

گزارشی از ثبت بیماری فیروز کیستیک سال ۱۳۹۳

سهیلا خلیل زاده^۱، محمدرضا بلورساز^۱، مریم حسن زاده^۱، نوشین بقائی^۱،
حسینعلی غفاری پور^۱، صابره تشیعی نژاد^{۱*}

(۱) مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی

چکیده:

بیماری فیروز کیستیک (CF) شایع‌ترین علت افت عملکرد و مرگ و میر در سفید پوستان می‌باشد. درگیری ریوی در این بیماری شایع بوده و علت اصلی موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران CF می‌باشد. بیماری فیروز کیستیک در میان سفید پوستان اروپای شمالی، آمریکای شمالی، استرالیا و نیوزیلند بسیار شایع می‌باشد. در کشورهای مذکور غربالگری نوزادان برای این بیماری از سال ۱۹۷۹ آغاز گردید و از سال ۱۹۸۳ به صورت اجباری صورت گرفت. در سراسر دنیا سالانه ۱۰۰۰ مورد جدید CF شناسایی می‌گردند. بیش از ۷۰٪ بیماران تا سن ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند. با توجه به شیوع نسبی این بیماری در کشور ایران لازم است که رسیدگی دقیق و جامع‌تری نسبت به این مسئله صورت بگیرد. در یک مطالعه مقطعی مشخصات ۱۸۳ بیمار پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی و نیز مراکز شهرستان‌ها که در سامانه ثبت اطلاعات بیماران فیروز کیستیک، ثبت شده بودند مورد بررسی قرار گرفته و داده‌ها آنالیز شدند. از میان بیماران ثبت شده در این مرکز ۱۰۶ نفر پسر و ۷۷ نفر دختر هستند. از کل بیماران ثبت شده در سیستم، متأسفانه ۲۴ نفر (۱۳/۱۱٪) فوت کردند که میانگین سن فوت این افراد ۱۶/۱۶ سال بود. بر اساس آمار منتشر شده امید به زندگی بیماران CF در کشورهای توسعه یافته ۳۹ سال می‌باشد این در صورتی است که میانگین سنی بیماران در قید حیات این مرکز ۱۴/۳۷ سال و میانگین سنی بیماران فوت شده ۱۶/۱۶ سال می‌باشد که این میزان با بیماریابی زود هنگام، حمایت از بیماران و درمان به موقع آنها افزایش چشم‌گیری پیدا خواهد کرد. برای اولین بار در ایران، مرکز بیماری‌های تنفسی کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری به عنوان مرکز ارجاعی تصمیم به راه‌اندازی سامانه متمرکز ثبت اطلاعات مربوط به بیماران CF تحت عنوان CF Registry گرفت تا به این وسیله جهت ارتقای کیفیت خدمات ارائه شده و درمان این بیماران برنامه‌ریزی‌های اصولی در سطح کشوری انجام پذیرد.

واژگان کلیدی: فیروز کیستیک؛ کودک؛ بیماری؛ ثبت

* نویسنده مسئول:

دکتر صابره تشیعی نژاد، مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، کد پستی: ۱۹۵۶۹-۴۴۴۱۳، پست الکترونیک: p_nritld@yahoo.com

مقدمه:

بیماری فیبروز کیستیک^۱ (CF) شایع‌ترین علت افت عملکرد و مرگ و میر در سفید پوستان می‌باشد. درگیری ریوی در این بیماری شایع بوده و علت اصلی موربیدیتی^۲ و مرگ و میر^۳ در بیماران CF می‌باشد. از سال ۱۹۷۰ میلادی اهمیت تشخیص زود هنگام این بیماری و فواید آن برای بیماران CF توسط Harry Shawchman تشریح گردید. در مطالعات انجام شده توسط این دانشمند مشخص شد که تشخیص زودرس بیماری قبل از بروز علایمی که منجر به بستری شدن کودکان شوند می‌تواند سبب کاهش افت عملکرد ریه و مشکلات ثانویه به آن در این بیماران گردد.

