

مقایسه عملکرد ریوی بیماران مبتلا به فیروز کیستیک قبل و پس از برونکوسکوپی

حسینعلی غفاری پور^۱

(۱) مرکز تحقیقات بیماریهای تنفسی کودکان، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماریهای ریوی بیمارستان مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده:

فیروز کیستیک (CF) یکی از شایع ترین بیماریهای است که به شکل اتوزومال مغلوب منتقل می شود که ناشی از جهش در ژن (CFTR) است CF یک بیماری چند عضوی است که ریه ها، لوزالمعده، غدد عرق، سیستم های هضم و تولید مثل و چندین بافت دیگر را درگیر می کند. این وضعیت ناتوان کننده با عفونت های مکرر دستگاه تنفسی تحتانی باکتریایی و ویروسی و همچنین عوارض التهابی همراه است که در نهایت ممکن است منجر به نارسایی ریوی شود. این مطالعه با هدف مقایسه عملکرد ریوی بیماران مبتلا به سیستم فیروزیس قبل و پس از برونکوسکوپی انجام شد. مطالعه بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به فیروز کیستیک (کودکان و بزرگسالان) که در بیمارستان مسیح دانشوری (تهران، ایران) بستری شدند انجام شد. اسپیرومتری قبل و پس از برونکوسکوپی و شستشوی ریوی انجام شد و شاخص های ریوی ظرفیت حیاتی (FVC) و حجم بازدم در ثانیه اول (FEV1) مورد ارزیابی قرار گرفت و این معیارها قبل و پس از برونکوسکوپی مورد مقایسه قرار گرفت. میانگین سنی بیماران ۱۵.۲ سال بود که در محدوده ۵ تا ۲۴ سال قرار داشتند. FVC در اکثر بیماران (۶۶/۷٪) کمتر از ۶۰٪ بود و فقط ۳۳.۳٪ از بیماران اختلال عملکرد تنفسی نرمال یا خفیف را نشان دادند. در آنالیز آماری انجام شده، افزایش معنی داری در FVC نوبت دوم، بعد از مداخله، دیده شد؛ همچنین FVC در نوبت دوم واضحاً افزایش داشت. FVC از میانگین اولیه ۵۶/۷۷٪ به حدود ۵۷/۲۷٪ رسید. (pvalue: 0.033) FEV-1 از میانگین اولیه ۴۷/۲۷٪ به حدود ۵۴/۵۰٪ رسید. (Pvalue:0.01)

واژگان کلیدی: فیروز کیستیک، برونکوسکوپی، برونکو آلوولار لاواژ، تست عملکرد ریوی

* نویسنده مسئول:

دکتر حسینعلی غفاری پور، مرکز تحقیقات بیماریهای تنفسی کودکان، پژوهشکده سل و بیماریهای ریوی، بیمارستان مسیح دانشوری، دارآباد، نیاوران، تهران، ایران، پست الکترونیک: Ho_ghaffaripour@yahoo.com

مقدمه:

فیبروز کیستیک شایعترین بیماری اتوزومال مغلوب تهدید کننده حیات در جمعیت های کاکاسین است. حدود ۴۸۰۰۰ نفر در اروپا و ۳۰۰۰۰ نفر در ایالات متحده آمریکا مبتلا به این بیماری هستند (۱، ۲). این وضعیت ناشی از جهش در (CFTR) است که یک کانال یونی غشایی است که توسط سلولهای دستگاه تنفسی، هضم کننده و دستگاه ادراری تناسلی مردان بیان می شود. (۳-۸). توجه به اختلال ژنتیکی در ژن CFTR که منجر به اختلال در کانال کلر، علی الخصوص در مجاری هوایی می شود، التهاب راه های هوایی رخدادی اساسی در پاتوفیزیولوژی بیماری است. (۹) نتیجه این مشکل به صورت التهاب و درگیری راههای هوایی، غدد عرق، سیستم هیپاتوبیلیاری و سیستم تناسلی است. التهاب راه های هوایی خیلی زود در بیماران CF رخ می دهد و حتی در برخی مطالعات سنین شیرخوارگی و قبل از کلونیزاسیون میکروارگانیزم ها در راه های هوایی گزارش شده است. (۹) بیماری راه هوایی متعاقبا از طریق ایجاد التهاب پایدار و نیز اگزاسربیشن های مکرر به طور پیرونده ای ادامه می یابد. میزان بالایی از نوتروفیل ها در راه های هوایی حتی شیرخواران و کودکان کم سن یافت شده اند، که نشان دهنده التهاب زودرس و پایدار در راه هوایی این بیماران است. (۹) از مدتها پیش مشخص شده است که تعداد مطلق گلبول های سفید و اختصاصا تعداد نوتروفیل های راه هوایی در بیماران CF افزایش می یابد و لذا التهاب راه هوایی در این بیماری یک التهاب نوتروفیلی است. (۱۰)

