

## شاخص‌های دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به بیماری فیروز کیستیک مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) اصفهان

مجید کیوانفر<sup>۱</sup>، مه‌ری میرزایی<sup>۲</sup>، پیمان نصری<sup>۱</sup>، محسن رئیسی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** فیروز کیستیک (Cystic fibrosis) CF به عنوان یک بیماری کشنده‌ی ژنتیکی سبب بروز علائم و عوارض گوناگون می‌گردد. هدف از این مطالعه، بررسی مشخصات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به CF بود.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مقطعی از بهمن ماه ۱۳۹۸ تا بهمن ماه ۱۳۹۹ صورت گرفت. ۱۰۰ نفر از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) اصفهان که مبتلا به بیماری CF بودند، وارد مطالعه شدند و کلیه مشخصات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران گردآوری و مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیماران مبتلا به CF در این مطالعه، ۵۸ درصد پسر و ۴۲ درصد دختر بودند. میانگین سنی بیماران ۱۰۲ ماه و در محدوده‌ی سنی ۵-۱۵ سال بود. میانگین سن کودکان مبتلا به CF در زمان تشخیص، ۱۵ ماه بود. ۶۲ درصد بیماریانی که در آن‌ها حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه اندازه‌گیری شد، درگیری خفیف، ۲۸ درصد درگیری متوسط و ۱۰ درصد درگیری شدید نشان دادند. GERD (Gastroesophageal reflux disease) با ۲۶ درصد، پولیپ بینی و آسم با فراوانی نسبی به ترتیب: ۱۳ و ۱۰ درصد، شایع‌ترین عوارض در بین بیماران مبتلا به CF، مشاهده شدند. تنها ۱۸ درصد از بیماران مبتلا به CF، تست ژنتیک انجام داده بودند. تنها یک بیمار در مطالعه‌ی حاضر، از دورانز آلفا استفاده می‌کرد. از نظر طول عمر، تنها ۵ درصد از بیماران، سن بالای ۱۸ سال داشتند.

**نتیجه‌گیری:** در مقایسه با کشورهای پیشرفته که غربالگری نوزادی دارند، بیماران مبتلا به CF در این مطالعه، دیرتر تشخیص داده شده‌اند. همچنین بیماران مبتلا به CF ضمن بهره‌مندی کمتر از داروهای اصلی کنترل‌کننده‌ی بیماری، طول عمر کمتری نیز داشتند.

**واژگان کلیدی:** مطالعات اپیدمیولوژیک؛ فیروز کیستیک؛ بیماری ژنتیکی؛ پسودوموناس؛ اسپرومتری

**ارجاع:** کیوانفر مجید، میرزایی مه‌ری، نصری پیمان، رئیسی محسن. شاخص‌های دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به بیماری فیروز

کیستیک مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) اصفهان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۸۹): ۷۷۵-۷۸۲

#### مقدمه

فیروز کیستیک (Cystic fibrosis)، یک اختلال چند سیستمی توارثی کودکان و بالغین است. شیوع این بیماری در جمعیت‌های مختلف متفاوت و در حدود ۱ در ۲۵۰۰ تولد زنده است و فراوانی حاملین این بیماری حدود ۴ درصد گزارش شده است (۱). اختلال در عملکرد پروتئین تنظیم‌کننده‌ی هدایت غشایی سیستمیک فیروزیس (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein)، که ناشی از جهش‌های متنوع در ژن این پروتئین (ناحیه‌ی ۱۱.۳q۷)

می‌باشد (۲)، تنظیم و هدایت یونی کانال غشایی را برهم زده موجب افزایش غلظت و ترشح مخاطی در مسیرهای هوایی و اندام‌هایی مانند لوزالمعده، کبد و روده شده و بیماری را به سمت مجموعه‌ای وسیع و متنوع از علائم و عوارض پیش می‌برد (۳-۵).

فیروز کیستیک در ماه‌های ابتدایی تولد با وزن‌گیری ناکافی و علائم خفیف تنفسی بروز می‌کند (۶). تظاهرات بیماری بسیار متفاوت است و حتی در بیماران با جهش ژنتیکی یکسان، تظاهرات بالینی می‌تواند کاملاً متفاوت باشد، در بعضی از جهش‌های ژنتیکی

۱- استادیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- زبیدنت، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محسن رئیسی؛ دانشیار، گروه بیماری‌های کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mohsenreisi72@yahoo.com

حسین (ع) اصفهان به مدت یک‌سال از اول بهمن ۱۳۹۸ تا اول بهمن سال ۱۳۹۹ صورت گرفت. کلیه مراجع‌کنندگان به این مرکز که معیارهای تشخیصی CF را داشتند وارد مطالعه شدند. معیارهای تشخیصی CF بر اساس تعریف جامعه‌ی فیبروز کیستیک اروپا (European Cystic Fibrosis Society) به شرح زیر بود:

الف: دوبار تست کلر عرق بالای ۶۰ میلی‌مول در لیتر  
ب: یک تست عرق بالای ۶۰ میلی‌مول در لیتر به علاوه دو موتاسیون شناخته شده CF

ج: در صورت تست عرق کمتر از ۶۰ میلی‌مول در لیتر حداقل دو مورد از موارد زیر وجود داشته باشد:

- وجود دو موتاسیون شناخته شده CF
- وجود پتانسیل غیر طبیعی مخاط بینی
- تظاهرات بالینی تیپیک CF (۵، ۱۹).

معیار خروج از مطالعه رد تشخیص فیبروز کیستیک در شروع و یا در حین انجام مطالعه بود.

بیماران توسط دستیار کودکان و پزشک فوق تخصص ریه در هر مراجعه ویزیت و کلیه اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی بیماران ثبت گردید. این اطلاعات شامل ثبت جنس، سن، محدوده‌ی سنی، استان محل تولد، سن تشخیص بیماری، شاخص توده‌ی بدنی تظاهرات بالینی، بیماری‌های همراه (مانند نارسایی لوزالمعده، دیابت و غیره)، عوارضی مانند مکنونیوم ایلئوس و غیره، سطح کلر عرق، میزان الاستاز مدفوع، استفاده از آنزیم پانکراس، استفاده از داروهای استنشاقی، میکروارگانسیم‌های ترشحات تنفسی و تست اسپرومتری بود. تست اسپرومتری با توجه به استانداردهای جامعه‌ی توراکس آمریکا برای بیماران بالای ۶ سال هر ۶ ماه یکبار انجام شد. کشت میکروارگانسیم‌های ترشحات تنفسی هر ۳ ماه یک بار صورت گرفت. بررسی اختلال تحمل گلوکز با ۷۵ گرم گلوکز خوراکی در بیماران بالای ۱۰ سال انجام شد.

تمامی آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام گرفت. توصیف داده‌ها به صورت بیان شاخص‌هایی شامل میانگین، میانه، مد و انحراف معیار انجام شد.

### یافته‌ها

جمعاً تعداد ۱۰۰ نفر بیمار مبتلا به فیبروز کیستیک وارد مطالعه شدند. ۵۸ درصد این بیماران، پسر (۵۸ نفر) و ۴۲ درصد دختر (۴۲ نفر) بودند. میانگین سنی بیماران ۱۰۲ ماه بود. میانگین سن تشخیص بیماری ۱۵ ماه و محدوده‌ی سنی تشخیص بیماری از ۵- سال بود. ۸۵ درصد افراد (۸۵ نفر) تا قبل از یک سالگی و ۱۵ درصد (۱۵ نفر)

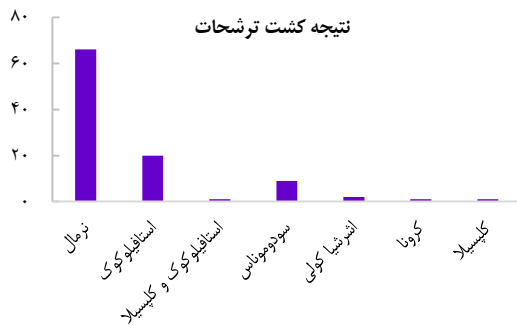
تظاهرات بیماری می‌تواند از بسیار خفیف تا بسیار شدید در دو بیمار مختلف، متغیر باشد (۷). مهم‌ترین علت مرگ بیماران در این بیماری، عفونت‌های مزمن تنفسی، برونشکنازی وسیع و پیشرونده، در نهایت بیماری ریوی پیشرفته، نارسایی تنفسی همراه با افزایش فشار شریان ریوی است (۸). از عوارض دیگر بیماری، نارسایی اگزوکراین پانکراس (Exocrine pancreas) و التهاب پانکراس در اوایل زندگی (۹)، کمبود کلرید سدیم (Sodium chloride deficiency) SCD (۱۰)، ریونسینوزیت مزمن و پولیپ بینی (۱۱)، پرولاپس رکتوم (Rectal prolapse) (۱۲)، به وجود آمدن سنگ کیسه صفرا (Cholelithiasis) (۱۳) و هیپرگلیسمی مرتبط با انسولین است (۱۴). از طرفی دیگر فیبروز کیستیک ممکن است به صورت نارسایی رشد و گاه عامل سیروز و فرم‌های دیگر اختلالات کبدی بروز کند (۴، ۱۵). بنابراین، این بیماری در تشخیص افتراقی بسیاری از بیماری‌های کودکان مطرح می‌شود. پیشرفت‌های درمانی بیماری فیبروز کیستیک در سال‌های اخیر با هدف بهبود کیفیت زندگی و مدیریت این بیماری مطرح بوده است و سبب افزایش امید به زندگی در این بیماران شده است (۱۱) این درمان‌ها شامل استفاده از داروهای استنشاقی و درمان‌های تنفسی، درمان بیماری‌های همراه، مشاوره‌ی ژنتیک، رژیم‌های غذایی، مکمل‌های غذایی، غربالگری نوزادان، درمان آنتی‌بیوتیکی و پیوند ریه است. در سال‌های اخیر درمان با اواکافتور (Ivacaftor) برای بیماران با جهش D۵۵۱G و هشت جهش دیگر مورد استفاده قرار گرفته که مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا بوده است (۱۶، ۱۷).