بیماری فیبروز کیستیک در میان سفید پوستان اروپای شمالی، آمریکای شمالی، استرالیا و نیوزیلند بسیار شایع می‌باشد. آمارهای متفاوتی از میزان شیوع بیماری CF در این جوامع وجود دارد شیوع این بیماری در آفریقا، خاورمیانه، آسیای جنوبی و جنوب شرقی کمتر بوده ولی این تعداد از میزانی که تخمین زده شده بود بسیار بالاتر می‌باشد.

غربالگری در نوزادان از سال ۱۹۷۹ آغاز گردید و از سال ۱۹۸۳ در کشورهای مذکور به صورت اجباری صورت گرفت. در سراسر دنیا سالانه ۱۰۰۰ مورد جدید CF شناسایی می‌گردند. بیش از ۷۰٪ بیماران تا سن ۲ سالگی تشخیص داده می‌شوند. روش تشخیصی شامل تست عرق مثبت به همراه تست ژنتیکی مثبت می‌باشد که متأسفانه در کشور ما غربالگری‌های نوزادی جهت تشخیص زود هنگام بیماری وجود ندارد. کار ثبت این بیماران در کشورهای توسعه یافته‌ای مانند آمریکا، کانادا، استرالیا، نیوزیلند و کشورهای اروپای غربی بسیار دقیق و سازمان‌بندی شده انجام می‌شود که آمارهای دقیق جهت درمان و حفظ سلامت بیماران CF در دسترس کادر درمانی قرار می‌دهد.

متوسط سن بیماران CF با غربالگری‌ها و اقدامات حمایتی و درمانی انجام شده در کشورهای پیشرفته در حال حاضر به ۳۸ سال رسیده است.

با توجه به شیوع نسبی این بیماری در کشور ایران لازم است که رسیدگی دقیق و جامع‌تری نسبت به این مسئله صورت بگیرد. بر اساس مطالعه‌ای که در بخش کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری صورت گرفته است، در حال حاضر به علت عدم شناسایی و تشخیص به موقع بیماران CF و همچنین به دلیل عدم وجود اطلاعات جامعی از بیماران و اقدامات درمانی انجام شده برای آنها، میانگین سنی فوت بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک ۱۶/۱۶ سال می‌باشد که با توجه به آمارهای جهانی بسیار پایین بوده و قابل تأمل می‌باشد. برای اولین بار در ایران، مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری به عنوان مرکز ارجاعی CF تصمیم به راه‌اندازی سامانه متمرکز ثبت اطلاعات مربوط به بیماران CF تحت عنوان CF Registry گرفت تا به این وسیله با کمک پزشکان سایر مراکز استانی که در این طرح ملی شرکت نموده‌اند، اطلاعات بیماران در سراسر کشور جمع‌آوری شود و جهت ارتقای کیفیت خدمات ارائه شده و درمان این بیماران برنامه ریزی‌های اصولی در سطح کشوری انجام پذیرد.

مواد و روش‌ها:

در یک مطالعه مقطعی مشخصات ۱۸۳ بیمار این مرکز و مراکز شهرستان‌ها که در سامانه ثبت اطلاعات بیماران فیبروز کیستیک، ثبت شده بودند مورد بررسی قرار گرفته و داده‌ها آنالیز شدند.

نتایج:

تعداد بیمارانی که تا پایان سال ۹۲ در سامانه ثبت اطلاعات بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک از سراسر کشور و بخصوص بیمارستان دکتر مسیح دانشوری ثبت شده‌اند ۱۸۳ نفر می‌باشد که از این تعداد ۱۰۶ نفر پسر و ۷۷ نفر دختر هستند. میانگین سنی بیماران ۱۴/۳۷ سال می‌باشد. میانگین سن تشخیص در این بیماران ۶/۹۴ سال بوده است. از کل بیماران ثبت شده در سیستم ۲۴ نفر (۱۳/۱۱٪) متأسفانه فوت نمودند که میانگین سن فوت این افراد ۱۶/۱۶ سال بود. از میان ۱۸۳ بیمار ثبت شده ۹ نفر پیوند ریه دریافت کردند که ۴ نفر پس از جراحی فوت شدند. علت اصلی فوت این افراد عفونت‌های بیمارستانی بوده است.