در سیر تاریخی ارزیابی وضعیت بیماری پایدار در بیماران CF اسپیرومتری مهمترین روش بررسی غیر مستقیم وضعیت این بیماران بوده است. (۱۱)

مواد و روش ها:

در بازه زمانی انجام طرح (۹۴-۹۵) تمام بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک که با exacerbation به درمانگاه ریه کودکان بیمارستان دکتر مسیح دانشوری مراجعه کردند در صورتی که شرایط ورود به طرح را داشتند؛ وارد مطالعه شدند.

ملاک های پذیرش (ورود به طرح):

- ۱) وجود بیماری فیبروز کیستیک اثبات شده از طریق حداقل ۲ تست عرق مثبت همراه با وجود علائم بالینی
- ۲) وجود برونشکتازی (بیماری مستقر ریوی)
- ۳) درگیری ریوی اخیر (Exacerbation)
- ۴) وجود کلاپس یا آتلکتازی در CT scan (به عنوان اندیکاسیون انجام برونکوسکوپی تشخیصی درمانی)
- ۵) رضایت بیمار یا والدین جهت انجام برونکوسکوپی
- ۶) رضایت جهت ورود به طرح

ملاکهای حذف از طرح:

- ۱) PFT شدیداً مختل (افرادی که FEV1 و FVC کمتر از ۳۰٪ در تست PFT اولیه داشتند). در زمان انجام برونکوسکوپی
 - ۲) هیپوکسی (پالس اکسی متری کمتر از ۹۲٪ در هوای اتاق) در زمان انجام برونکوسکوپی
 - ۳) حال عمومی بد در زمان انجام برونکوسکوپی
 - ۴) عدم امکان انجام برونکوسکوپی به هر دلیل
- از تمامی بیماران در زمان ورود به طرح پرسشنامه ای شامل موارد وضعیت بالینی (سن، جنس، قد، وزن، تعداد exacerbation در یک سال و شدت علائم بالینی در زمان بستری) تهیه شد و نمونه های خلط جهت بررسی اسمیر و کشت و آنتی بیوگرام ارسال گردید. پس از گذشت حداقل هفت روز از شروع درمان و کاهش علائم بالینی بیمار ابتدا از وی PFT جهت بررسی وضعیت تنفسی و ظرفیت های ریوی اخذ شد.

سپس بیماران تحت برونکوسکوپی تشخیصی-درمانی قرار گرفتند. (معیار انجام برونکوسکوپی علاوه بر اقدام تشخیصی، کمک درمانی به بیماران برای پاکسازی ترشحات مجاری هوایی بود که صرفاً پس از اخذ رضایت از بیماران انجام شد).

از بیماران بعد از بهبودی به فاصله کوتاهی (۲ تا ۴ هفته بعد از ترخیص) یک PFT مجدد به عمل آمد تا نتایج آن با نتایج PFT اول مقایسه شود.

اسپیرومتری توسط دستگاه Erich Jaeger GmbH, Wurzburg Germany انجام شد.

جدول ۱ - بررسی معیارهای آماری اندکس های کلی بیماران شامل سن، قد و وزن

	Age	Height	Weight
N	Valid 18	18	18
Mean	15.4378	138.5000	39.5556
Median	15.2100	150.0000	34.5000
Mode	4.40 ^a	146.00 ^a	25.00 ^a
Std. Deviation	5.97991	34.24179	28.94462
Variance	35.759	1172.500	837.791
Range	20.30	143.00	135.00
Minimum	4.40	30.00	10.00
Maximum	24.70	173.00	145.00
Sum	277.88	2493.00	712.00

جدول ۲ - درجه بندی اختلال عملکرد تنفسی بیماران در هنگام مراجعه

FVC	>= 80%	60-80%	40-60%	< 40%
درصد اختلال تنفسی	نرمال	اختلال خفیف	اختلال متوسط	اختلال شدید

میانگین قدی بیماران ۱۵۰ سانتی متر و میانگین وزنی آنها ۳۴.۵ کیلوگرم بود.