در ایران مطالعات انجام شده درباره‌ی این بیماری بسیار محدود است و بر طبق برخی مطالعات، این بیماری در ایران از آنچه قبلاً تصور می‌شد شیوع بیشتری داشته است (۱۸). با این حال در کشور ما ثبت استاندارد اطلاعات بیماران جهت هماهنگ‌سازی درمان و پیگیری بیماری و اطلاع از وضعیت موجود آن‌ها وجود ندارد. هدف از این مطالعه، بررسی مشخصات دموگرافیک، بالینی و پاراکلینیک در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) اصفهان (یک بیمارستان رفراال سطح ۴ در مرکز ایران) بود. با توجه به اینکه بیماری فیبروز کیستیک یکی از علل مهم ناتوانی و مرگ و میر کودکان و نوجوانان در کشور ما شناخته می‌شود، امید می‌رود با انجام این مطالعه، از اطلاعات به دست آمده، روند پیگیری و انجام اقدامات تشخیصی و درمانی این بیماران را به صورت سیستماتیک انجام داد و از این داده‌ها در جهت تنظیم برنامه‌ریزی‌های آینده و اجرای سیاست‌های بهداشتی استفاده نمود.

### روش‌ها

این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی در بیمارستان کودکان امام

۳۰ درصد (۳۰ نفر) توبرامایسین استنشاقی و درصد استفاده از داروی استنشاقی دورناز آلفا، ۱ درصد بود.



شکل ۱. وضعیت کشت ترشحات تنفسی در بیماران مبتلا به فیروز کیستیک مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) در سال ۹۹-۱۳۹۸

۳۶ درصد از بیماران مبتلا به CF در یک‌سال اخیر، گرافی و ۴ درصد CT Scan گرفته بودند و ۸۵ درصد از بیماران بالای ۶ سال در یک‌سال گذشته اسپرومتری انجام داده بودند. شاخص پراگندگی حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه (Forced expiratory volume in one second) در طبقات سنی مختلف در بیماران مبتلا به CF مورد مطالعه نشان داد که با افزایش سن از میزان حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه در بیماران مبتلا به CF کاسته می‌شود.

بعد از یک سالگی تشخیص داده شده بودند. ۶۱ درصد بیماران مورد مطالعه (۶۱ نفر) دارای نسبت فامیلی درجه یک بودند. محل تولد ۸۱ درصد بیماران (۸۱ نفر)، اصفهان و بقیه مربوط به سایر شهرستان‌ها بودند. در ۹۴ درصد بیماران (۹۴ نفر) نارسایی پانکراس گزارش شد. در ۸۵ درصد از بیماران بالای ۶ سال (۵۰ نفر) حداقل یک بار تست عملکرد ریوی (PFTs (Pulmonary function test انجام شده بود. در ۸۹ درصد از بیماران، حداقل یک بار کشت ترشحات تنفسی انجام شده بود، ۹۶ درصد از بیماران (۹۶ نفر)، حداقل یک بار ویزیت شده بودند و ۷۵ درصد از بیماران بیش از یک بار ویزیت شده بودند (جدول ۱).

۲۹ درصد بیماران، سابقه‌ی بستری نوزادی داشتند که علت اصلی بستری، مشکلات تنفسی (۸ درصد) و ایلوس مکنونوم (۸ درصد) بود. بررسی ژنتیکی در ۱۸ درصد بیماران کیستیک فیروز انجام گردیده بود (۱۸ نفر) (جدول ۲).

۸ بیمار جدید در طی مطالعه (سال ۹۸-۹۹) تشخیص داده شد و ۴ بیمار به علت بیماری ریوی پیشرفته و نارسایی تنفسی (Advanced lung disease) فوت کردند.

