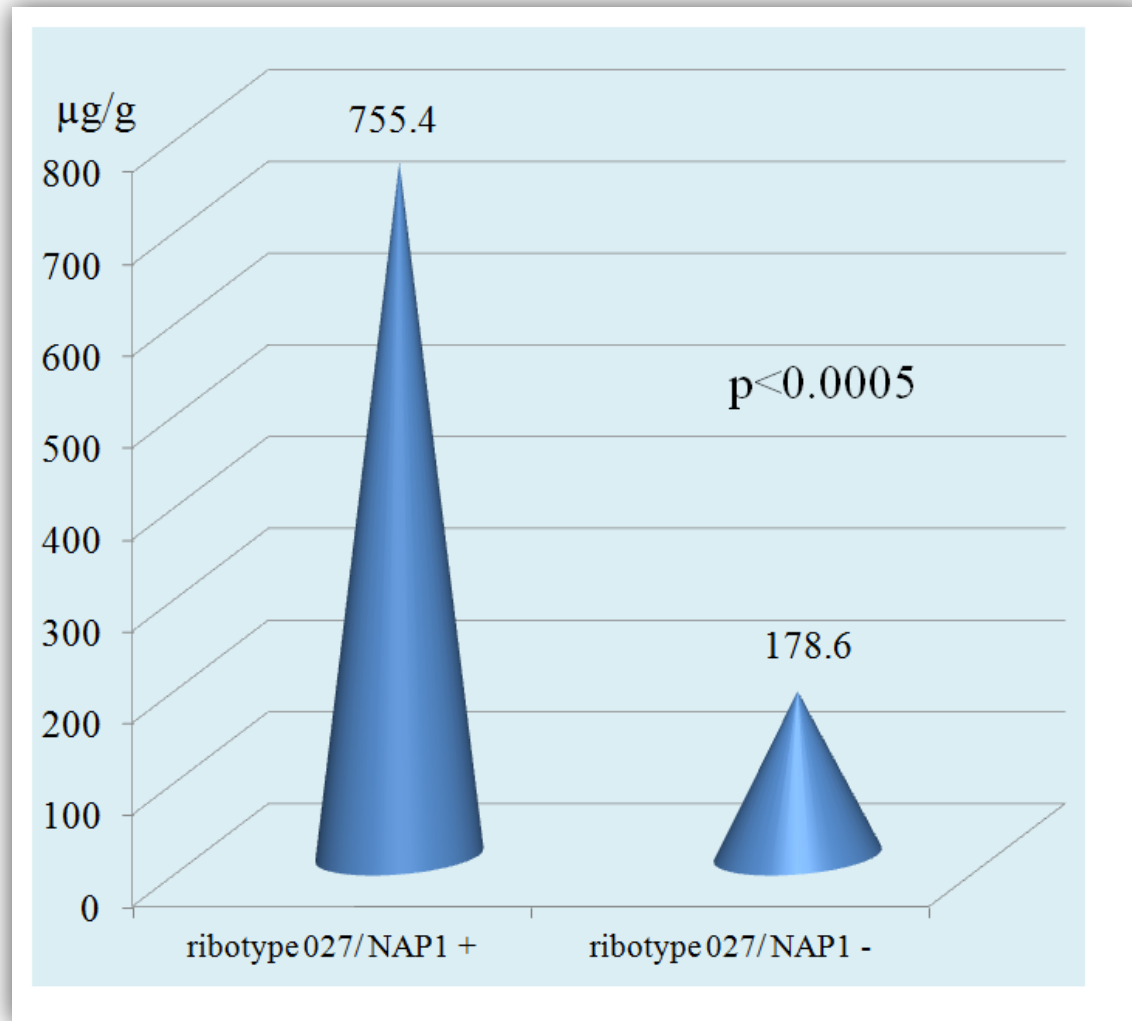
בחולים עם הזן NAP1 הרמה ההמוצעת הייתה  $659-755.4 \mu\text{g/g}$  (800), ובזנים האחרים  $178.6 \mu\text{g/g}$  (21-522).

נמצאה קורולציה בין רמות גבוהות של קלפרוטקטין בצואה לבין לויקוציטוזה ( $p = 0.0021$ ).

נמצא קשר בין ציון גבוה ב- Clostridium severity score index לבין רמות גבוהות של קלפרוטקטין אולם לא נמצאה מובהקות סטטיסטית ( $p = 0.0685$ ).

לא נמצאה קורולציה בין רמת קלפרוטקטין לבין עמידות לאנטיביוטיקה, גיל, עליה בטמפי' הגוף ולגביי מקום רכישת הזיהום.

# Correlation of fecal Calprotectin and Ribotype 027



## מסקנות:

קיימת עליה ברמת החלבון Calprotectin בצואה של חולים הסובלים מזיהום הנגרם ע"י CD.

הרמה גבוהה משמעותית בהרבה בחולים בהם מדובר בזן NAP1.

קיימת קורלציה בין רמות Calprotectin לבין לויקוציטוזה.

נדרשת הגדלה של קבוצת המחקר בכדיי לנסות לבדוק שוב האם ניתן למצוא מובהקות בין רמת Calprotectin לחומרת מחלה לאור העובדה שנמצא קשר בין Clostridium severity score index לבין רמות גבוהות של Calprotectin

**תודה על ההקשבה**