¹ Cystic fibrosis² Morbidity³ Mortality

شده در مرکز ما، با وجود شیوع کمتر بیماری CF در دختران، مرگ و میر و عوارض جانبی در آنها بیشتر است. به طور مشابه در مطالعه Kerem Eitan و همکارانش در سال‌های ۱۹۷۷ تا ۱۹۸۹ نیز مرگ و میر دخترها به دلایل ناشناخته‌ای بیشتر از پسرها گزارش شده است (۱/۶ به ۳/۱) [۱].

در مطالعه انجام شده توسط Jonathan Mc Cormick و همکاران در سال ۲۰۰۱، میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ۴ ماهگی گزارش شده است. این در حالیست که بر اساس آمارهای به دست آمده از کشور ما میانگین سنی تشخیص بیماری ۶/۹۴ سال می‌باشد [۲].

بر اساس پژوهش دیگری که در نوامبر ۲۰۰۹ توسط Stephen و همکارانش انجام شد شیوع برونشکتازی (که درگیری اصلی ریه در بیماران CF می‌باشد) در سال اول تولد ۸/۵٪ گزارش گردید که این میزان تا سن ۴ سالگی به ۳۶٪ افزایش می‌یابد. این موضوع اهمیت تشخیص به موقع بیماران جهت جلوگیری از بروز زود هنگام علائم درگیری ریوی را برای ما مسجل می‌نماید [۳].

در بررسی‌های رادیوگرافیک انجام شده در مطالعه ما شیوع برونشکتازی ۶۶/۶۶٪ و پر هوایی ریه ۲۴/۵۹٪ بود که در مقایسه با آمارهای ارائه شده توسط Stephen M و همکاران (نوامبر ۲۰۰۹) بسیار پایین می‌باشد (برونشکتازی ۸۲/۵٪ و پر هوایی ریه ۷۷/۹٪) [۳].

در کشت‌های انجام شده از نمونه خلط بیماران تحت نظر در مرکز ما، شایع‌ترین جرم یافت شده سودومونا آئروژینوزا ۶۵/۳۴٪ بود. در رتبه دوم کلونیزاسیون با استاف اورئوس به میزان ۲۱/۷۸٪ گزارش شد. این در حالی است که در مطالعه‌ای که در آمریکا در سال ۲۰۱۱ انجام شد و در مجله Journal of Cystic Fibrosis منتشر گردید، عفونت تنفسی به دنبال سودومونا یک علت اصلی موربیدیتی و مورتالیتی در کودکان ذکر شده است [۴]. بر اساس مطالعه مرکز ما در طی سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۱، بیشترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی ضد سودومونا آئروژینوزا به ترتیب نسبت به سیپروفلوکساسین^{۱۵} (۷۱/۴٪)، آمیکاسین^{۱۶} (۵۰٪)،

یافته‌های رادیولوژیک این بیماران به ترتیب شامل برونشکتازی^۱ در ۱۲۲ نفر، پر هوایی در ۴۵ نفر، انفیلتراسیون^۲ در ۴۴ نفر، consolidation در ۱۰ نفر، آدنوپاتی^۳ در ۷ نفر، کلاپس^۴ در ۳ نفر و پلورال افیوژن^۵ در ۲ نفر می‌باشد.

از ۱۰۱ بیماری که توانایی دادن نمونه خلط را داشتند کشت خلط به عمل آمد و نتیجه حاصل به ترتیب فراوانی به قرار زیر بود. سودوموناس آئروژینوزا^۶ در خلط ۶۶ بیمار مبتلا به CF جدا شد. در کشت خلط ۲۲ نفر استاف اورئوس^۷ رشد کرد. در ۷ نفر نتیجه کشت خلط آسپرژیلوس^۸ گزارش گردید که تشخیص نهایی در این بیماران آسپرژیلوسیس آلرژیک برونشی ریوی^۹ (ABPA) بود. ۵ نفر مبتلا به کاندیدا بودند. ۴ بیمار در نمونه خلط E. Coli داشتند. در کشت ۲ بیمار Burkholderia cepacia و در کشت ۲ نفر انتروکوک^{۱۰} دیده شد. موراکسلا^{۱۱} و کلبسیلا^{۱۲} هر کدام از نمونه خلط یک بیمار جدا شد.

تقریباً تمام بیماران مبتلا به فیروز کیستیک ثبت شده در این سامانه دچار اختلال رشد^{۱۳} (FTT) نیز می‌باشند.