از بین ۱۰۰ بیمار، ۴۴ نفر (۴۴ درصد) نتیجه‌ی آخرین کشت ترشحات تنفسی مثبت گزارش شد. کشت پسودوموناس آئروژینوزا در ۹ درصد بیماران مثبت بود (شکل ۱).

۳۴ درصد از بیماران (۳۴ نفر) آزیترومایسین خوراکی دریافت کردند، ۸ درصد (۸ نفر) آمیکاسین استنشاقی مصرف می‌کردند.

جدول ۱. برخی از پارامترهای دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مورد مطالعه مبتلا به فیروز کیستیک در سال ۹۹-۱۳۹۸ در بیمارستان کودکان امام حسین (ع)

ویژگی‌ها	تعداد	درصد	میانگین $\pm$ انحراف معیار
جنس	۵۸	۵۸	-
پسر	۵۸	۵۸	-
دختر	۴۲	۴۲	-
سن (سال)	۵	۵	۶۳/۸۷ $\pm$ ۱۰۲
افراد بالای ۱۸ سال	۵	۵	-
سن تشخیص بیماری [محدوده سنی: ۱-۵ سال]	۸۵	۸۵	۳۳/۳۶ $\pm$ ۱۵
قبل یک‌سالگی	۱۵	۱۵	-
بعد یک‌سالگی	۱۵	۱۵	-
نسبت فامیلی	۶۱	۶۱	-
درجه یک	۶۱	۶۱	-
سایر	۳۹	۳۹	-
محل تولد	۸۱	۸۱	-
اصفهان	۸۱	۸۱	-
سایر استان‌ها	۱۹	۱۹	-
نارسایی پانکراس	۹۴	۹۴	-
بله	۹۴	۹۴	-
خیر	۶	۶	-
مصرف مکمل آنزیم پانکراس	۹۴	۹۴	-
بله	۹۴	۹۴	-
خیر	۶	۶	-

جدول ۲. توزیع فراوانی بررسی ژنتیک و جهش‌های مشاهده شده در بیماران مبتلا به فیروز کیستیک مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) در سال ۹۹-۱۳۹۸

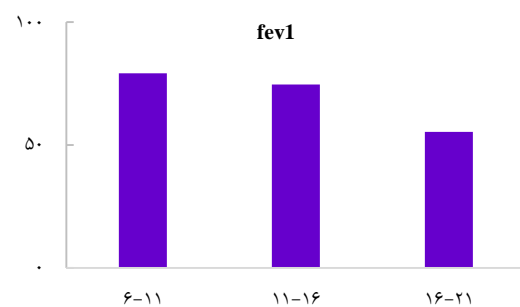
نوع ژن	تناوب	درصد	درصد اعتبار
بررسی نشده	۸۲	۸۲/۰	۸۲/۰
1517 T>C	۱	۰/۱	۱/۰
IVS87T polymorphism	۳	۳/۰	۳/۰
2183AA>G Homozygous	۲	۰/۲	۰/۲
NP-000483-3	۱	۱/۰	۱/۰
C.575A>G	۱	۱/۰	۱/۰
C.1393-1G>A	۱	۱/۰	۱/۰
C.3871C>T	۱	۱/۰	۱/۰
C.205L-2delAAinsG	۱	۱/۰	۱/۰
C.328G>C	۱	۱/۰	۱/۰
f508del,G542X,G551D,N1303K,R553X,R117H,621+G>T	۱	۱/۰	۱/۰
F508del	۴	۴/۰	۴/۰
بدون جهش	۱	۱/۰	۱/۰
مجموع	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

۹ بیمار (۹ درصد) مبتلا به درجاتی از بیماری کبدی تشخیص داده شدند که از بین آنها، ۴ مورد (۴ درصد) درگیری شدید داشتند. ۲۷ درصد از بیماران، دچار کلاسیک انگشتان شده بودند. ۹ درصد از بیماران، افسردگی داشتند. از بین بیماران، ۹ درصد تاکنون سابقه بستری در بیمارستان نداشتند و ۳۱ درصد متعدد بستری شده بودند. ۱۷ درصد از بیماران، سابقه ایلتا به CF در خانواده را ذکر می‌کردند. ۳۹ درصد از بیماران، واکسن آنفلونزا را دریافت کرده بودند. زمان مطالعه همزمان با شیوع بیماری کرونا بود. از بین بیماران CF مورد مطالعه، ۶ درصد در طی سال ۹۹-۱۳۹۸ مبتلا به کرونا شده بودند. ۱۷ درصد بیماران CF با فرد سیگاری تماس داشتند.

