



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

# اولین کنگره بین المللی تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

# The 1<sup>st</sup> International Congress of **Cystic Fibrosis**

July 2018, Tabriz- Iran



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

**In the Name of Allah,  
The Most Beneficent,  
The Most Merciful**



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

**Dear Friends and Colleagues**

I am delighted to welcome you to the First International Congress of Updates on Cystic Fibrosis with aim of promote registry of cystic fibrosis held this year in Tabriz, IRAN.

Together with an esteemed Steering Committee and an International Scientific Advisory Committee, we have organized a truly outstanding array of topics of broad relevance to all those who care for cystic fibrosis children including both hospital and clinic based pediatricians, general practitioners, Health professionals, and sub-specialists and Nutritionist .

Our renowned speakers have been selected because of their expertise and because of their engaging presentation style. We have sponsored sessions by the Iranian Pediatric Association and Iranian Scientific Association of Pediatric Gastroenterology and Hepatology & Liver and gastrointestinal Disease Research Center and Pediatric Health Research Center. In addition, we have over 20 sessions including state of Lecture, round tables, interactive case studies, poster sessions, and what I trust will be lively and informative debates.

Finally, we have one day educational seminars for parents of cystic fibrosis children one week before congress.

I am also delighted to announce the formation of **registry of cystic fibrosis disease** in Tabriz University of Medical sciences .

In addition to the conference, Finally, First International Congress of Updates on Cystic Fibrosis is not just devoted to Updates on Cystic Fibrosis but also to excellence in our conference as well. To that end, we value your feedback immensely. Please take a moment to tell us how we are doing and how we can best help you bring excellence to your Cystic Fibrosis patients.

I wish you have an enjoyable, engaging, informative, and most excellent stay in Tabriz, IRAN, and I look forward to meet you all.

**Chair OF Scientific Committee**

**First International Congress of Updates on Cystic Fibrosis**

**(With aim of promote registry of cystic fibrosis)**

**Prof Mandana Rafeey**

**Tabriz University of Medical Sciences | TBZMED.IRAN**

# SCIENTIFIC COMMITTEE

دکتر محمد حسین صومی ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر نعمت بیلان ، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر علی تقی زادیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر غلامرضا خاتمی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهتری نجفی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی اکبر سیاری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دکتر ماندانا رفیعی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مریم شعاران، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر امیرحسین جعفری روحی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر فاطمه فرهمند، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمود حقیقت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر محمدرضا مدرسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محسن دهقانی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دکتر محمد رضا اسماعیلی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دکتر نوشین سجادی، دانشگاه علوم پزشکی اراک

دکتر سیدجواد سیدی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دکتر لیلا واحدی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمد خانسی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر کتایون خاتمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر محمد برزگر، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر شهرام عبدلی اسکویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر بابک عبدی نیا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر سیامک شیوا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر ایوب ابراهیمی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر امیرعطاءاله هیرادفر، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر عظیم رضامند، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر کیوان میرنیا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر میرهادی موسوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مجید محله ای، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمد باقر حسینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر منیژه مصطفی قره باغی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر شادی شیوا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر افشین قلعه گلاب بهبهانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر فخرالسادات مرتضوی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مریم شعاران، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمد حسن کارگر ماهر، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر سیف اله حیدرآبادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر احمد جامعی خسروشاهی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمود صمدی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر شمس غفاری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر اکبر مولایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر سعداله یگانه دوست، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر علی اکبر عابدینی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر جواد احمدیان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر لیلا محبوبی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر ربابه قرقره چی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر عباسعلی حسین پورفیضی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مهناز صادقی شبستری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر لیدا سبکتکین، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر محمد حیدرزاده، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مرتضی بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر منوچهر خوشباطن، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر مرتضی قوجازاده، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر کوروش مسندی شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر رسول استخری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر ابوالقاسم جویبان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر علی قویدل، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر یعقوب مودب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

دکتر پروین ذاکری میلانی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر زینب نیک نیاز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر الناز فرامرزی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دکتر Hasan Ozen ، دانشگاه حاجت تپه ترکیه

دکتر Ogur Ozcelik، دانشگاه حاجت تپه ترکیه





۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

# EXECUTIVE COMMITTEE

مهندس علیرضا بخت شکوهی

دکتر امیرحسین جعفری روحی

دکتر محمد خانشی

دکتر ماندانا رفیعی

دکتر مریم شعاران

خانم زهرا شیری زاده

آقای محمد علیزاده

خانم سوسن گرامی

خانم سیما معانی فر

خانم سارا نصرتی

دکتر شهناز نقاشی

دکتر زینب نیک نیاز

دکتر لیلا واحدی

خانم سپیده یساری



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

# CONTENTS



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

O

R

A

L

**PRESENTATION**



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

This congress is an ideal opportunity to receive new subjects and learn about the latest researches and subjects in CF about diagnosis, treatment, nutrition, genetic, registry and epidemiology in North-west of Iran. The educational features of the program consist of physicians, nutritionist, epidemiologists, geneticists and research scientists who work with CF patients. This congress will be held from July 25 to 26 at Tabriz University of Medical Sciences with collaborations of Liver and Gastrointestinal Disease and Pediatric Health Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

We will take advantage of international and foreign speakers.

You are welcome to register and join in this congress, and participate at discussions and enjoy historic and spectacular places and pleasant weather of Tabriz/Iran.



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

کارگروه "ثبت برنامه ملی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس" در راستای جمع آوری اطلاعات بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس، تجزیه و تحلیل اطلاعات، ارائه مراقبتهای نوین و درمانهای جدید در زیر مجموعه مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد در تاریخ ۹۳/۳/۲۰ تاسیس گردید. سپس به منظور اطلاع رسانی و افزایش ارتباطات با پزشکان، پرسنل درمانی و عموم سایتی تحت عنوان واحد مراقبت بیماری سیستیک فیبروزیس با آدرس <https://icfcu.tbzmed.ac.ir> راه اندازی نماید

این واحد موفق شد در تاریخ ۹۴/۹/۲۲ با وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی تفاهم نامه ای منعقد نمایند. مسئولیت این برنامه بر عهده سرکار خانم دکتر ماندانا رفیعی، استاد و فوق تخصص بیماری های گوارشی کودکان می باشد.

## Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis

Robabeh Ghergherehchi, MD, Professor of Pediatric Endocrinology and Metabolism

Department of Pediatrics, Tabriz University of Medical Sciences

### Abstract:

Cystic fibrosis can cause multiple endocrine disorders including diabetes, bone disease, short stature, and male hypogonadism. The etiologies are multifactorial but may be directly related in some cases to CFTR dysfunction. Diabetes is the most common endocrine complication and can be expected to affect in almost all people with pancreatic insufficient CF but varies widely in its age of onset. Early identification and treatment of diabetes improves morbidity and mortality in CF. Short stature during adolescence can be transient if puberty is later than average, but it can also be pathologic. Inhaled and systemic steroids can slow growth and should be used at the minimum effective doses. Bone disease in CF is a frequent cause of fragility fractures and associates with worse lung disease. Bone mineral density and vitamin D levels should be monitored. Hypogonadism has been reported in 25% of men with CF. Endocrine complications can cause morbidity and mortality in CF and need to be appropriately detected and managed as part of the medical care of individuals with CF. These complications tend to occur more frequently in older individuals and may be expected to become more common as the CF population grows older. It is unknown to what degree that these complications may be affected by treatment with CFTR modulator medications. It is essential to detect and treat endocrine complications as part of high-quality medical care for people with CF.

**Keywords:** Diabetes; osteoporosis; short stature; hypogonadism; hypoglycemia



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستمیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

## **An update on new and emerging respiratory therapies for cystic fibrosis**

Prof.Dr. H.Ugur Ozcelik.

Hacettepe University Medical Faculty, Department of Pediatric Pulmonology, Ankara, Turkey

Cystic fibrosis is an inherited complex multisystem disease characterized by chronic and progressive pulmonary, pancreatic, gastrointestinal, and hepatobiliary involvement.