نتایج بررسی وضعیت تنفسی بیماران:

در ابتدای مراجعه، پس از یک هفته درمان و بهبودی مختصر اقدام به انجام نوبت اول اسپرومتری برای بیماران شد؛ که نتایج حاصله به شرح زیر بود:

از نظر FVC در نوبت اول میانگین FVC بیماران برابر ۵۶/۷۷٪، و از نظر FEV-1 در نوبت اول میانگین آن برابر با ۴۷/۲۷٪ بود.

سپس بیماران از نظر عدد حاصله از FVC در تست اسپرومتری نوبت اول به چهار دسته به شرح زیر تقسیم شدند:

- FVC ۸۰٪ و بالاتر که نرمال تلقی شد.
- FVC بین ۶۰ تا ۷۹٪ که اختلال خفیف تنفسی در نظر گرفته شد.

پس از مشخص داده ها با اطلاعات اولیه ثبت شده در پرسشنامه بیماران و داده های PFT جهت تجزیه و تحلیل آماری وارد نرم افزار SPSS خواهد شد. نرم افزار تحلیل آماری وارد نرم افزار SPSS25 (IBM analytics, USA) مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی دار بودن آزمون 0.05 در نظر گرفته شد.

نتایج:

در مجموع تعداد ۱۸ بیمار شرایط ورود به طرح را در بازه زمانی مورد بررسی پیدا کردند و اطلاعات مربوط به آنها برای ارزیابی و تحلیل، در بازه مورد بحث کامل شد.

از این تعداد ۱۸ بیمار، الگوی توزیع جنسی آنها به این شرح بود:

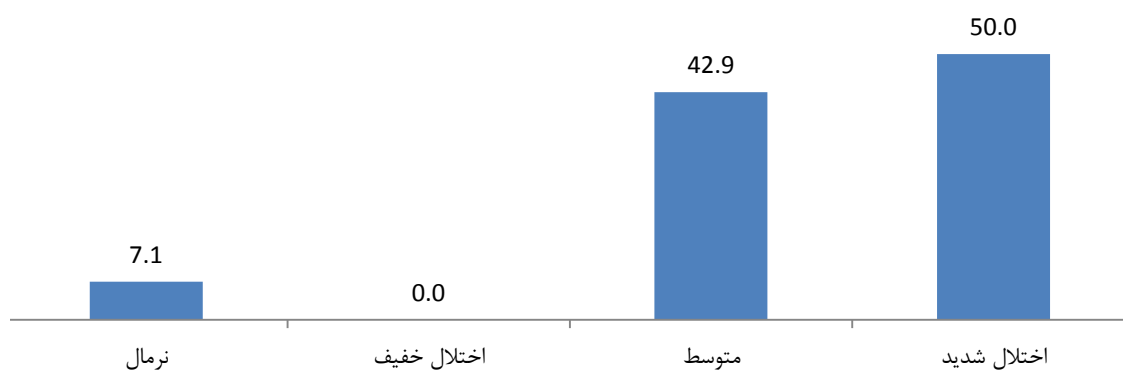
تعداد ۱۳ بیمار یعنی ۷۲٪ دختر و ۵ بیمار یعنی ۲۸٪ پسر بودند.

میانگین سنی بیماران ۱۵.۲ سال بود که در محدوده ۵ تا ۲۴ سال قرار داشتند.

جدول ۳ - مقایسه معنی داری تغییرات PFT بیماران در دو نوبت اول دوم، بعد از مداخله برونکوسکوپیک

Respiratory function (predicted%)	Pre Mean±SD	Post Mean±SD	Z-value	p-value
FVC	56.77±25.71(26-104)	57.27±24.51(14-105)	-2.133	0.033*
FEV1	47.27±19.60(22.90)	54.50±20.27(26-95)	-3.364	0.001*

دسته بندی FVC1



نمودار ۱ - توزیع بیماران بر حسب درجه اختلال عملکرد تنفسی بیماران در هنگام مراجعه

مقایسه PFT بیماران بعد از مداخله:

در بررسی برای مقایسه نتیجه مداخله برونکوسکوپیک و تخلیه ترشحات، اقدام به اسپیرومتری مجدد در فاصله دو تا چهار هفته بعد از بستری شد. نتایج آن چنان که در جدول شماره ۳ دیده می شود؛ به این شرح بود، که FVC از میانگین اولیه ۵۶/۷۷٪ به حدود ۵۷/۲۷٪ رسید. (pvalue: 0.033) در مورد FEV-1 نیز، نتایج آن چنان که در جدول فوق دیده می شود؛ به این شرح بود، که FEV-1 از میانگین اولیه ۴۷/۲۷٪ به حدود ۵۴/۵۰٪ رسید. (Pvalue:0.01) در آنالیز آماری انجام شده، افزایش معنی داری در FVC نوبت دوم، بعد از مداخله، دیده شد. در مورد FEV-1 افزایش معنی داری در FEV1 نوبت دوم، بعد از مداخله، دیده شد.