### بحث

مطالعات بالینی و آزمایشگاهی بیماران فیروز کیستیک، سالیانه توسط بسیاری از سازمان‌های جهانی از جمله (Cystic Fibrosis Foundation) انجام می‌شود (۲۰). با توجه به اینکه در حال حاضر، این سازمان، معتبرترین منبع مدیریت و آمار بیماران فیروز کیستیک می‌باشد، در این قسمت، آمار موجود در کشورمان را با آمار این سازمان به عنوان پیشرفته‌ترین مرکز درمان بیماران مقایسه کردیم. بر طبق مطالعه‌ی ما که بر روی ۱۰۰ بیمار فیروز کیستیک انجام گردید، ۵۸ درصد بیماران پسر بودند ولی بر طبق CFF report in 2019 (۲۱) و UK Patient registry data 2017 (۲۲) توزیع جنسی بیماری CF تقریباً در هر دو جنس یکسان است (۵۱/۸ درصد = زن، ۵۲/۹ درصد = مرد).

همچنین شکل ۲، فراوانی و درصد حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه در سه حالت درگیری شدید، متوسط و خفیف بر اساس طبقات سنی را نشان می‌دهد. بر این اساس ۶۲ درصد بیمارانی که در آنها حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه اندازه‌گیری شد، درگیری خفیف، ۲۸ درصد، متوسط و ۱۰ درصد، شدید نشان دادند. ۹ نفر به دلیل شرایط موجود و شیوع کرونا اسپرومتری انجام ندادند (شکل ۲).



شکل ۲. حجم بازدمی با فشار در یک ثانیه بر اساس طبقات سنی (سال) در بیماران فیروز کیستیک بالای ۶ سال مراجعه‌کننده به بیمارستان کودکان امام حسین (ع) در سال ۱۳۹۸

(GERD) به عنوان یک عارضه‌ی شایع در بیماران مورد مطالعه مشاهده شد (۲۶ درصد). پولیپ بینی و آسم با ۱۳ و ۱۰ درصد از دیگر عوارض شایع گزارش شده بودند. در ضمن در ۸۹ بیمار آنزیم‌های کبدی AST و ALT مورد بررسی قرار گرفته بود که

به CF که بیماری ریوی Mild دارند (۷۰ درصد  $FEV1 >$ ) از ۳۳/۸ درصد در سال ۱۹۸۹ به ۷۸/۳ درصد در سال ۲۰۱۹ افزایش پیدا کرده است و نیز این نسبت در بیماری ریوی Sever (۴۰ درصد  $FEV1 <$ ) از ۲۴ درصد در سال ۱۹۸۸ به ۲/۶ درصد در سال ۲۰۱۹ کاهش پیدا کرده است (۲۱).

در مطالعه‌ی ما در بین بیمارانی که اسپیرومتری انجام داده بودند، ۶۲ درصد بیماران درگیری خفیف ریوی، ۲۸ درصد، درگیری متوسط و ۱۰ درصد، درگیری شدید داشتند و متوسط  $FEV1$  در افراد ۶-۱۱ سال (۷۹ درصد) و ۱۱-۱۶ سال (۷۶ درصد) و ۱۶-۲۱ سال (۵۷ درصد) بود که نشان‌دهنده‌ی روند کاهشی  $FEV1$  با افزایش سن می‌باشد. این آمار هر چند امیدوارکننده و نزدیک به آمارهای کشورهای پیشرفته است اما می‌تواند گمراه‌کننده باشد، چون محدوده‌ی سنی بیماران ما با محدوده‌ی سنی کشورهای پیشرفته بسیار متفاوت و تعداد بیماران ما در سن بزرگسالی بسیار اندک است.

بر اساس CFF report in 2019، شمار واکسیناسیون آنفولانزا در افراد بالاتر از ۶ ماه، ۷۸/۳ درصد جمعیت کل و ۸۹/۹ درصد آن‌ها با وضعیت واکسیناسیون شناخته شده است (به استثناء ۱۳ درصد با وضعیت ناشناخته) (۲۰) اما در مطالعه‌ی ما تنها ۳۹ درصد واکسن آنفولانزا دریافت کرده بودند که با توجه به وضعیت اقتصادی بیماران و نبود پوشش بیمه‌ای مناسب جهت واکسیناسیون این میزان قابل توجه است.

بر اساس CFF report in 2019، ۹۸/۶ درصد افراد حداقل یک کشت حلق و ۵۵/۵ درصد افراد، ۴ و بیشتر کشت ریوی داشتند (۲۱) و در مطالعه‌ی ما حدود ۹۰ درصد بیماران در طی یک سال مطالعه، حداقل یک نوبت کشت حلق داشتند که نشان‌دهنده‌ی مؤثر بودن اقدامات انجام شده در راستای راه‌اندازی درمانگاه فیروز کیستیک می‌باشد.