Limitations of standard therapies in cystic fibrosis have directed alternative therapies targeting the basic defect in CFTR-mediated chloride transport. These drugs called as CFTR modulators. Three therapies, Ivacaftor, drug combining Lumacaftor and Ivacaftor and Tezacaftor and Ivacaftor were approved for the patients with specific CFTR gene mutations. Ivacaftor (Vx-770, Kalydeco®) is the first drug which directly binds the CFTR protein, and increases the open probability of normal CFTR, as well as CFTR resulting several Class III, IV and V mutations. The combination (Orkambi®) of the corrector Lumacaftor (VX-809), which improves abnormal CFTR trafficking, with Ivacaftor is approved for the F508del homozygous patients over 6 years of age. Combination treatment (Symdeko®) CFTR modulators Tezacaftor (VX-661) and Ivacaftor is approved recently for F508del homozygous patients and who carry at least one other responsive mutation over 12 years of age. Clinical effects of these drugs are observed with improvement in FEV1 and reducing the rate of pulmonary exacerbations in different range. Several other CFTR modulators are under development and combination of treatments is likely to lead to more effective CFTR correction.

Gene and gene editing therapies, novel antibiotics, anti-inflammatory drugs, agents to enhance mucociliary clearance are also in development. Mannitol is an osmotic agent available as a dry powder effects improving mucociliary clearance of airway secretions and consequently improve lung function and reduce respiratory exacerbations.

All these treatment strategies will improve overall health, quality of life, and survival of CF patients.

## Evaluation of otolaryngologic manifestations of cystic fibrosis of east Azerbaijan

### 1- Prof. Mandana Rafeey.MD

Professor of pediatric gastroenterology, liver & gastrointestinal diseases research center.

Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz ,IRAN. profrafeey@gmail.com.

### 2-Yalda Jabbari moghaddam.MD.

Associate Professor of Otolaryngology ,pediatric health research center,Tabriz University of Medical

Sciences, Tabriz ,IRAN,

**corresponding author:**

Email: [yj\\_moghaddam@yahoo.com](mailto:yj_moghaddam@yahoo.com)

3- saman rezaeeyan, MD. otolaryngology resident of Tabriz University of Medical Sciences.

[Saman.rezaeian@yahoo.com](mailto:Saman.rezaeian@yahoo.com)

**Abstract:** Cystic fibrosis is the most common deadly genetic disease among Caucasians. otolaryngologic manifestations of this disease are common and even are one of the early presentations of CF.

**Methods:** 47 children with cystic fibrosis were enrolled All patients underwent thorough examination of the ear and hearing problems, , nose, mouth and throat and then audiometry ,OAE,ABR, nasal endoscopy for the presence of polyps in the nasal cavity Nasal and sinus CT scan

**Results:** The mean age of patients (SD=4.2) 9.38 years. The most common complaint was nasal congestion (61.7%). Ground glass opacity (GGO) in the nasal cavity was found in 63.8% cases. 10/6% SNHL more than 30db In 250-8000 HZ, 6/4% CHL , 24 patients (51.1%) had hypoplasia at least one of the sinuses. 34 patients (72.3%) had opacity in least one of the paranasal sinuses

**Conclusion:** otolaryngologic manifestations of CF are common and important for quality of health of patients..

**Keywords:** Cystic fibrosis, hearing loss, Polyps



## Cystic Fibrosis Introduction & Recent developments in drug therapy

Prof Mandana Rafeey, Fereshteh Yazdan Panah.MD

Tabriz University of Medical Sciences , Liver & Gastrointestinal Research Center ,Registry Center of Cystic Fibrosis ,Tabriz ,IRAN

Cystic fibrosis is a genetic disease where patients produce too much thick, sticky mucus that damages many organs, particularly the lungs and digestive tract. The amount and thickness of the mucus are controlled by chloride channels, which are cell proteins that help move salts and water across cells membranes. Patients with cystic fibrosis have a mutation in the CFTR gene, causing them to have faulty chloride channel proteins. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) today approved a new drug that treats the underlying cause of cystic fibrosis, expanding the number of people with CF who could benefit from cystic fibrosis trans membrane conductance regulator (CFTR) modulators.

This approval paves the way for new, more effective triple combination therapies (treatments consisting of three different modulators, including :

**1-Orkambi** is a combination of two compounds — lumacaftor and ivacaftor (FDA-approved in 2012 for the treatment of cystic fibrosis. These compounds target the defective chloride channel. **Lumacaftor** increases the amount of this channel on cell surfaces, while **ivacaftor** helps defective channels work better. Together, they maintain the balance between salt and water, keeping mucus from clogging the ducts of organs.

Everyone inherits two copies of the CFTR gene — one from each parent. There are over 1,700 mutations that have been found in the CFTR gene. **Orkambi** works for those with two copies of the F508del variant of the CFTR mutation, the most common mutation in patients with cystic fibrosis worldwide.

**Orkambi** is available as single-pill tablets containing dosages of either lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg (patients ages 6 to 12) or **lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125mg** (ages 12 and older). Orkambi should be taken every 12 hours with fat-containing foods, such dairy products, nuts, and avocados, as fat helps the body better absorb the medication.

The most common side effects associated with Orkambi use include breathing problems or chest tightness, nausea, diarrhea, stomach discomfort, cold symptoms (a sore throat and runny nose), fatigue, rash, or irregular menstrual periods. Children may experience headaches, stuffy noses, stomach pain, and an increase in the amount of phlegm.

**2-Tezacaftor/ivacaftor (Symdeko™)** is approved for people with CF ages 12 and older who have two copies of the most common CF mutation, F508del, providing another option for people in this population, particularly individuals who could not tolerate a similar drug, lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®).

The drug also was approved for people with CF ages 12 and older who have a copy of one of 26 specified mutations (listed below) of the key protein involved in cystic fibrosis, CFTR. These mutations were selected based on a combination of clinical and laboratory data.

“**Symdeko** is an important addition to the growing CF treatment arsenal and a much-needed option for individuals with the most common CF mutation.

Tezacaftor/ivacaftor is a drug that improves the function of the CFTR protein. Cystic fibrosis occurs when the CFTR protein is either not made correctly, or not made at all.

People with CF who are eligible for tezacaftor/ivacaftor include people who have two copies of the F508del mutation and people who have a single copy of one of the following mutations in this table:



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

711+3A→G D110H F1052V R347H  
2789+5G→A D579G F1074LR352Q  
3272-26A→G D1152H K1060T R1070W  
3849+10kbC→T D1270N L206W S945L  
A455E E56K P67L S977F  
A1067T E193K R74W  
D110E E831X R117C

Today's approval is exciting news for the cystic fibrosis community and a big step forward in our ongoing efforts to find new and better treatments to address the underlying cause of the disease.

## Prevalent mutations and genotype-phenotype association in Iranian CF patients

Mohammad Reza Esmaili Dooki

MD, Professor, Pediatric gastroenterologist, Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, IR Iran.

**Email:** esmaeilidooki@yahoo.com

Nearly 2000 mutations of CFTR gene have now been described in cystic fibrosis (CF) patients. Malfunction of CFTR channel leads to manifestation of multisystem disease such as respiratory tract infection, pancreatic insufficiency meconium ileus, and distal intestinal obstruction syndrome.

Delta F508 is found in 70 percent of Caucasian patients with CF. Certain mutations are found at higher frequency in some ethnic groups.

The incidence and prevalence of CF are still unclear in Iran. Delta F508 mutation seem not to have an important role in Iranian CF patients.

The clinical presentations of CF are variable. Due to the genetic and environmental differences among ethnic groups, CF presentation may also vary between populations. Genotype-phenotype correlations are weak for pulmonary disease in CF and somewhat stronger for the pancreatic insufficiency phenotype. Failure to thrive and symptoms related to respiratory infection and pancreatic insufficiency are common clinical manifestations at presentation in Iranian cystic fibrosis patients; however, the clinical implications of specific combination of mutations are often unclear, perhaps because of the influence of gene modifiers.

Further analysis the clinical manifestations of the disease in Iranian children and characterization of the mutation spectrum are therefore recommended.

## An Update On Screening And Diagnostic Protocol For Cystic Fibrosis

Hasan Özen, M.D.

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara-Turkey

New born screening (NBS) enables early diagnosis of the patients before disease-related symptoms develop, and improves survival. In countries with an incidence of CF  $>1/7.000$  births NBS is valid.

Programmes should aim for a minimum positive predictive value of 0.3 and a minimum sensitivity of 95%. Diagnostic confirmation (sweat chloride) on the same day is required for infants with a positive NBS test. Sweat chloride must be performed when the infant weighs  $>2$  kg, and is at least 36 wk of corrected gestational age.

A sweat chloride value  $>59$  mmol/L is consistent with a diagnosis of CF, and  $<30$  mmol/L makes the diagnosis of CF unlikely. However, specific CF causing mutations can be associated with a sweat test below 30 mmol/L. Individuals with sweat chloride values between 30–59 mmol/L should undergo a repeat sweat test and further evaluation including extensive CFTR gene mutation analysis.

