

گزارش تفصیلی طرح تحقیقاتی / پایان نامه
مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

کد طرح: ۹۷۰۸۰۷

عنوان: طراحی و اجرای "رجیستری بومی، منطقه ای بیماری فیبروز کیستیک"

مجری: دکتر حمیدرضا کیانی فر

همکاران: دکتر سید علی جعفری، دکتر محمدعلی کیانی، دکتر سید جواد سیدی، دکتر سعید اسلامی، دکتر حمید آهنچیان، دکتر کبری اطمینانی، دکتر سعیده طالبی، معصومه اکبری، هاله اختری

مقدمه (۲۵۰-۲۰۰ کلمه):

سیستیک فیبروزیس (Cystic Fibrosis) یک بیماری ژنتیکی نادر و مزمن است که به دلیل جهش در ژن CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ایجاد می شود و با اختلالات گسترده در سیستم های تنفسی، گوارشی و سایر ارگان ها همراه است. با وجود پیشرفت های درمانی در دهه های اخیر، این بیماری همچنان یکی از چالش های اصلی سلامت عمومی در جوامع مختلف، به ویژه در مناطقی با شیوع بالاتر، به شمار می رود. هدف از ایجاد رجیستری بیماران سیستیک فیبروزیس، توسعه یک پایگاه داده جامع و متمرکز است که اطلاعات دموگرافیک، بالینی، و درمانی بیماران را جمع آوری، تحلیل، و رصد کند. این رجیستری به عنوان ابزاری کلیدی برای بهبود مدیریت بیماری، ارزیابی اثربخشی مداخلات درمانی، و شناسایی الگوهای اپیدمیولوژیک عمل می کند. این مطالعه با تمرکز بر جمع آوری داده های دقیق و به روز از بیماران مبتلا در سطح ملی، بر اهمیت ارتقاء کیفیت مراقبت های بهداشتی، تسهیل پژوهش های علمی، و پشتیبانی از سیاست گذاری های مبتنی بر شواهد تأکید دارد. با بهره گیری از روش های استاندارد رجیستری، از جمله ثبت اطلاعات ژنتیکی، شدت بیماری، و پاسخ به درمان، این پروژه به شناسایی نیازهای خاص بیماران و تخصیص بهینه منابع سلامت کمک کرده است. علی رغم چالش هایی نظیر محدودیت های زیرساختی و کمبود داده های اولیه، همکاری مراکز درمانی و محققان گامی اساسی در جهت ارتقاء آگاهی و بهبود نتایج بالینی بیماران سیستیک فیبروزیس برداشته است.

اهداف:

اهداف اصلی

۱. ایجاد پایگاه داده از داده های دموگرافیک، مشاهدات کلینیکی، آزمایشگاهی، در بیماری فیبروز کیستیک
۲. ایجاد پایگاه داده های روشهای درمانی، نتایج درمان و عوارض درمان بیماری فیبروز کیستیک
۳. ایجاد پایگاه داده های پیگیری و Follow Up بیماری فیبروز کیستیک
۴. شناخت شیوع و انسیدانس بیماری فیبروز کیستیک در منطقه
۵. کشف الگوهای گوناگون بیماری فیبروز کیستیک در ارتباط با مشخصات دموگرافیک بیمار
۶. ایجاد مدل پیش بینی بر اساس داده های جمع آوری شده بیماران.
۷. ایجاد مدل پیش بینی برای بررسی تاثیر روشهای مختلف تشخیصی و درمانی در بیماران مبتلا به بیماری فیبروز کیستیک
۸. شناخت الگوی بیماری فیبروز کیستیک در منطقه
۹. کمک به بهبود فرآیند شناخت تشخیص و درمان بیماران

۱۰. ایجاد یک زیر ساخت برای پژوهش در حوزه بیماری فیبروز کیستیک
۱۱. کمک به تشکیل کلپ های روان درمانی مجازی درون شبکه ای بین بیماران مبتلا به بیماری فیبروز کیستیک
۱۲. افزایش همکاری بیمار با پزشک در جهت پیگیری بیماری و درمان به دلیل عضویت در کلپ های بیماری فیبروز کیستیک

اهداف پژوهشی:

۱. شناخت شیوع و انسیدانس بیماری گوارش کودکان در منطقه
۲. کشف الگوهای گوناگون بیماری گوارش کودکان در ارتباط با مشخصات دموگرافیک بیمار
۳. ایجاد مدل پیش بینی بر اساس داده های جمع آوری شده بیماران.
۴. ایجاد مدل پیش بینی برای بررسی تاثیر روشهای مختلف تشخیصی و درمانی در بیماران مبتلا به بیماری گوارش کودکان
۵. شناخت الگوی بیماری گوارش کودکان در منطقه
۶. کمک به بهبود فرآیند شناخت تشخیص و درمان بیماران
۷. ایجاد یک زیر ساخت برای پژوهش در حوزه بیماری گوارش کودکان
۸. کمک به تشکیل کلپ های روان درمانی مجازی درون شبکه ای بین بیماران مبتلا به بیماری گوارش کودکان
۹. افزایش همکاری بیمار با پزشک در جهت پیگیری بیماری و درمان به دلیل عضویت در کلپ های بیماری گوارش کودکان

نوع مطالعه : مطالعه طولی

▪ روش اجرا:

شناسایی آیتم های داده ای:

با توجه مقالات و مطالعات انجام شده و رجیستری های طراحی شده در کشورهای دیگر و همچنین مشاهده میدانی فرایندهای پذیرش، ترخیص، ثبت و بایگانی مدارک پزشکی، تشخیص، درمان، و پیگیری اقدامات پس از درمان برای بیماران مراجعه کننده به بیمارستان قائم (عج) و بیمارستان دکتر شیخ فیلهای دادهای استخراج می شوند.

بررسی فرم های موجود مرتبط با دریافت و ثبت دادهای دموگرافیک و کلینیکی و اقدامات انجام شده برای بیماران مراجعه کننده.

ایجاد مجموعه حداقل، مطلوب و ایده آل دادهها:

یک گروه نظارت کننده جهت تهیه مجموعه حداقل دادهها تعیین خواهد شد که، رهبری و هدایت و ارتباط با متخصصان را در روند تهیه مجموعه حداقل دادهها به عهده خواهد داشت.

اصول روش دلفی استفاده از خرد جمعی و کثرت گرایی نظرات شرکت کنندگان می باشد. لذا از میان متخصصان در حوزه این بیماری با دقت زیاد گروهی را انتخاب می نماییم. در روش دلفی با توجه به دامنه و گستره موضوع و منابع قابل دسترس تعداد شرکت کنندگان متفاوت خواهد بود. در این روش تلاش بر این است که شرکت کنندگان برای هم ناشناس باقی بمانند.

این روش شامل چندین دوره تکرار می باشد که در طی این مراحل سعی بر آن است که حداکثر استفاده از نظرات گروهی را به عمل آورده، مخالفت و ناسازگاری به حداقل برسد.

پرسشنامه‌هایی که در دور اول در اختیار متخصصان گروه قرار می‌گیرد، حاوی آیتم‌هایی خواهد بود که در مرحله شناسایی آیتم‌های داده‌ای بدست آمده است. در این پرسشنامه‌ها، از متخصصان خواسته می‌شود تا اهمیت نگهداری هر کدام از فیلدها، در زمینه بیماری فیبروز کیستیک را بررسی نمایند و ارزش پیشنهادی خود را بین ۰ تا ۵ در باکس‌های در نظر گرفته شده کنار هر فیلد درج نمایند و در هر بخش چنانچه فیلدی در این پرسشنامه در نظر گرفته نشده است، در بخش فیلدهای پیشنهادی درج نمایند تا در دور بعدی به فهرست فیلدها جهت نظر سنجی از سایر متخصصان افزوده گردد. نقش دور اول تعیین فیلدهایی هست که در دورهای بعدی بررسی می‌شوند اطلاعات دور اول با ترکیبی از روش کمی و کیفی تحلیل خواهد شد و اطلاعات دور دوم و دورهای بعد ماهیتی کاملاً کمی خواهند داشت و از فنون رتبه بندی و درجه بندی تحلیل می‌شوند. یک نمره میانگین که نشانگر توزیع نمره هاست اهمیت زیادی دارد زیرا باید به شرکت کنندگان نشان داده شود که نمره‌شان در مقایسه با تصویر کلی، در کجا قرار دارد. دادن فرصت به شرکت کنندگان برای تجدید نظر در نظراتشان عنصر اساسی در رسیدن به اجماع می‌باشد. با توجه به رتبه‌های بدست آمده پرسشنامه قبل اصلاح خواهد شد و در دور بعد به همراه بازخورد استاندارد آماری از میانه و چارک‌های قضاوت گروه در اختیار متخصصان قرار خواهد گرفت. پس از اجرای آخرین دور نظر سنجی نتیجه نوعاً به شکل یک فهرست و همچنین با توجه به رتبه‌بندی‌های انجام شده در طی دورهای مختلف، تحت عناوین مجموعه داده‌های حداقل، مطلوب و ایده آل بیماری فیبروز کیستیک ارائه می‌گردد.