در سال ۲۰۱۹ در آمریکا بیشترین شیوع میکروارگانسیم‌های تنفسی ابتدا استاف اورئوس و سپس به ترتیب: *Pseudomonas aeruginosa* (Meticillin-Sensitive Staphylococcus) و *MSSA (aureus)* و *Haemophilus influenzae* بود (۲۱) و مطابق با آن این ترتیب نیز در مطالعه‌ی ما ابتدا استاف اورئوس و سپس پسودوموناس آئروژینوزا بود (۲۱ درصد استاف اورئوس و ۹ درصد پسودوموناس آئروژینوزا)، اگر پاسخ کشت‌های تنفسی بیماران ما با رجیستری‌های کشورهای پیشرفته مقایسه گردد، تفاوت بسیار زیادی در تنوع ارگانسیم‌های گزارش شده دیده می‌شود، که ناشی از عدم دسترسی این دسته از بیماران به یک آزمایشگاه رفرانس مطابق با استانداردهای بین‌المللی است (۲۱، ۲۲).

مدیریت عوارض ناشی از بیماری فیروز کیستیک موجب بهبود و کیفیت زندگی بیماران می‌گردد (۳۸). بیشترین عارضه‌ی ثبت شده

میانگین سنی بیماران در این مطالعه، ۱۰۲ ماه (۸/۵ سال) بود در حالی که طبق CFF report in 2019، میانگین سنی بیماران مبتلا به CF، ۲۲/۷ سال بود و بیماران  $< ۱۸$  سال ۵۶ درصد بوده در حالی که در مطالعه‌ی ما تنها ۵ درصد بودند.

در مطالعه‌ی بزرگتری که توسط Aghamohammadi و همکاران انجام شد نیز این میزان ۵/۲ درصد بوده است (۱۹)، که نشان‌دهنده‌ی بقای بیشتر بیماران مبتلا به CF در آمریکا می‌باشد. این امر با عدم تأخیر در تشخیص و شروع به موقع و سریع درمان و پیگیری صحیح بیماران مرتبط بود.

در مطالعه‌ی ما، ۸۵ درصد بیماران در سن  $> ۱$  سال تشخیص داده شده بودند و سن متوسط تشخیص بیماری ۱۵ ماه بود. سن متوسط تشخیص بیماری فیروز کیستیک در CFF report in 2019، ۳ ماه بوده است (۲۱). برطبق UK Patient registry data 2017 حدود ۶۷/۲ درصد بیماران در سن  $> ۱$  سال تشخیص داده شدند که در مطالعه‌ی ما این میزان بیشتر می‌باشد (۲۲).

بر طبق CFF report in 2019، اکثریت بیمارانی که در اولین سال، تشخیص داده شده‌اند، بدون علامت یا با علامت کمی در زمان تشخیص هستند و بیشترین راه تشخیص در موارد بدون علامت بیمارانی که در سال ۲۰۱۹ قبل از یک‌سالگی تشخیص داده شده‌اند، غربالگری نوزادی و پس از آن DNA analysis بود (۲۱). در حالی که غربالگری نوزادی، نقش مهمی در تشخیص زودرس بیماری و شروع سریع‌تر اقدامات درمانی و متعاقب آن افزایش امید به زندگی دارد، در کشور ما انجام نمی‌گردد. طبق CFF report in 2019، ۹۹/۴ درصد بیماران آزمایش ژنتیک انجام داده بودند (۲۱) ولی در مطالعه‌ی ما، تنها ۱۸ درصد از بیماران تست ژنتیک انجام داده بودند.

بر طبق CFF report in 2019، بیشترین تظاهر اولیه به ترتیب اینورمالیتی‌های ریوی پایدار یا حاد (۳۳/۵ درصد) سپس سوء تغذیه و عدم وزن‌گیری مناسب (۲۷/۳ درصد) و سوء جذب و استئاتوره (۲۱/۲ درصد) بود (۲۱). در حالی که در مطالعه‌ی ما اولین علامت، عدم وزن‌گیری مناسب (۷۳ درصد) و سپس استئاتوره (۶۲ درصد) بوده و مشکلات تنفسی (۳۸ درصد) در مرتبه‌ی بعدی قرار گرفت. این اختلاف می‌تواند به دلیل تفاوت ژنتیکی ایرانیان با سایر کشورها باشد که متأسفانه اطلاعات ژنتیکی همه‌ی بیماران در دسترس نیست. نتایج مطالعات گذشته نشان می‌دهد که  $FEV1$  یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده‌ی مرگ و میر در بیماران مبتلا به CF می‌باشد (۲۳). کاهش  $FEV1$  به طور واضح در بسیاری از مطالعات در بیماران فیروز کیستیک اثبات شده است (۲۳، ۲۴) و در مطالعه‌ی ما نیز با افزایش سن، کاهش در میزان  $FEV1$  مشاهده گردید.