Individuals who are screen-positive and have high sweat chloride should undergo CFTR genetic testing if the CFTR genotype was not available. In individuals presenting with a positive newborn screen, symptoms of CF, or a positive family history, the identification of 2 CF-causing mutations (defined by CFTR2) is consistent with a diagnosis of CF. Sweat chloride testing is necessary, though, to confirm the diagnosis. The absence of detection of 2 CF-causing CFTR mutations does not exclude a diagnosis of CF.

In individuals with a positive newborn screen but variable or uncharacterized CFTR mutations ( $<2$  CF-causing mutations), the diagnosis of CF can be made by demonstrating CFTR dysfunction.

### References

- 1.Castellani C, et al. *J Cystic Fibros* 2018;17:153-78.
- 2.Farrell PM, et al. *J Pediatr* 2017;181S:S4-15.

## Electrolyte disorders and renal involvement in cystic fibrosis

Fakhrossadat Mortazavi, Professor of Tabriz University Of Medical Sciences

### Abstract

Cystic fibrosis is caused by mutations in the *CFTR* gene, encoding the polyprotein cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), which functions as an ATP-responsive chloride channel in apical membrane of epithelial secretory cells. CFTR is highly expressed in various segments of the nephron and is involved in proximal tubule receptor-mediated endocytosis. Inactivation of CFTR leads to an asymptomatic low molecular weight proteinuria.

Five percent of CF infants present with dehydration, hyponatremia, hypokalemia and metabolic alkalosis especially during episodes of gastroenteritis and warm weather because of salt loss through skin.

Necropsy studies have detected the presence of nephrocalcinosis in up to 92% of CF patients. Also prevalence of nephrolithiasis is more common in CF patients than control population. Possible mechanisms for stone formation in these patients are hyperuricosuria, hyperoxaluria due to malabsorption of fats in the intestine, hypocitraturia and low urine output. The antibiotics that CF patients require for respiratory infections, leads to a decrease in intestinal flora of oxalobacter formigenes a bacteria that breaks down the oxalate and prevents the absorption of oxalate. This is an other cause of hyperoxaluria in CF patients.

CF patients have proportionately more lean body mass and higher clearance rates for many antibiotics than other individuals. In addition it is difficult to achieve effective drug levels in respiratory tract secretions. So dosage of some antibiotics are often 2-3 times the normal amount. Frequent use of high dose aminoglycosides, semisynthetic penicillins, NSAIDs and vancomycin may cause tubular dysfunction and chronic Interstitial nephritis. With increasing the age, prevalence of some glomerular disease such as amiloidosis, diabetic glomerulopathy, FSGS, minimal change nephrotic syndrome, postinfectious glomerulonephritis, IgA nephropathy and membranous nephropathy increase in CF patients.

## Liver Transplant in Cystic Fibrosis

Seyed Mohsen Dehghani MD

Professor of Pediatric Gastroenterology and Hepatology

Shiraz University of Medical Sciences

The improved life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF) has led to a change in the impact of liver disease on the prognosis of this population. Liver transplantation (LT) has emerged as the procedure of choice for patients with CF and features of hepatic decompensation and for intractable variceal bleeding as a major manifestation. The indications for LT in CF are guided by the degree of hepatic synthetic failure and the presence of otherwise unmanageable complications of portal hypertension. The 5-year survival rates for children undergoing LT were 85.8%, so long-term outcomes in patients with CF related liver diseases are acceptable but are inferior in comparison with the outcomes of those undergoing transplantation for other etiologies. Despite such observations, a survival benefit was noted in transplant patients versus those who remained on the waiting list.

LT is the only potentially curative treatment available for liver cirrhosis. In spite of early concerns about the outcome of the procedure in patients with CF, and the effects of immunosuppression on respiratory infections, successful LT has been consistently reported. Current indications for isolated LT include progressive liver failure or intractable variceal bleeding with mild pulmonary involvement.

The difficult problem of choosing the optimal time for LT in CF has been the subject of considerable debate. Evaluation should not be delayed until signs of hepatic decompensation occur. Transplantation before severe decompensation is the strategy at most centers. Some authors have suggested a scoring system that might be useful to help decide the timing for LT. The optimal timing of transplantation for an individual patient requires careful thought.

Candidacy is influenced by several factors, including the severity of the lung disease.

Hypoalbuminemia and coagulopathy are common in CF, often due to nutritional causes rather than to hepatocellular dysfunction. Inclusion of these factors in a scoring system (such as PELD score) may also push the scale towards transplantation when other therapeutic options may be available. More recently, a modification of this scoring system, including white blood cell count, serum bilirubin, and pulmonary function tests, has been suggested. However, it is not clear how severe pulmonary insufficiency will impact outcome in isolated LT; so most centers used poor.



## Reviewing of psychiatric features in children and adolescent with cystic fibrosis

Hosseinzadeh SS<sup>1</sup>, Rafeey M<sup>2</sup>, Noorazar SG<sup>3\*</sup>, Vahedi Leila<sup>4</sup>

1. Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz-Iran
2. Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Cystic Fibrosis Registry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz-Iran
3. Research Center of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz-Iran
4. Assistant Professor of M.D. PhD by Research of Medical Genetic, Liver and Gastrointestinal Diseases Research Center, Cystic Fibrosis Registry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz-Iran

Cystic fibrosis is a genetic disorder involves multiple organs in body and is inherited by mutation in specific gene. This is a kind of debilitating disease which can deteriorate usual patient's condition. However patient's survival is improved recently by new treatment techniques that demonstrates the importance of diagnosis psychiatric disorders. According to different studies which are done along years in diverse parts of the world, researchers find plenty of psychiatric disorders in cystic fibrosis patients. Some studies assess the frequency of psychiatric disorders. By means of these data, now we know the excessive prevalence of depressive disorders, anxiety disorders, and phobias in children and adolescent with cystic fibrosis. In addition some studies reveal the effect of specific complications of cystic fibrosis in frequency of psychiatric disorders. They also mention the difference among specific age group and particular psychiatric disorder. Some of these studies determine the relationship between treatment of psychiatric disorders and their quality of life. Likewise there are some specific studies in Iran to determine the frequency of these disorders. However we need more specific evaluations and studies to promote the quality of life for children and adolescent who involve with this disease.



## An update on new and emerging respiratory therapies for cystic fibrosis

Prof.Dr. H. Ugur Ozcelik,

Hacettepe University Medical Faculty, Department of Pediatric Pulmonology

Ankara/ TURKEY uozcelik@hacettepe.edu.tr

**Cystic fibrosis is an inherited complex multisystem disease characterized by chronic and progressive pulmonary, pancreatic, gastrointestinal, and hepatobiliary involvement.**

Limitations of standard therapies have directed alternative therapies targeting the basic defect in CFTR-mediated chloride transport. These drugs called as CFTR modulators. Three therapies, Ivacaftor, drug combining Lumacaftor and Ivacaftor and Tezacaftor and Ivacaftor were approved for the patients with spesific CFTR gene mutations. Ivacaftor (Vx-770, Kalydeco®) is the first drug which directly binds the CFTR protein, and increases the open probability of normal CFTR, as well as CFTR resulting several Class III, IV and V mutations. The combination (Orkambi®) of the corrector Lumacaftor (VX-809), which improves abnormal CFTR trafficking, with Ivacaftor is approved for the F508del homozygous patients over 6 years of age. Combination treatment (Symdeko®) CFTR modulators Tezacaftor (VX-661) and Ivacaftor is approved for F508del homozygous patients and who carry at least one other responsive mutation over 12 years of age. Clinical effects of these drugs are observed with improvement in FEV1 and reducing the rate of pulmonary exacerbations in different range. Several other CFTR modulators are under development and combination of treatments is likely to lead to more effective CFTR correction.

Gene and gene editing therapies, novel antibiotics, anti-inflammatory drugs, agents to enhance mucociliary clearance are also in development. Mannitol is an osmotic agent available as a dry powder effects improving mucociliary clearance of airway secretions and consequently improve lung function and reduce respiratory exacerbations.

All these treatment strategies will improve overall health, quality of life, and survival of CF patiens.

## An Update On Screening And Diagnostic Protocol For Cystic Fibrosis

Hasan Özen, M.D.

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Ankara-Turkey

New born screening (NBS) enables early diagnosis of the patients before disease-related symptoms develop, and improves survival. In countries with an incidence of CF >1/7.000 births NBS is valid.

Programmes should aim for a minimum positive predictive value of 0.3 and a minimum sensitivity of 95%. Diagnostic confirmation (sweat chloride) on the same day is required for infants with a positive NBS test. Sweat chloride must be performed when the infant weighs >2 kg, and is at least 36 wk of corrected gestational age.