طراحی پایگاه داده:

ایجاد و تست پایگاه داده برای ثبت نتیجه مشاهدات، معاینات، آزمایشات، و اقدامات درمانی.

تعریف فرهنگ داده‌ها:

این فرهنگ لغت داده‌ها نشان می‌دهد که چه چیزی، چه وقت و چگونه باید اندازه گیری و ثبت شود. این فرهنگ لغت داده‌ها شامل یک تفسیر دقیق از داده هاست که باید با مشارکت کافی در ريجستري شاخص‌های کیفیت IC گزارش شود.

قسمت اول اصطلاحات، ویژگی‌های عمومی و سازمانی و شاخص‌ها را توصیف می‌کند. برای تعیین بسیاری از شاخص‌ها (مخرج / صورت)، پردازش داده‌های مرتبط (اطلاعات خام) مورد نیاز است. بخش دوم ساختار پایگاه داده و نحوه ارائه داده را شرح می‌دهد و در قسمت سوم، داده‌های خام مورد تحویل با ارائه نمونه و توضیحات فنی تعریف می‌گردند.

طراحی وب سایت:

طراحی و ایجاد وب سایت برای دریافت، ثبت، و ذخیره داده‌های کلینیکی و اقدامات انجام شده برای بیمار در مراجعات بعدی. ایجاد وب سایت برای دسترسی محققین و پژوهشگران به داده‌های جمع آوری شده، آنالیز و داده کاوی داده‌ها، تبادل داده ذخیره شده در پایگاه داده با دیگر مراکز.

یافته‌ها :

طرح با هدف پایش و تحلیل وضعیت بیماران فیبروزیس کیستیک در منطقه خراسان اجرا شده است. این گزارش، یافته‌های کلیدی این طرح را به صورت خلاصه و مبتنی بر داده‌های موجود ارائه می‌دهد. پوشش جمعیتی و پروفایل دموگرافیک: این طرح شامل پایش ۳۰۷ بیمار مبتلا به فیبروزیس کیستیک است. توزیع سنی بیماران از ۴ ماه تا ۴۰ سال متغیر بوده و از نظر جنسیتی، ۵۷٪ (حدود ۱۷۵ نفر) پسر و ۴۳٪ (حدود ۱۳۲ نفر) دختر هستند. همچنین، ۷۳٪ بیماران (حدود ۲۲۴ نفر) از والدینی با نسبت فامیلی و ۲۳٪ (حدود ۷۱ نفر) از والدینی بدون نسبت فامیلی متولد شده‌اند، که نشان‌دهنده شیوع بالای ازدواج‌های خویشاوندی در این جمعیت است.

روند عفونت‌ها: بررسی داده‌ها نشان می‌دهد تعداد بیماران مبتلا به عفونت *Pseudomonas aeruginosa* از ۲۳۵ نفر در سال ۱۴۰۲ به ۸۹ نفر در سال ۱۴۰۳ کاهش یافته است. این کاهش قابل توجه می‌تواند نتیجه بهبود پروتکل‌های درمانی یا اقدامات پیشگیرانه باشد و نیازمند تحلیل بیشتر برای شناسایی عوامل مؤثر است.

میانگین روزهای بستری: میانگین روزهای بستری بیماران از ۷,۸۳ روز در سال ۱۴۰۰ به ۸,۳۴ روز در سال ۱۴۰۳ افزایش یافته است. حداکثر روزهای بستری در سال ۱۴۰۱ به ۴۷ روز رسیده که ضرورت بررسی علل این افزایش و بهینه‌سازی مراقبت‌های بیمارستانی را نشان می‌دهد.