- FVC بین ۴۰ تا ۵۹٪ که اختلال متوسط در نظر گرفته شد.
- و FVC زیر ۴۰٪ که اختلال شدید تنفسی تلقی شد.

همانطور که در جدول فوق مشاهده می شود نتیجه تقسیم بندی وضعیت تنفسی بیماران بر حسب FVC در چهار گروه نرمال، اختلال خفیف، متوسط و شدید به شرح زیر بود:

در حدود ۷٪ FVC نرمال داشتند، هیچ مورد اختلال در حد خفیف مشاهده نشد، حدود ۴۳٪ FVC در حد اختلال متوسط و در حدود نیمی از موارد (۵۰٪) اختلال شدید داشتند.

نمودار فوق همین مساله را بهتر نشان می دهد: از این منظر اکثر بیماران مورد مطالعه (در حدود ۹۳٪) دارای FVC زیر ۶۰٪ بودند و تنها درصد کوچکی (۷٪) FVC نرمال یا در حد اختلال خفیف داشتند.

بحث و نتیجه گیری:

در سال ۱۹۷۷ Richard M. Millis و همکاران نشان دادند که پس از ده روز تا دو هفته، شستشوی برونش برونکوسکوپی ممکن است در بعضی موارد منحنی حداکثر جریان جریان بازدم و هدایت خاص راه هوایی را بهبود بخشد و $P(A-a)O_2$ را به حد نرمال کاهش دهد (۱۱).

Kamini Jain و همکاران در سال ۲۰۱۳ با مطالعه بر روی ۱۵۷ بیمار هیچ مدرک روشنی برای حمایت از استفاده معمول از لاواژ برونکوالوئولار در تشخیص و مدیریت عفونت ریوی در کودکان پیش دبستانی مبتلا به فیبروز کیستیک در مقایسه با روش استاندارد ارائه درمان بر اساس نتایج فرهنگ دهان حلق و علائم بالینی نیافتند (۱۲).

E Nuss R. Peter Altman و همکاران در مطالعه ایی در سال ۱۹۷۳ شستشوی ریوی بیماران سیتیک فیبروزیس با شستشوی برونش با استفاده از استیل سیستین نشان دادند: (۱) برونکوسکوپی با شستشوی برونش با استفاده از استیل سیستین در یک بهبود منظم و گاه قابل توجه در وضعیت بالینی کودکان مبتلا به فیبروز سیستیک مشاهده شده است. (۲) نتایج از ادامه کار این روش هم به صورت انتخابی، هم به عنوان مکمل برای مراقبت های حمایتی عمومی و هم به صورت اورژانسی در کودکان مبتلا به نارسایی شدید ریوی پشتیبانی می کند (۱۳). در مطالعه ما هدف بر این بود تا با اسپرومتری قبل و پس از برونکوسکوپی میزان موثر بودن شستشوی ریوی را بر حجم های ریوی مورد مطالعه قرار دهیم.

در نهایت و در پایان این مطالعه در مورد وضعیت بیماران سیستیک فیبروزیس می توان چنین نتیجه گیری کرد: مداخله برونکوسکوپی و تخلیه ترشحات در بیمارانی که دچار درجاتی از انسداد راه هوایی و کلاپس ریه و متعاقباً افت عملکرد ریوی شده اند، می تواند FEV1 و FEVC آنها را افزایش دهد و به نظر می رسد روش موثری جهت تخلیه ترشحات در بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس باشد و به عنوان مکمل برای درمان بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس می تواند کاربرد داشته باشد. هرچند برای اثبات تاثیر واقعی این مداخله نیاز به مطالعات بیشتری می باشد.