A sweat chloride value >59 mmol/L is consistent with a diagnosis of CF, and <30 mmol/L makes the diagnosis of CF unlikely. However, specific CF causing mutations can be associated with a sweat test below 30 mmol/L. Individuals with sweat chloride values between 30–59 mmol/L should undergo a repeat sweat test and further evaluation including extensive CFTR gene mutation analysis.

Individuals who are screen-positive and have high sweat chloride should undergo CFTR genetic testing if the CFTR genotype was not available. In individuals presenting with a positive newborn screen, symptoms of CF, or a positive family history, the identification of 2 CF-causing mutations (defined by CFTR2) is consistent with a diagnosis of CF. Sweat chloride testing is necessary, though, to confirm the diagnosis. The absence of detection of 2 CF-causing CFTR mutations does not exclude a diagnosis of CF.

In individuals with a positive newborn screen but variable or uncharacterized CFTR mutations (<2 CF-causing mutations), the diagnosis of CF can be made by demonstrating CFTR dysfunction.

### References

- 1.Castellani C, et al. *J Cystic Fibros* 2018;17:153-78.
- 2.Farrell PM, et al. *J Pediatr* 2017;181S:S4-15.

## **Aerosol therapy in patients with cystic fibrosis**

Seyed Javad Sayedi, Assistant professor, Pediatric pulmonologist,

Department of Pediatrics, Mashhad University of Medical Sciences

Aerosol therapy is one of the mainstays of treatment, together with regular physiotherapy, in patients with cystic fibrosis. Aggressive treatment of CF lung disease has markedly increased survival of CF patients and intense research efforts over the last decades have led to new treatment strategies, many of which target the lower airways directly via aerosol. Inhalation can contribute to hydration of the epithelial layer fluid as well as delivering different drugs directly to the lungs. Topically administered antibiotics can protect the lungs from Pseudomonas infection, recombinant DNase, and beta-agonists can have a positive effect on the mucociliary clearance, and steroid inhalations can reduce inflammation. Therefore, all these drugs are part of a comprehensive treatment strategy contributing to improvement in lung function and quality of life. Gene therapy and pharmacological correction of the chloride channel defect are perspectives for the future. Aerosol therapy, however, is somewhat cumbersome and requires strict patient education.

Still, many questions concerning this therapy remain unanswered. It is unclear at what age aerosol therapy should be started; which aerosolized drugs are essential in the treatment of CF lung disease; which delivery system(s) should be used; and how aerosol therapy should be timed in relation to physiotherapy.

## Cystic fibrosis center care

Mohammadreza Modaresi.MD

Pediatric pulmonologist, Pediatric Pulmonary & Sleep Medicine Department, Children's Medical Center.  
TUMS

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease that primarily affects the lungs and the digestive system. More than 90% of mortality of CF patients is due to lung complications. CF affects approximately 70,000 people around the globe. The exact number of patients in Iran is not clear.

Management of CF in specialized centers results in better clinical outcome.

CF Centers should have staff and facilities to provide comprehensive care, be capable of treating all CF associated complications, be integrated into university or teaching hospital. CF Centers defined by minimum 50 patients on full care, Staff and Facilities, Expertise of care givers, Standards of clinical care and accessibility telephone.

### **CF Center at children's medical center(CMC):**

The CF Center at the CMC has started its activities in 2012. So far, more than 900 CF patients have registered and visited by a team of experts at the center. There are 25 to 30 new CF cases are diagnosed monthly. Around 40 patients are visited each week in our center

The center serves all the CF patients from all over the country by diagnostic and treatment services. More than 40 patients are visited by a teams of experts and specialists in our center each week

More than 900 patients have been registered in our data base CF registry. This registry has been approved by American CF foundation recently. All CF pulmonary function tests are performed in the Infant and Pediatric Pulmonary Function Laboratory (PFT Lab) in CF center PFT lab. The CF scientific and charitable foundation of Iran has been spent the steps of its registry.

**Keywords:** CF center, CF,

## Diagnostic criteria of ABPA in Cystic Fibrosis

Sadeghi-Shabestari, M. Clinical Immunologist and Allergist

Immunology and Allergy research center of Tabriz, TB and lung research center of Tabriz, Children Hospital of Tabriz

Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran

Cystic fibrosis (CF) is a multisystem disorder that results from defective functioning of the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA), a lung disease of hypersensitivity to *Aspergillus fumigatus* often occurs in patients with asthma or CF. The most clinical manifestations of disease include:

- Wheezing
- Pulmonary infiltrates
- Bronchiectasis
- Fibrosis

### Diagnosis:

The diagnosis of ABPA in people with CF is difficult and often delayed because of shared clinical features.

- Acute or subacute clinical deterioration (cough, wheeze, exercise intolerance, exercise-induced asthma, decline in pulmonary function, increased sputum) not attributable to another etiology.
- Serum total IgE concentration of >1000 IU per mL.
- Immediate cutaneous reactivity to *Aspergillus* or in vitro presence of serum IgE antibody to *A. fumigatus*.
- Precipitating antibodies to *A. fumigatus* or serum IgG antibody to *A. fumigatus* by an in vitro test.
- New or recent abnormalities on chest radiography.



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

**Screening for ABPA:**

Maintain a high level of suspicion for ABPA in patients >6 years of age.

Determine the total serum IgE concentration annually.

determine immediate cutaneous reactivity to *A. fumigatus* or use an in vitro test for IgE antibody to *A. fumigatus*.

**Imaging:**

Bronchiectasis, Pulmonary infiltrates, Mucus plugging, Pleural thickening

**Treatment:**

systemic steroids, antifungal, Bronchodilators and inhaled steroids

## Heterogeneous spectrum of CFTR gene mutations in Northwest of Iran

Jalal Gharesouran<sup>1,2\*</sup>, Maryam Rezazadeh<sup>1,2</sup>, Hassan Hosseinzadeh<sup>3</sup>, Amirhossein Jafari Rouhi<sup>4</sup>,  
Mandana Rafeey<sup>4</sup>, Nemat Bilan<sup>4</sup>, Mohsen Moradi<sup>1</sup>,

1. Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
2. Division of Medical Genetics, Tabriz Children's Hospital, University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
3. Department of Biology, Faculty of Science, Yazd University, Yazd, Iran.
4. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is the most common life-limiting recessive genetic disorder, affecting approximately 70,000 individuals worldwide. The incidence of CF in Iran has not been reported exactly, but according to one study it occurs 1 in 12,000 to 15000 cases in the East Azerbaijan population. The clinical features of this condition are including inflammation, tissue damage, recurrent lower respiratory infections, exocrine pancreatic insufficiency and increased electrolyte concentration in sweat. From genetic proportion, CF caused by a mutation in CF transmembrane conductance regulator (CFTR). In this study we examined CFTR gene in 200 CF patients to identify new variants.

**Methods:** Genomic DNA was extracted from venous blood of the CF patients and next-generation sequencing (NGS) was done to recognizing novel mutations.

**Results:** We found several mutations such as V470M, F508, G85E, M470V, I506V, and E92K and a rare compound heterozygosis of two different nonsense mutations (G542X/R709X) in exons 11 and 13 of the CFTR. Also one new mutation in exon 18 was detected that did not has reported previously.

**Conclusion:** According to our findings we reported not only some of common mutations in CF (F508), but also some new mutations (G85E, E92K, I506V) in Northwest of Iran. This study is in agreement with some other previous reports.

**Keywords:** Cystic fibrosis, G542X, R709X, CFTR





۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

## Iranian Cystic Fibrosis Registry. Report 2001-2018

Leila Vahedi<sup>1</sup>, Mandana Rafeey<sup>1</sup>, Sepideh Yasari<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Liver and Gastrointestinal Disease Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

The Iranian Cystic Fibrosis Registry (ICFR) is a centralized database of CF patients in North-western of Iran that collects information on the demographic, clinical data, laboratory results and Follow upping patients. Information is collected on hospitalizations and outpatients CF patients in the Educational and Treatment Children's Hospital from 2001 to 2018 with a goal to support research, education and presentation services on CF and develop cooperation with other provinces in Iran. We report here on the characteristics of patients over 17 years in Tabriz University of Medical Sciences, Iran. Of 418 CF patients, 239 (57.2%) were male and 179 (42.8%) female and 94 (22.6%) patients had died. The median age at onset, age at diagnosis, age of death and age for study were 3, 9, 0.4 and 7.8 years, respectively. The frequency of Chronic sinopulmonary disease, Gastrointestinal and nutritional abnormalities, Salt loss syndromes and Genital abnormalities were observed in 215 (51.4%), 272 (65.1%), 168 (40.2%) and 5 (1.2%) patients at lifespan, respectively. More genotypes were heterozygote (41.9%) in compassion with homozygote (31.8%) and compound genotypes (17.7%) with the predominance of the  $\Delta F508/\Delta F508$  (26%) genotype among patients.