پارامترهای رشد: میانگین وزن بیماران از ۱۵,۳۵۸۳ کیلوگرم در سال ۱۳۹۹ به ۱۴,۷۳۳۲ کیلوگرم در سال ۱۴۰۰ کاهش یافته، اما نمره **Z** وزن تا ۰,۸۱ در سال ۱۴۰۲ بهبود نشان داده است. در مقابل، نمره **Z** قد از ۰,۰۸۱ در سال ۱۴۰۱ به ۰,۰۰۳ در سال ۱۴۰۳ کاهش یافته که بیانگر نیاز به مداخلات تغذیه‌ای هدفمند برای بهبود رشد بیماران است.

عملکرد ریوی: میانگین حجم بازدمی اجباری در یک ثانیه (**FEV1**) برابر ۷۴,۹۲۹٪ (انحراف معیار ۱۷,۲۹۵۳۴) و ظرفیت حیاتی اجباری (**FVC**) برابر ۸۵,۱۵٪ گزارش شده است. این داده‌ها، همراه با دسته‌بندی شدت (طبیعی تا شدید)، نشان‌دهنده تنوع در وضعیت ریوی بیماران و اهمیت پایش مداوم عملکرد تنفسی است.

وضعیت کبدی: ۸۲٪ بیماران عملکرد کبدی طبیعی دارند، اما مواردی از استئاتوز کبدی، سیروز و پیوند کبد نیز گزارش شده است. این یافته‌ها بر لزوم پایش منظم عملکرد کبدی تأکید دارد.

نتایج تست عرق: میانگین نتایج تست عرق بین ۹۶,۹۴۵۹ تا ۹۹,۸۵۶۱ میلی‌مول/لیتر (دامنه ۲۵ تا ۲۰۰) است که نشان‌دهنده تنوع در شدت بیماری و اهمیت این تست در تشخیص دقیق فیبروزیس کیستیک است.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات: این طرح اطلاعات ارزشمندی از وضعیت ۳۰۷ بیمار مبتلا به فیبروزیس کیستیک ارائه می‌دهد و بر شیوع بالای خویشاوندی، کاهش موفقیت‌آمیز عفونت‌های *Pseudomonas aeruginosa*، و چالش‌های مرتبط با رشد و بستری تأکید دارد.

بحث:

داده‌های این رجیستری، که نمایانگر طیف وسیعی از پروفایل‌های بالینی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس است، با شاخص‌های عملکرد ریوی (مانند **FEV1** و **FVC**)، بار میکروبی (به‌ویژه *Pseudomonas aeruginosa*)، و وضعیت تغذیه‌ای (شاخص توده بدنی [**BM**] و سطح سرمی آلبومین) تحلیل شده‌اند. میانگین سنی بیماران و کاهش تدریجی **FEV1** در گروه‌هایی با عفونت مزمن باکتریایی، به‌ویژه *Pseudomonas aeruginosa*، با مطالعات اپیدمیولوژیک پیشین (مثل گزارش‌های **European Cystic Fibrosis Society** در سال‌های اخیر) هم‌راستا بوده و نشان‌دهنده نقش کلیدی بیوفیل‌های باکتریایی در تخریب مزمن ریه‌ها است. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک شامل التهاب مزمن ناشی از پاسخ ایمنی بیش‌فعال و آزادسازی آنزیم‌های پروتئولیتیک (مانند نوتروفیل‌الاستاز) می‌تواند این کاهش عملکرد را توضیح دهد.

وضعیت تغذیه‌ای بیماران، که با کاهش **BM** و هیپوآلبومینمی در درصد قابل توجهی از موارد مشاهده شد، با اختلال عملکرد کانال **CFTR** (**Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator**) و نارسایی پانکراس مرتبط است. این یافته با مطالعات مولکولی اخیر (مانند تحقیقات بر روی موتاسیون‌های دلتا **F508**) هم‌خوانی دارد که نشان می‌دهد سوءجذب چربی‌ها و پروتئین‌ها به دلیل کمبود آنزیم‌های پانکراسی نقش مهمی در سوءتغذیه ایفا می‌کند. مداخلات تغذیه‌ای شامل مکمل‌های آنزیمی و رژیم‌های پرکالری می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی مداخله‌ای مؤثر در نظر گرفته شود، هرچند پاسخ‌گویی متغیر بوده و ممکن است به فاکتورهای ژنتیکی و شدت بیماری وابسته باشد.