بحث و نتیجه‌گیری:

اهداف بلند مدتی که ما در مطالعه در نظر داریم بررسی شیوع بیماری فیروز کیستیک در ایران، ارزیابی میزان بقا^{۱۴} و امید به زندگی این بیماران و مقایسه آمارهای به دست آمده با آمارهای بین‌المللی می‌باشد.

در بررسی‌های انجام شده در کشور ما به نظر می‌رسد که بر خلاف انتظار، بیماری CF از آمار بالایی برخوردار است. همانند کشورهای اروپایی و آمریکایی، در کشور ما نیز بیماری در پسران شایع‌تر می‌باشد. در مطالعه انجام

¹ Bronchiectasis

² Infiltration

³ Adenopathy

⁴ Collapse

⁵ Pleural effusion

⁶ Pseudomonas aeruginosa

⁷ Staphylococcus aureus

⁸ Aspergillus

⁹ Allergic bronchopulmonary aspergillosis

¹⁰ Enterococcus

¹¹ Moraxella

¹² Klebsiella

¹³ Failure to thrive

¹⁴ Survival

¹⁵ Ciprofloxacin

¹⁶ Amikacin

سفتازیدیم^۱ (۳۰٪) و سفتریآکسون^۲ (۱۸٪) مشاهده گردید [۵].

در بررسی انجام شده در سال ۲۰۰۱ توسط Jonathan Mc Cormick و همکاران، در کودکان زیر ۲ سال هیچ مورد مزمنی از سودومونا یافت نشد و درگیری اصلی هموفیلوس آنفلانزا با میزان ۳۰٪ زیر دو سال و ۱۵٪ بین ۱۵ تا ۱۷ سال اعلام گردید [۲].

بر اساس آمار منتشر شده امید به زندگی بیماران CF در کشورهای توسعه یافته ۳۹ سال می باشد این در صورتی است که میانگین سنی بیماران در قید حیات این مرکز ۱۴/۳۷ سال و میانگین سنی بیماران فوت شده ۱۶/۱۶ سال می باشد که این میزان با بیماریابی زود هنگام، حمایت از بیماران و درمان به موقع آنها افزایش چشم گیری پیدا خواهد کرد [۶].

در مطالعه انجام شده بین سال های ۲۰۰۸ تا ۲۰۱۱ توسط Donatello Salvatore و همکارانش، مشخص شد که نسبت بیماران CF در سنین بالاتر از ۱۰ سال در کشورهای غیر اروپایی ۱۰٪ کاهش یافته است. در حالی که این نسبت در کشورهای اروپایی ۲۴٪ افزایش نشان می دهد. این آمار بیانگر ضعف درمان و مراقبت از بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک در کشورهای غیر اروپایی می باشد. این محققین همچنین تصور می کنند در صورتی که کشورهای غیر اروپایی از منابع مشابه اروپایی جهت درمان و حمایت از بیماران CF استفاده کنند، جمعیت بیماران در این کشورها در سنین بالای ۱۰ سال به ۸۴٪ خواهد رسید [۷].

یکی از مراقبت های لازم جهت بیماران CF رساندن کالری لازم به آنها و جلوگیری از بروز FTT یا کم وزنی می گردد که خود باعث وخیم تر شدن وضعیت این بیماران می شوند. در مقاله ای که توسط R Buzzetti در سال ۲۰۰۹ به چاپ رسید مشخص گردید که رژیم های پرکالری می توانند وضعیت و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به CF را به طور قابل ملاحظه ای بهبود بخشند و امید به زندگی را در این افراد افزایش دهند [۶].

بر اساس مطالب ذکر شده و مقایسه انجام شده، وجود یک سیستم جامع کشوری همانند موارد مشابه موجود در

جوامع پیشرفته در خصوص بیماریابی، حمایت و درمان بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک حیاتی بوده و باعث کاهش عوارض جانبی، هزینه های درمان و همچنین افزایش طول عمر و کیفیت زندگی این بیماران خواهد شد.