بر اساس CFF report in 2019، نسبت افراد زیر ۱۸ سال مبتلا

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه‌ی موجود، بیماران فیروز کیستیک در کشور ما دیرتر از کشورهایی که غربالگری نوزادی دارند تشخیص داده می‌شوند، میانگین سن تشخیص در مطالعه‌ی ما ۱۵ ماه و در آمارهای جهانی ۳ ماه است، بیماران ما دسترسی کمتری به تست ژنتیک دارند، ۱۸ درصد از بیماران ما تست ژنتیک انجام داده بودند در حالی که در آمارهای کشورهای پیشرفته، این میزان بیش از ۹۹ درصد بود، دسترسی به داروهای اصلی بیماری ندارند، تنها یک بیمار ما از دورناز آلفا استفاده می‌کرد. در نتیجه بیماران ما طول عمر کمتری دارند. در مطالعه‌ی ما ۵ درصد از بیماران سن بالای ۱۸ سال دارند در حالی که در بعضی کشورها این میزان ۵۶ درصد بود، به نظر می‌رسد اولین اقدام در کشور برای کمک به این بیماران، گردآوری اطلاعات و ثبت و راه‌اندازی رجیستری کشوری، تأمین داروهای اصلی و در مرحله‌ی بعد، برقراری غربالگری بدو تولد برای تشخیص زودهنگام بیماری است.

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی / پایان نامه مقطع دستیاری رشته کودکان می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات خانم فرزای مسؤول کلینیک سی‌اف بیمارستان امام حسین (ع) تقدیر و تشکر می‌شود.

در CFF report in 2019 در افراد کمتر از ۱۸ سال، GERD (۳۱/۸ درصد) و آسم (۲۷/۹ درصد) و سپس Sinus disorder (۲۱ درصد) بود (۲۱) و در مطالعه‌ی ما نیز بیشترین عارضه را با حدود ۲۶ درصد GERD دارد و پولیپ بینی (۱۳ درصد) و آسم (۱۰ درصد) در مرحله‌ی بعدی قرار دارند.

در CF Foundation report in 2019، ۱۵/۳ درصد افراد مبتلا به فیروز کیستیک، ماهیانه یا بیشتر در معرض دود تنباکو هستند (به عنوان فرد سیگاری یا نفر دوم) و در مطالعه‌ی ما نیز ۱۷ درصد در معرض دود سیگار بودند (۲۱).

با توجه به اینکه میزان بقای بیماران مبتلا به CF با سن تشخیص بیماری و زمان شروع درمان مرتبط است، بنابراین نقش تشخیص زود هنگام بیماری بسیار با اهمیت می‌باشد و غربالگری نوزادی یکی از راه‌های بسیار مؤثر است (۲۳) که متأسفانه در کشور ایران انجام نمی‌گردد، از طرفی با توجه به درگیری چند ارگانی بیماری CF و اثرگذاری بر کیفیت زندگی و میزان امید به زندگی بیماران، بهترین راه، شروع هرچه سریع‌تر درمان و پیگیری آن‌هاست (۲۳) که نبود کافی داروهای کنترل‌کننده‌ی بیماری CF با توجه به شرایط تحریم کشور و نیز هزینه‌های بالای درمان و دسترسی ناکافی به کلینیک‌های تخصصی از موانع پیگیری و درمان این بیماران است، از بین بیماران ثبت شده در این مطالعه، تنها یک بیمار به داروی اصلی بیماری یعنی دورناز آلفا دسترسی داشت. در حالی که در مراکز درمان CF در کشورهای دیگر، استفاده از نسل جدید داروهای درمان فیروز کیستیک یعنی داروهای CFTR potentiator شروع شده است (۲۴).

## References

1. Kanavakis E, Efthymiadou A, Strofalis S, Doudounakis S, Traeger-Synodinos J, Tzetzis M. Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals. *Clin Genet* 2003; 63(5): 400-9.
2. CF transmembrane conductance regulator [Homo sapiens (human)]. [Online]. [cited 2022 Nov 12]; Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=1080>
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245(4922): 1066-73.
4. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373(9678): 1891-904.
5. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8(1): 71-8.
6. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352(19): 1992-2001.
7. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol* 2014; 52: 94-102.
8. Bongiovanni A, Manti S, Parisi GF, Papale M, Mulè E, Rotolo N, et al. Focus on gastroesophageal reflux disease in patients with cystic fibrosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26(41): 6322-34.
9. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care* 2020; 65(2): 233-51.
10. Madácsy T, Pallagi P, Maleth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Front Physiol* 2018; 9: 1585.
11. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(6): 775-91.
12. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA.

- Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: diagnosis and medical management. *Med Sci (Basel)* 2019; 7(2): 32.
13. Ley D, Turck D. Digestive outcomes in cystic fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022; 56-57: 101788.
  14. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(6): 825-41.
  15. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* 2019; 18(Suppl 2): S3-9.
  16. Prasad R. Molecular and functional basis of cystic fibrosis in Indian patients: Genetic, diagnostic and therapeutic implications. *Ann Natl Acad Med Sci (India)* 2018; 54(4): 216-30.
  17. Prasad R. Use of potentiators and correctors to rescue the various effects of mutations in cystic fibrosis. *J Gene Therapy Res* 2018; 2018: 1-11.
  18. Duckers J, Leshner B, Thorat T, Lucas E, McGarry LJ, Chandarana K, et al. Real-world outcomes of ivacaftor treatment in people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Clin Med* 2021; 10(7): 1527.
  19. Aghamohammadi A, Keivanfar M, Navaei S, Shirzadi R, Masiha F, Allameh Z, et al. First cystic fibrosis patient registry annual data report-cystic fibrosis foundation of Iran. *Acta Med Iran* 2019; 57(1): 33-41.
  20. Castellani C, Linnane B, Pranke I, Cresta F, Sermet-Gaudelus I, Peckham D. Cystic Fibrosis Diagnosis in Newborns, Children, and Adults. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(6): 701-14.
  21. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2019 Annual Data Report Bethesda. [Online]. [cited 2020 Sep]; Available from: URL: <https://www.cff.org/about-us/annual-report>
  22. Keogh RH, Szczeniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to date and projected estimates of survival for people with cystic Fibrosis vsing baseline characteristics: A longidinal study using vk Patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2): 218-27.
  23. Durda-Masny M, Goździk-Spychalska J, John A, Czaiński W, Stróżewska W, Pawłowska N. et al. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis-a cohort study. *J Physiol Anthropol* 2021; 40(1): 19.
  24. Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MÁ, Gómez-Punter RM, et al. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: a comprehensive review. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(5): 486.

## Demographic, Clinical and Laboratory Indicators of Patients with Cystic Fibrosis Referred to Imam Hossein Children's Hospital

Majid Keivanfar<sup>1</sup>, Mehri Mirzaii<sup>2</sup>, Peiman Nasri<sup>1</sup>, Mohsen Reisi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Cystic fibrosis (CF) is a deadly genetic disease that causes various symptoms and complications. This study aimed to evaluate the demographic, clinical and para clinical characteristics among patients with CF.

**Methods:** This cross-sectional study was performed in Imam Hossein (AS) Children's Hospital for one year, from February 1, 2017 to February 1, 2018. About 100 patients referred to Imam Hossein (AS) Children's Hospital in Isfahan diagnosed of cystic fibrosis were included in the study, and all demographic, clinical and laboratory information of the patients was recorded.

**Findings:** Among the CF patients in this study 58% were boys and 42% girls. The average age of the patients was 102 months and within the age range of 5-15 years. The average age of children with CF at the time of diagnosis was 15 months. Around 62% of patients in whom expiratory volume was measured by pressure in one second showed mild involvement, 28% moderate involvement and 10% severe involvement. Gastroesophageal reflux disease (GERD) with 26%, nasal polyp and asthma with relative frequency of 13% and 10%, respectively, were the most common complications among CF patients. Only 18% of CF patients had done genetic testing. Only one patient in the present study used Dornaz alfa. In terms of longevity, only 5% of patients were over 18 years old.

**Conclusion:** Compared to developed countries that have newborn screening, patients with CF in this study were diagnosed late. Also, CF patients benefited less from the primary drugs that control the disease, and had a shorter lifespan.

**Keywords:** Epidemiologic studies; Cystic fibrosis; Genetic diseases; Pseudomonas aeruginosa; Spirometry

**Citation:** Keivanfar M, Mirzaii M, Nasri P, Reisi M. **Demographic, Clinical and Laboratory Indicators of Patients with Cystic Fibrosis Referred to Imam Hossein Children's Hospital.** J Isfahan Med Sch 2022; 40(689): 775-82.

1- Assistant Professor, Department of Pediatric, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Pediatric, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mohsen Reisi, Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: mohsenreisi72@yahoo.com