All the information in the ICFR is held confidentially with Linking and distrubing capability for other medical members in Iran. ICFR Report may show an important tool to analyze demogherafic, clinical and paraclinical characteristics of the disease as well as to apply for healthcare governmental programmes based on health care data.



## Meconium Ileus

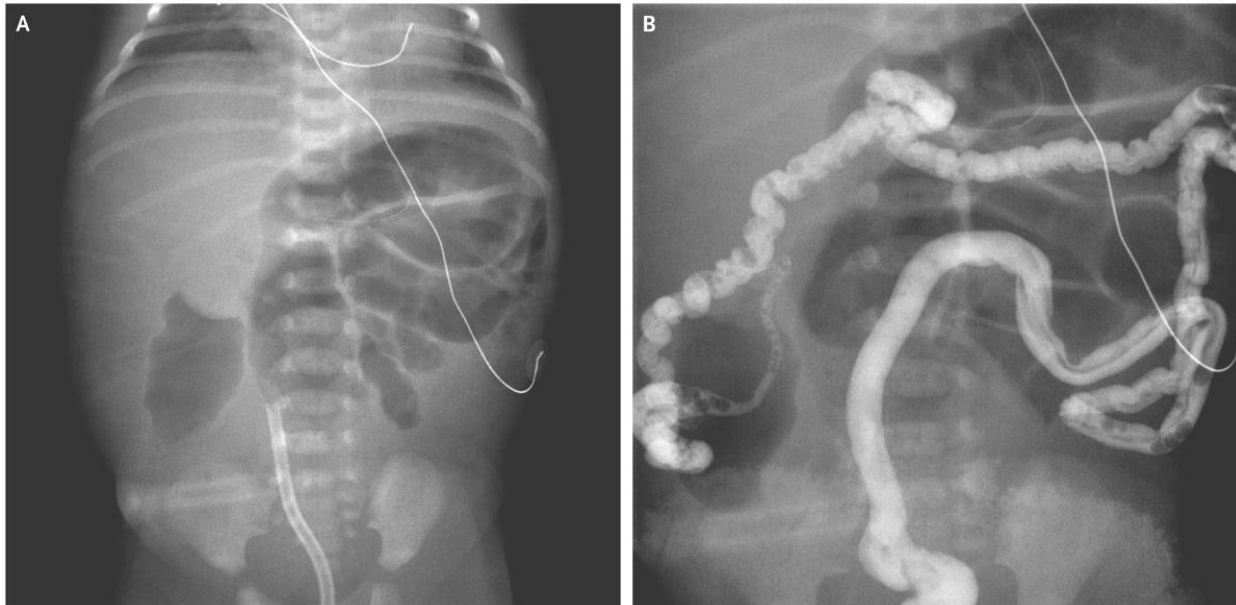
DR Nooshin Sadjadei: Arak university of medical science

Meconium is the material found in the intestine in a newborn. It consists of succus entericus that is made up of bile salts, bile acids, and debris that is shed from the intestinal mucosa during intrauterine life. It is normally evacuated within first hours after birth or sooner in utero as a result of a vagal response to perinatal stress.

In meconium ileus(MI), low or distal intestinal obstruction results from the impaction of thick, tenacious meconium in the distal small bowel. In addition, complications such as ileal atresia or stenosis, ileal perforation, meconium peritonitis, and volvulus with or without pseudocyst formation can occur in association with meconium ileus.

Meconium ileus is most often an early manifestation of cystic fibrosis, which causes GI secretions to be extremely viscid and adherent to the intestinal mucosa. Meconium ileus is the presenting clinical manifestation of cystic fibrosis in 10 to 20% of cases. Of infants with meconium ileus, 80 to 90% have cystic fibrosis.

Obstruction occurs at the level of the terminal ileum (unlike the colonic obstruction caused by meconium plug syndrome) and may be diagnosed by prenatal ultrasonography. Distal to the obstruction, the colon is narrow and empty or contains small amounts of desiccated meconium pellets. The relatively empty, small-caliber colon is called a **microcolon** and is secondary to disuse



#### *-Presentation and diagnosis*

– Infants with MI generally present during the first three days of life with abdominal distension and failure to pass meconium, with or without vomiting. Affected infants are initially stabilized with nasogastric decompression and correction of fluid and electrolyte abnormalities. An abdominal plain film should be performed to look for evidence of dilated bowel loops, perforation, calcifications, or other abnormalities . If there is no evidence of perforation, hyperosmotic contrast enema radiography is performed to confirm the diagnosis, using a water-soluble agent. In patients with MI, the contrast radiograph typically reveals a small-caliber colon and meconium pellets in the terminal ileum. The ileum proximal to the obstruction is dilated .

MI is divided into two categories, which informs management and prognosis:

- MI is "complex" if it is complicated by gastrointestinal pathology, including intestinal perforation, meconium peritonitis, atresia, or volvulus. Prenatal perforation may cause meconium peritonitis, which can cause calcifications visible on abdominal radiography. Approximately 40 percent of MI in newborns with CF is complex .
- MI is "simple" if there is no associated gastrointestinal pathology.

Infants with MI are at increased risk for developing cholestasis, but the cholestasis is transient in most cases and does not appear to predict clinically significant hepatobiliary disease.

Meconium plug syndrome refers to inspissated meconium that obstructs the colon; it may signal Hirschsprung disease or cystic fibrosis. Conditions that predispose to dysmotility of the neonatal bowel (maternal preeclampsia, maternal diabetes mellitus, maternal ingestion of magnesium sulfate, prematurity, sepsis, and hypothyroidism) may be responsible for the formation of the meconium plug. A contrast enema can be both diagnostic of and therapeutic for this condition.

### **-Management**

#### **-Nonoperative management**

– If simple MI is confirmed by the diagnostic enema, it is usually managed by administration of hyperosmolar enema (typically diluted sodium meglumine diatrizoate, Gastrografin), closely monitored by fluoroscopy. The hyperosmolar contrast often breaks up the meconium mass and clears the obstruction. This approach is successful in 20 to 40 percent of neonates with simple MI . Complications occur in 2 to 10 percent of these procedures and include intestinal perforation and fluid shifts with hypotension and shock. Patients should be well hydrated and have an intravenous line in place before performing the procedure.

#### **-Operative management**

– Surgical approaches are used for complicated MI and for some cases of simple MI that do not clear with nonoperative intervention. Operative procedures include simple enterotomy with lavage, double enterostomy, and/or resection of dilated, perforated, or atretic bowel, with diversion ileostomy . The most conservative operation that relieves the obstruction should be performed. Loss of intestine in a patient with CF may have deleterious consequences to future nutrition, out of proportion to what is seen in children without CF. Patients with CF and ileostomies are at increased risk of sodium loss, and careful attention should be paid to sodium requirements and replacement. Total body sodium depletion, which can occur in the face of normal serum sodium, should be considered in infants with ileostomies who are not gaining weight. The long-term outlook for a patient with meconium ileus is determined by the severity of the cystic fibrosis and the effectiveness of its management.

Most patients with meconium plug syndrome have an excellent outcome after relief of the obstruction, and no further intervention is required.

## Medical Nutrition therapy in cystic fibrosis patients

Authors: Elnaz Faramarzi, Zeinab Nikniaz

Liver and Gastrointestinal Diseases research center, Tabriz University of medical sciences.

### **Abstract :**

It is now common for individuals with CF to survive well into adulthood thanks to improved diagnosis and treatment, including nutritional management. While increasingly more people in the CF population are achieving adequate nutritional status, undernourishment still persists. Malnutrition in CF results from a combination of conditions energy losses, high energy needs, and inadequate nutrient intake. Under nutrition affects respiratory muscle function, decreases exercise tolerance, and leads to immunological impairment. People with CF, especially children and adolescents, are often unable to consume sufficient energy to overcome shortfalls due to inefficient energy use and increased energy needs.

Therefore, to achieve the best possible outcome for each CF patient, it is important to provide care that includes attention to nutrition. In 2016 two updated nutritional consensus guidelines were published. Nutritional guidelines for children and adults with CF have traditionally focused on meeting body weight or BMI targets by increasing fat intake to achieve energy balance and improve survival. With improved life expectancy a more cardio-protective diet may be sensible and therefore the use of poly and mono-unsaturated fats should be encouraged as part of a high-energy diet. Attention should also be made to the quality of diet to ensure nutritional adequacy.