فواید غربالگری قبل از شروع علائم بالینی عبارتند از:

- ۱) جلوگیری از بروز سوء تغذیه و رشد فیزیکی و ذهنی طبیعی در این بیماران
 - ۲) پیش گیری از بروز کمبود ویتامین D برای مدت طولانی
 - ۳) القا آنزیم های پانکراس و جلوگیری از افت عملکرد آن
 - ۴) پیش گیری از بروز بیماری ریوی پیشرفته
 - ۵) تشخیص بیماری قبل از کلونیزه شدن سودوموناس در سیستم تنفسی و به تاخیر انداختن این موضوع
 - ۶) پیش گیری از تخلیه شدن نمک بدن کودک
- با توجه به شیوع نسبی این بیماری در کشور ایران لازم است که رسیدگی دقیق و جامع تری نسبت به این مسئله صورت بگیرد. در حال حاضر به علت عدم شناسایی و تشخیص به موقع بیماران CF و همچنین به دلیل عدم وجود اطلاعات جامعی از بیماران و اقدامات درمانی انجام شده برای آنها، میانگین سن فوت بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک طبق مطالعه ای که در بخش کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری صورت گرفته ۱۶/۱۶ سال می باشد که با توجه به آمارهای جهانی بسیار پایین بوده و قابل تامل بیشتر می باشد. برای اولین بار در ایران، مرکز بیماری های تنفسی کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری به عنوان مرکز ارجاعی تصمیم به راه اندازی سامانه متمرکز ثبت اطلاعات مربوط به بیماران CF تحت عنوان CF Registry گرفت تا به این وسیله جهت ارتقای کیفیت خدمات ارائه شده و درمان این بیماران برنامه ریزی های اصولی در سطح کشوری انجام پذیرد.

منابع:

- 1) Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. The New England Journal of Medicine. 1992; 326:1187-1191.
- 2) McCormick J, Sims EJ, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A. Comparative analysis of ystic Fibrosis Registry data from the UK with

¹ Cefazidime

² Ceftriaxone



- USA, France and Australasia. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2005;4(2):115-122.
- 3) Stick SM, Brennan S, Murray C. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *The Journal of Pediatrics*. 2009;155(5):623-628.
 - 4) Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2011;10(2):71-85.
 - 5) Khalilzadeh S, Boloursaz M, Baghaie N, Elaheh Heydarian Fard E, Hassanzad M, Emami H. Microbial colonization and drug resistance in patients with cystic fibrosis. *Journal of Comprehensive Pediatrics*. 2012; 3(1):25-28.
 - 6) Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, et al, An overview of international literature from cystic fibrosis registries:1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2009;8(4):229-237.
 - 7) Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: Update 2011. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(6):480-93.



A Report of Cystic Fibrosis Registry in 2014

Soheila Khalilzadeh¹, Mohammad Reza Boloursaz¹, Maryam Hassanzad¹,
Nooshin Baghaie¹, Hossein Ali Ghafaripour¹, Sabereh Tashayoie^{1*}

1) Pediatric Respiratory Diseases Research Center (PRDRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract:

Cystic Fibrosis (CF) is known as the main cause of mortality and loss of pulmonary function in Caucasian. Respiratory involvement is the main cause of morbidity and mortality in these patients. Cystic fibrosis is prevalent in north Europe, north America, Australia and New Zealand. Its worldwide incidence is almost 1000 new cases per year and the majority of patients are diagnosed before their 2 years of age. Regarding high prevalence of CF in Iran, integrative and careful studies seem to be useful.

Through a cross-sectional study, the recorded data of 183 CF patients in registry data bank were analyzed in detail. The participants were referral patients to National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD) and some other districts of Iran. Out of 183, 106 were male and 77 were female among whom 24 (13.11%) expired with a mean age of 16.16 years.

According to statistics, the life expectancy is around 39 years for CF patients in developed world while our patients have a mean age of 14.37 and were averagely died in 16 years old. So, it is believed that active screening is the best way for early diagnosis and management of the patients. In this regard, establishment of a CF registry data bank will lead to achieve a better life expectancy. similar to developed countries.

Keywords: Cystic Fibrosis, Child, Registry

* Corresponding Author:

Sabereh Tashayoie, MD. Pediatric Respiratory Diseases Research Center, Daar-Abad, Niavaran, Tehran, Iran. Email: p_nritld@yahoo.com