منابع:

- 1) ECFS Patient Registry Annual Data Report (2017) European cystic fibrosis society. https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFS-PR_Report2017_v1.3.pdf. Accessed 21 Oct 2019
- 2) Patient Registry Annual Data Report (2017) The cystic fibrosis foundation. <https://www.cf.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>. Accessed 22 Oct 2019
- 3) Engelhardt JF, Yankaskas JR, Ernst SA, Yang Y, Marino CR, Boucher RC, Cohn JA, Wilson JM (1992) Submucosal glands are the predominant site of CFTR expression in the human bronchus. *Nat Genet* 2(3):240-248. <https://doi.org/10.1038/ng1192-240>
- 4) Cozens AL, Yezzi MJ, Kunzelmann K, Ohrui T, Chin L, Eng K, Finkbeiner WE, Widdicombe JH, Gruenert DC (1994) CFTR expression and chloride secretion in polarized human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10(1):38-47. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.10.1.7507342>
- 5) Stoltz DA, Rokhlina T, Ernst SE, Pezzulo AA, Ostedgaard LS, Karp PH, Samuel MS, Reznikov LR, Rector MV, Gansemer ND, Bouzek DC, Abou Alaiwa MH, Hoegger MJ, Ludwig PS, Taft PJ, Wallen TJ, Wohlford-Lenane C, McMenimen JD, Chen JH, Bogan KL, Adam RJ, Hornick EE, Nelson GAT, Hofman EA, Chang EH, Zabner J, McCray PB Jr, Prather RS, Meyerholz DK, Welsh MJ (2013) Intestinal CFTR expression alleviates meconium ileus in cystic fibrosis pigs. *J Clin Invest* 123(6):2685-2693. <https://doi.org/10.1172/JCI68867>
- 6) Ishiguro H, Steward MC, Naruse S, Ko SB, Goto H, Case RM, Kondo T, Yamamoto A (2009) CFTR functions as a bicarbonate channel in pancreatic duct cells. *J Gen Physiol* 133(3):315-326. <https://doi.org/10.1085/jgp.20081012>

- 7) Tizzano EF, Silver MM, Chitayat D, Benichou JC, Buchwald M (1994) Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues: clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Am J Pathol* 144(5):906-914
- 8) Patrizio P, Salameh WA (1998) Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mRNA in normal and pathological adult human epididymis. *J Reprod Fertil Suppl* 53:261-270
- 9) Wilmott RW, Boat TF, Bush A, Chernick V, Deterding RR, Ratjen F. Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2012; 758-772
- 10) Ratjen F, Reitschel E, Grisie M, Ballmann M, Kleinau I, Doring G, et al. Fractional analysis of bronchoalveolar lavage fluid cytology in cystic fibrosis patients with normal lung function. *Eur Res J.* 2000; 15: 141-145.
- 11) Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest.* 2008; 133: 489-495.
- 12) [R M Millis](#), [R C Young Jr](#), [L L Kulczycki](#) Validation of therapeutic bronchoscopic bronchial washing in cystic fibrosis. *Chest.* 1977 Apr;71(4):508-13.
- 13) Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 21;(1):CD009530
- 14) R.PeterAltma, Lucas L.Kulczycki, Judson G.Randolph, James E.McClenathan Bronchoscopy and bronchial lavage (BBL) in children with cystic fibrosis. [Journal of Pediatric Surgery Volume 8, Issue 5](#), October 1973, Pages 809-81

Comparison of Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis Before and After Bronchoscopy

Hosseinali Ghaffaripour^{1*}

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

Abstract:

Cystic fibrosis (CF) is one of the most common life-limiting recessive genetic disorders in, caused by mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). CF is a multi-organ disease that involves the lungs, pancreas, sweat glands, digestive and reproductive systems and several other tissues. This debilitating condition is associated with recurrent lower respiratory tract bacterial and viral infections, as well as inflammatory complications that may eventually lead to pulmonary failure. The aim of this study was to compare the pulmonary function of patients with cystic fibrosis before and after bronchoscopy. Materials and Methods: This study was performed on 18 patients with cystic fibrosis (children and adults) who were admitted to Masih Daneshvari Hospital (Tehran, Iran). Spirometry was performed before and after bronchoscopy and pulmonary lavage. Forced vital capacity (FVC) and Forced expiratory volume in the first second (FEV1) were evaluated. These criteria were compared before and after bronchoscopy. The mean age of patients was 15.2 years, ranging from 5 to 24 years. FVC was less than 60% in most patients (66.7%) and only 33.3% of patients showed normal or mild respiratory dysfunction. However, in the statistical analysis performed, probably due to the lack of samples, no significant increase was seen in the FVC after the intervention; But the FVC clearly increased. The FVC rose from an initial average of 56.77% to about 57.27%. (pvalue: 0.033). FEV-1 rose from an initial average of 47.27% to about 54.50%. (Pvalue:0.01)

* Corresponding Author:

Hosseinali Ghaffaripour, Pediatric Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, NRITLD, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: Ho_ghaffaripour@yahoo.com