In addition, nowadays, using complementary therapy such as probiotic and curcumin supplementation along with routine treatment is taken into consideration. Although further work needs to be conducted to ascertain using these supplements for people with CF.

**Keywords:** cystic fibrosis, nutrition status, complementary therapy, dietary advice

## Cystic fibrosis center care

Mohammadreza Modaresi.MD

Pediatric pulmonologist, Pediatric Pulmonary & Sleep Medicine Department, Children's Medical Center.  
TUMS

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease that primarily affects the lungs and the digestive system. More than 90% of mortality of CF patients is due to lung complications. CF affects approximately 70,000 people around the globe. The exact number of patients in Iran is not clear.

Management of CF in specialized centers results in better clinical outcome.

CF Centers should have staff and facilities to provide comprehensive care, be capable of treating all CF associated complications, be integrated into university or teaching hospital. CF Centers defined by minimum 50 patients on full care, Staff and Facilities, Expertise of care givers, Standards of clinical care and accessibility telephone.

### **CF Center at children's medical center(CMC):**

The CF Center at the CMC has started its activities in 2012. So far, more than 900 CF patients have registered and visited by a team of experts at the center. There are 25 to 30 new CF cases are diagnosed monthly. Around 40 patients are visited each week in our center

The center serves all the CF patients from all over the country by diagnostic and treatment services. More than 40 patients are visited by a teams of experts and specialists in our center each week. More than 900 patients have been registered in our data base CF registry. This registry has been approved by American CF foundation recently. All CF pulmonary function tests are performed in the Infant and Pediatric Pulmonary Function Laboratory (PFT Lab) in CF center PFT lab. The CF scientific and charitable foundation of Iran has been spent the steps of its registry.

**Keywords:** CF center, CF,

## اختلالات گوارشی در بیماران مبتلا به CF

دکتر فاطمه فرهنگ، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان مرکز طبی کودکان

CF یک بیماری ژنتیک است که مشخصه‌ی آن اختلال انتقال سدیم و کلر در سطح سلول‌های اپیتلیال اعضاء مختلف بدن منجمله دستگاه گوارش است. ژن آن روی کروموزوم ۷ قرار دارد، بیش از ۲۰۰۰ موتاسیون تاکنون شناخته شد است. شایعترین آنها F508  $\Delta$  است. شایعترین علت مرگ در درجه اول اختلالات ریوی و عوارض ناشی از پیوند ریه و اختلالات هپاتوبیلیار به ترتیب است. **GERD** در بیماران CF به مراتب شایعتر است از جمعیت معمول است در بعضی گزارشات حدود ۹۰٪ بیماران CF با درگیری شدید ریوی GERD داشته‌اند.

و به طور معمول ۶۰ - ۴۰٪ بیماران فوق GERD دارند که ناشی از سرفه‌های مکرر، مصرف داروهای گشاد کننده برونش که موجب شل شدن LES و افزایش بروز GERD می‌گردد. و متأسفانه همراهی GERD موجب تشدید اختلالات ریوی نیز می‌شود. لذا مصرف مهارکننده‌های اسیدی در این بیماران از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

**Meconium ileus** عبارت است از تجمع مکنونیوم غلیظ در انتهای روده باریک که موجب بروز انسداد روده می‌شود و به دو فرم ساده و کمپلیکه ممکن است خودش را نشان دهد. فرم ساده آن غالباً در نوزاد مبتلا طی ۴ - ۳ روز اول تولد با علایم اتساع شکم، عدم دفع مکنونیوم با یا بدون استفراغ می‌باشد. در فرم کمپلیکه آن، انسداد روده همراه با پرفوراسیون و پریتونیت مکنونیال است. تشخیص براساس علایم فوق همراه با اتساع لوپ‌های روده در XR ساده شکم و نمای کف صابونی در ناحیه RLQ است. حدود ۴۰٪ بیماران CF را شامل می‌شود. تمام نوزادانی که در بدو تولد MI داشته‌اند باید از نظر CF بررسی شوند. تست عرق طی ۴۸ ساعت اول تولد و با وزن  $2/5 <$  کیلوگرم امکان پذیر است.

این شیرخواران در ریسک بروز کولستاز نوزدای نیز هستند. درمان MI ساده عبارت است از اصلاح انسداد با انمای گاستروگرافین. ندرتاً نیاز به جراحی دارند. موارد کمپلیکه باید جراحی شوند.



**Distal intestinal obstruction syndrom: Dios** فرمی از مکونیوم ایلئو س equivalent در سنین بالاتر است. و عبارتست از انسداد کامل یا نسبی روده ک به طور حاد ایجاد شده و با یبوست فرق می کند. شیوع آن ۴۷ - ۱۰٪ بیماران CF می باشد. موتاسیون  $\Delta F 508$  بیشترین ریسک فاکتور جهت بروز آن است. عوامل مختلف در بروز آن عبارت است از اختلالات حرکتی روده، عدم یا محدودیت مصرف آنزیم های جایگزینی پانکراس است. علائم آن با درد و اتساع شکم با بدون استفراغ و تجمع توده مدفوعی در ناحیه RLQ است. فیبروزینگ کلونوپاتی ناشی از مصرف بیش از حد آنزیم پانکراس است که غالباً انسداد کولون در سمت چپ شکم ایجاد کند. پرولاپس رکتوم عارضه دیگری است که در بیماران مبتلا به CF ایجاد می شود. هر کودک با پرولاپس رکتوم باید تست عرق انجام شود.

سایر تظاهرات گوارشی در بیماران CF، دفع مدفوع چرب، سوءجذب، اختلال رشد و FTT، آلكالوز متابولیک، تریادام، آنمی، هیپوآلبومینی مخصوصاً در سنین زیر ۶ ماهگی است، کمبود Zinc و علائم ناشی از آن و رشد بیش از حد میکروب های روده، به علاوه شیوع بیشتر ژیلاردیا، لنفوم روده، آپاندیسیت، مالروتاسیون، انواژیناسیون و بیماری سلیاک و یبوست از اختلالات شایع گوارشی در این بیماران است. اولسر Peptic در این بیماران نیز شایعتر است. سایر بیماری ها یی چون پانکراتیت، کولستاز شیرخوارگی، کبد چرب، سیروز صفراوی فوکال، سیروز صفراوی مولتی لوبولر، سنگ کیسه صفرا جزء سایر تظاهرات بالینی گوارشی در این بیماران است. سیروز کبد همراه با هیپرتانسیون پورت و علائم ناشی از آن به صورت خونریزی از واریس مری یا معده ممکن است بروز کند.

**خلاصه:** CF یک بیماری با درگیری چندین ارگان است. مهم شناخت زودرس بیماری، مدیریت و درمان اختلالات مختلف که باید به صورت تیمی انجام شود تا موجب کاهش موریبیدیتی و مورتالیتی گردد.

## توصیه های جدید اجماع متخصصین در تشخیص فیبروز کیستیک

دکتر امیر حسین جعفری روحی، فوق تخصص ریه و ICU کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز

آدرس: تبریز، بیمارستان کودکان، تلفن ۰۴۱۳۵۲۶۲۲۸۰

[jafarirouhi@tbzmed.ac.ir](mailto:jafarirouhi@tbzmed.ac.ir)

تشخیص سیستیک فیبروزیس یکی از مهمترین چالشهای تشخیصی برای متخصصین کودکان است. غربالگری نوزادان و درک تکاملی ژنتیک CF موجب شده است که معیارهای تشخیصی آن مجددا مورد بررسی قرار گیرد. چالش تشخیصی برای فیبروز کیستیک که در اثر موتاسیونهای ژن CFTR ایجاد می گردد، همچنان ادامه دارد.

برای بهبود تشخیص و به دست آوردن تعاریف استاندارد شده در سراسر جهان، بنیاد CF (CF Fondation) آمریکا کمیته ای از کارشناسان سیستیک فیبروزیس را برای ایجاد دستورالعمل های روشن و عملی در تشخیص CF و تشریح معیارهای تشخیصی و اصطلاحات برای سایر اختلالات مرتبط با جهش های CFTR تشکیل داد.

پس از بررسی مقالات مربوطه، کمیته ای برای بررسی شواهد و نمونه ها تشکیل شد و پس از کنفرانس، اظهارات اجماعی توسط کمیته فرعی اجرایی توسعه یافت.