شیوع بالای *Pseudomonas aerugi nosa* در این مطالعه، که با کاهش **FVC** و افزایش التهاب ریوی همراهی دارد، لزوم استفاده از استراتژی‌های ضد میکروبی هدفمند را برجسته می‌کند. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های استنشاقی (مانند توبی‌مایسین) و پروتکل‌های چرخشی آنتی‌بیوتیکی، که در راهنماهای بالینی اخیر (مانند دستورالعمل‌های **ECFS ۲۰۲۳**) توصیه شده‌اند، می‌تواند بار میکروبی را کاهش داده و پیش‌آگهی را بهبود بخشد. با این حال، مقاومت آنتی‌بیوتیکی روبه‌رشد، به‌ویژه در سویه‌های مولتی‌دارو-مقاوم، چالش مهمی است که نیاز به پایش ژنوتیپی و فنوتیپی باکتری‌ها را ضروری می‌کند.

نتیجه‌گیری:

این رجیستری، با ارائه داده‌های جامع از بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، نشان داد که این بیماری با چالش‌های پیچیده‌ای از جمله کاهش پیش‌رونده عملکرد ریوی، سوءتغذیه ناشی از مالدیجستسیون، و عفونت‌های مزمن با *Pseudomonas aerugi nosa* همراه است. تحلیل‌ها حاکی از اهمیت تشخیص زودهنگام از طریق غربالگری نوپان (مانند تست عرق یا غربالگری ژنتیکی) و پایش مداوم با استفاده از اسپرومتری و کشت میکروبی است. مداخلات درمانی، شامل فیزیوتراپی تنفسی، مکمل‌های تغذیه‌ای، و آنتی‌بیوتیک‌درمانی هدفمند، می‌توانند کیفیت زندگی و بقای بیماران را بهبود بخشند. با این حال، ظهور مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تنوع پاسخ به درمان، نیاز به توسعه استراتژی‌های شخصی‌سازی‌شده بر اساس پروفایل ژنتیکی و میکروبیومی بیماران را برجسته می‌کند.

پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده با تمرکز بر ارزیابی اثربخشی مدولاتورهای **CFTR** و مداخلات ترکیبی، همراه با تقویت زیرساخت‌های بهداشتی برای مدیریت بلندمدت این بیماری، انجام شود. این رویکرد می‌تواند به کاهش بار بیماری و بهبود نتایج بالینی در بیماران سیستیک فیبروزیس منجر گردد.

تقدیر و تشکر:

تشکر صمیمانه از بیماران سیستیک فیبروزیس و خانواده‌های محترمشان، به ویژه اعضای دلسوز انجمن CF که با حضور فعال در بیمارستان، نقش ارزشمندی در پیشبرد این طرح ایفا کردند.

منابع:

- ۱- Kianifar HR, Talebi S, Safarian M, Sayedi SJ, Jaafari MR, Shaye ZA, Ranjbar G. The effects of nano-curcumin as a nutritional strategy on clinical and inflammatory factors in children with cystic fibrosis: a protocol study and review article.
- ۲- Talebi S, Sayedi SJ, Ranjbar G, Khadem Rezaeian M, Barghchi H, Safarian M, Kianifar H. Towards the validation of the Persian translation of the revised cystic fibrosis quality of life questionnaire in adolescents and adults (CFQ-R 14+). International Journal of Pediatrics. 2022 Jan 1;10(1):15313-22.
- ۳- Talebi S, Day AS, Rezaiyan MK, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, Kianifar HR. Fecal calprotectin and phenotype severity in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition. 2022 Jan 7;25(1):1.
- ۴- Talebi S, Day AS, Safarian M, Sayedi SJ, Jaafari MR, Abbasi Z, Barghchi H, Kianifar HR. Adjunctive nano-curcumin therapy improves inflammatory and clinical indices in children with cystic fibrosis: A randomized clinical trial. Food science & nutrition. 2023 Jun;11(6):3348-57.
- ۵- Akhondian S, Talebi S. Integrated Approaches to Managing Cystic Fibrosis: From Nutritional Optimization to Therapeutic Advancements. Reviews in Clinical Medicine. 2024 Dec 1;11(4).