تشخیص مرتبط با جهش های CFTR بایستی در همه افراد، از نوزادان تا بزرگسالان، با ارزیابی عملکرد CFTR که با آزمایش کلرید عرق تعیین می گردد، ثابت شود. آخرین طبقه بندی جهشهای ژن CFTR که در ترجمه بالینی و کاربردی پروژه CFTR (<http://www.cftr2.org/index.php>) نوشته شده است، به منظور کمک به تشخیص استفاده می شود.

نوزادان با سطوح IRT بالا و عملکرد و موتاسیون ژنتیکی CFTR غیرقابل تشخیص، ممکن است، سندرم متابولیک مرتبط با CFTR (CRMS) یا CF screen positive, inconclusive diagnosis (CFSPID) باشند. این اصطلاحات در حال حاضر ادغام شده و معادل هم هستند.

آخرین توصیه های متخصصین CF در تشخیص بیماری سیستیک فیبروزیس در این برنامه ارائه خواهد گردید.

**کلمات کلیدی:** تست عرق، تشخیص ژنتیکی، فیبروز کیستیک، غربالگری نوزادی



## تظاهرات کبدی در بیماری سیستیک فیبروزیس

دکتر کتایون خاتمی

فوق تخصص بیماری های گوارش و کبد کودکان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سیستیک فیبروزیس شایعترین بیماری ژنتیکی است و ارگان های مختلف بدن را درگیر می کند. درگیری کبد در بیماری CF شایع است و در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیماران مبتلا اتفاق می افتد. بیماری کبد مرتبط با CF (CFLD) طیفی از درگیری کبدی است که مهمترین شکل آن سیروز با یا بدون هیپرتانسیون پورت می باشد. سیروز مرتبط با CF تقریبا همیشه در کودکی با هیپرتانسیون پورت و عوارض آن دیده می شود. سایر تظاهرات کبدی CF شامل افزایش بدون علامت آمینوترانسفرازها ( تا ۴۵٪ بیماران مبتلا به CF ) و استئاتوز کبدی ( تا ۶۰٪ بیماران مبتلا CF ) است. کلستاز نوزادی در کمتر از ۱۰٪ شیرخواران مبتلا به CF دیده می شود. اختلالات سیستم هپاتوبیلیاری تقریبا فقط در بیمارانی که موتاسیون شدید CFTR دارند، دیده می شود.

تشخیص زودرس بیماران و پایش آن ها و درمان عوارض شامل سوء تغذیه، خون ریزی از واریس مری به علت هیپرتانسیون پورت منجر به افزایش طول عمر بیماران خواهد شد. تمام بیماران مبتلا به CF باید سالیانه از نظر CFLD بررسی شوند.

## تاریخچه بیماری سیستیک فیبروزیس در ایران

دکتر غلامرضا خاتمی<sup>۱</sup>

اولین گزارش بین‌المللی در مورد CF کودکان در سال ۱۹۳۰ بود.

اولین موارد CF از ایران توسط آقای دکتر حسن اهری در سال ۱۹۶۵ (۱۳۴۴) با شرح حال سه بیمار در مجله استاد دانشگاه تهران و شاگرد باوفا و صمیمی استاد دکتر محمد قریب بود.

در سال ۱۹۸۰ (۱۳۵۹). ۲۰ مورد بیماری CF کودکان توسط آقای دکتر علی خاتمی و اینجانب در مرکز طبی بررسی و در کتاب بزرگداشت استاد فقید دکتر محمد قریب همان سال چاپ شد.

در سال ۱۹۹۸ (۱۳۷۷)، ۲۷ بیمار CF توسط خانم دکتر الهه الهی استادیار دانشکده علوم، رشته زیست‌شناسی سلولی و مولکولی برای اولین بار مورد بررسی ژنتیک قرار گرفت در این مطالعه که رساله آقای رامین نقی زاده دانشجوی کارشناسی ارشد بود معلوم شد ۲۵ درصد این بیماران موتاسیون deltaF508 دارند.

در سال ۲۰۰۲ (۱۳۸۱) شیوع بورخولد ریاسپاشیا در بیماران مبتلا به CF در دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس بررسی شد. این مطالعه که به عنوان رساله آقای محمد ارم دانشجوی رشته باکتری‌شناسی در مقطع کارشناسی ارشد ثبت شد و اینجانب استاد مشاور آن بودم، نشان داد که در ۵ نفر از ۵۳ بیمار مبتلا به CF این باکتری جدا شد، بنابراین ۱۰ درصد بیماران این پاتوژن را داشتند.

<sup>1</sup> - فوق تخصص گوارش و کبد کودکان - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

در سال ۲۰۰۴ (۱۳۸۳) مقاله‌ای توسط اینجانب در کنگره گوارش اسپانیا ارائه شد و برای اولین بار ۲۶۰ مورد CF کودکان از مرکز طبی گزارش گردید. در همین سال والدین یکی از بیماران که ۲ پسر دوقلوی مبتلا داشتند و به انگلستان سفر کرده بودند، مجموعه مطالب مربوط به CF را جهت اطلاع خانواده‌ها با خود آوردند که در تهران تکثیر و مورد استفاده قرار گرفت.

در سال ۲۰۰۵ (۱۳۸۴) اولین سمینار انجمن گوارش کودکان تحت عنوان بیماری CF در کودکان توسط کمپانی Solvay در مجتمع فرهنگی فرمانیه برگزار شد و کتابی برای راهنمایی پزشکان و خانواده‌های CF تهیه شد و در اختیار همکاران قرار گرفت.

سال بعد کتابی در مورد CF توسط آقای دکتر نعمت‌اله خراسانی تحت نظر اینجانب نگارش و منتشر شد.

مقاله آقای دکتر غلامحسین فلاحی در سال ۲۰۱۰ (۱۳۸۹) در خصوص ۲۸۰ مورد CF در ایران در یکی از مجلات ترکیه چاپ شد.

آقای دکتر حمیدرضا کیانی فر از دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۲۰۱۱ (۱۳۹۰) کتابی تحت عنوان "اصول مراقبت و درمان در CF" تألیف و منتشر کردند.

اساتید و همکاران ما در تهران، بابل، تبریز و شیراز مطالعاتی در بیماران CF داشتند و گزارشاتی در مجلات خارجی منتشر کردند که در زمان سخنرانی ارائه خواهد گردید.

درمانگاه CF جهت پیگیری این بیماران از سال ۲۰۱۲ (۱۳۹۱) هفته‌ای یک روز زیر نظر اساتید گوارش شروع به فعالیت نمود و هم‌اکنون ادامه دارد.

## درمان تظاهرات کوارشی CF

دکتر مهری نجفی ، فوق گوارش و کبد کودکان

استاد دانشکده پزشکی دانشگاه تهران

کودکان و نوجوانان مبتلا به سی اف غالباً دچار سوء تغذیه هستند. این ناشی از سوء جذب ثانوی به نارسایی لوزالمعده و افزایش نیازهای انرژی و کاهش اشتها است. بهبود تغذیه و اصلاح سوء هضم و سوء جذب برای رسیدن به رشد نرمال ، وهم حمایت از فونکسیون ریه و زندگی طولانی اساسی است .

قدم اصلی درمان نارسایی لوزالمعده استفاده از انزیم پانکراس است. فورمولهای متعدد ، با ترکیبات متفاوت از لیپاز و امیلاز و پروتئاز تولید شده است. در ایران فقط محصول کرئون با میزان لیپاز ۲۵۰۰۰ واحد در هر کپسول در اختیار است.

این محصول بفرم گرانول یا میکروسفر است که با یک پوشش حساس به PH پوشیده شده است که انزیم را از تخریب توسط اسید معده محافظت می کند. وقتی به دئودنوم رسید پوشش در محیط قلیا حل شده و انزیم آزاد می گردد.

کرئون جذب چربی را در اکثر بیماران CF با نارسایی پانکراس بهبود می بخشد.

کودکان بزرگتر و بالغین باید کپسول را بلع کنند . در شیر خواران باید کپسول را باز کرده و دانه ها را روی غذا ریخت. دانه ها نباید جویده شوند. و هم چنین در دهان نباید نگه داشته شود . چون موجب زخم می گردد.

دز او در اساس وزن بیمار است. دز شروع در کودکان زیر ۴ سال ۵۰۰ واحد / کیلو است که با هر وعده غذا در شروع داده می شود. با نیم وعده های حاوی چربی نصف دز کامل داده می شود. در صورت ادامه چربی مدفوع می توان میزان کرانولها را اضافه کرد. تا چربی مدفوع دیگر احساس نشود. ماکزیمم دز دارو ۲۵۰۰ واحد به ازاء هر کیلو است. مصرف بیشتر از این خطر کولونوپانی فیبروزینک بهمراه دارد.

وقتی دارو با دز کافی داده شد بهبودی سریع در میزان استئاتوره ، با کاهش تعداد مدفوع ، درد و نفخ شکم ، و کاهش اشتها و بهبودی در وزن گیری بوجود میاید.

هضم و جذب چربی پیچیده است و نیاز به انزیمهای پانکراس ، مخاط سالم روده ، نمک های صفراوی و محیط دارد. در بعضی از بیماران همچنان سوء چربی و علائم ادامه می یابد . بسیاری از این بیماران از مصرف انتاگونیست های رسپتور H<sub>2</sub> و یا مهار کننده های پمپ پروتن سود می برند ، زیرا موجب کاهش اسیدیته معده و کمک به عملکرد انزیم می شوند . علل دیگر جوابگویی کمتر به انزیم شامل عدم مصرف ، زمان نامناسب در مصرف ، و کاهش تاثیر دارو ناشی از اثر گرما بر دارو ، یا مصرف بعد از تاریخ انقضا. می باشد . بیمارانی که علیرغم مصرف دز کافی انزیم و متوقف کننده اسید هنوز به دفع چربی ادامه می دهند باید از نظر سلپاک ، کرون ، رشد زیاد میکروب در روده بررسی شوند

ویتامین های محلول در چربی A,D,E,K باید تجویز شود.

**سدیم:** بیماران در معرض دزدیدراتاسیون هیپوتونیک تحت شرایط استرس، گرما ، یا فعالیت بدنی قرار دارند .این عارضه در شیرخواران در هوای گرم بیشتر است.لذا توصیه به مصرف کلرور سدیم می شود که میزان آن بسته به سن و شرایط آب و هوایی دارد.

**روی:** در شیرخواران کمتر از ۲ سال که علیرغم دریافت کالری کافی و مکمل انزیمی رشد خوبی ندارند توصیه به مصرف روی به میزان ۱ میلی گرم/کیلو برای ۶ ماه می شود.

**سایپورت تغذیه ای:** بیماران باید رژیم پرکالری داشته باشند، ولی میزان آن بستگی به موتاسیون بیمار و شدت درگیری ریه دارد. در شیرخواران مصرف شیر مادر تشویق می شود. در فورمولا خواران شیر معمولی توصیه می شود اگر الرژی به شیر گاو وجود داشته باشد ، از فورمولا های Extensive hydrolyzed باید استفاده کرد.اگر وزن گیری کافی نیست ، محتوای انرژی فورمولا یا شیر مادر با روش های استاندارد باید افزایش یابد.

**تغذیه انترال:** در مواردی که از راه خوراکی نشود رشد را تامین کرد از روش تغذیه انترال می شود استفاده کرد.

اینکار یا با استفاده از PEG یا گاستروژنونوستومی انجام می شود.

اندازه گیری پارامتر های رشد هر سه ماه باید انجام شود. قد ، وزن ، نسبت وزن به قد و BMI باید حساب شود.سالانه دور بازو وضخامت عضله سه سر در >۱ سال و دور سر هر سه ماه زیر سن ۲ سال باید اندازه گیری شود.

باید تلاش کرد که در سنین کمتر از ۱۰ سال بیماران رشد بالای ۵۰٪ داشته باشند



۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

The 1st International Congress  
of Updates on **Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

# POOP THE R PERESNTATION

## Dental Concerns of Children with Cystic Fibrosis

Hosseinpour sarmadi M, DDS<sup>1</sup>, Javadzadeh F, DDS<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>General Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran,

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a common autosomal recessive condition which typically causes sinopulmonary sepsis, and in most cases, pancreatic insufficiency with a resultant failure to thrive. CF is one of the most common genetic diseases in worldwide. It affects both males and females and people from all racial and ethnic groups. Accumulation of the secretion in the outlet ducts caused by a dysfunction or lack of CFTR proteins leads to abnormal activity of exocrine glands, especially in the respiratory and alimentary tracts. Carbohydrates, the main dietary component supply energy to the body, but at the same time are the major cariogenic agent. Literature published in the 1980s and at the beginning of the 1990s claimed that CF youngsters (mean age seven years) had significantly less caries experience than control subjects. This was attributed to their higher salivary buffer capacity, higher salivary calcium concentration and their frequent use of antibiotics.

### Dental Caries

Due to its common incidence, dental caries belongs to social diseases. Its main etiological factor is the bacteria most frequently transmitted by parents or caretakers in the early childhood [15.]

Carbohydrates provided to the oral cavity together with food are the medium for cariogenic bacteria. As CF patients receive high carbohydrate diet, it is assumed that the cariogenic process can be more intensified in this group of patients. Various species of bacteria break down saccharides to acids, which leads to enamel demineralization and cavity formation. When oral hygiene is insufficient, dental deposits undergo mineralization and being transformed into dental calculus cause parodontosis.





۳، ۴ مرداد ماه ۱۳۹۷  
تالار شهید شایانمهر  
دانشکده پزشکی تبریز

اولین کنگره بین المللی  
تازه های بیماری سیستیک فیبروزیس

**The 1st International Congress  
of Updates on Cystic Fibrosis**

25-26 JULY 2018  
Tabriz University of Medical  
Science, Tabriz, Iran

## Enamel Defects

The term has been used to describe a range of appearances of enamel, the structure of which is disrupted during its formation or maturation phases; it represents defective mineralization.

## Conclusion

Enamel defects, particularly enamel opacities, which can be disfiguring, are more common in CF patients. Early, regular dental visits may prevent such defects becoming dentally disabling and would also permit the removal of dental calculus deposits. The use of long term antibiotics and pancreatic enzymes may confer some protection against the development and progression of dental caries in patients with cystic fibrosis. The inclusion of a specialist paediatric dentist, as part of the multiprofessional team managing the care of these children, would be an advantage.

## Guideline to dental care for Cystic Fibrosis

Javadzadeh F, DDS<sup>1</sup>, Hosseinpour sarmadi M, DDS<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>General Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran,

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is a common autosomal recessive condition which typically causes sinopulmonary sepsis, and in most cases, pancreatic insufficiency with a resultant failure to thrive. CF is one of the most common genetic diseases in worldwide. It affects both males and females and people from all racial and ethnic groups.

Accumulation of the secretion in the outlet ducts caused by a dysfunction or lack of CFTR proteins leads to abnormal activity of exocrine glands, especially in the respiratory and alimentary tracts.

Literature published in the 1980s and at the beginning of the 1990s claimed that CF youngsters (mean age seven years) had significantly less caries experience than control subjects. This was attributed to their higher salivary buffer capacity, higher salivary calcium concentration and their frequent use of antibiotics.

**when treating CF patients in the dental surgery?** excessive temperature of the environment should be avoided because of the problem associated with sweating. It is important that these children are kept free of chronic dental sepsis as part of their general care. Even if such a patient is on prophylactic antibiotics sources of dental infection should be eliminated to keep him as possible and not add to the burden of coping with other fields of actual or potential infection.

۱. Patients should be treated in a more upright position to allow them to clear secretions more easily.
۲. Use of sedative agents that interfere with pulmonary function should be avoided.
۳. Routine dental treatment offers few problems and there is no contraindication to local anesthesia.
۴. Extractions can be carried out under local anesthesia normally, but

۵. General anesthesia is essentially a matter for in-patient care, and should never be attempted in the dental surgery except where the pulmonary involvement is negligible and the patient's physician has been consulted.

۶. Children with cystic fibrosis have dry airways, and administration of inhalation sedation can be dangerous

when the gases are not humidified. General anesthesia is also problematic because concurrent administration of anticholinergic drugs further aggravates airway dryness. If anesthesia is required for dental care, the patient should be hospitalized and managed by an anesthesiologist.

۷. General anesthetics for adult patients with pulmonary disease must also be used with caution. Mild COPD or restrictive lung disease is generally not problematic.

۸. Moderate to severe pulmonary disease can be aggravated and degenerate to severe respiratory distress when inhalation anesthetics are used. This is particularly so in conjunction with intravenous drugs that depresses the respiratory center of the central nervous system, and with anticholinergic drugs that may be administered during intubation.

۹. In a patient with severe pancreatic involvement, it would be wise to check the coagulation time of the blood before surgery, in view of the possibility of the lack of vitamin K.

۱۰. Discoloration of the teeth by tetracycline is the most serious problem to be faced in the dental care of these children.

۱۱. Most of them need aesthetic improvement as the appearance is quite unacceptable.

۱۲. Acrylic caps appear to present the best improvement until the patient is old enough for full jacket crowns.

## **Conclusion**

Even though Cystic Fibrosis is not very common in children but whenever pediatric dentist come across the case, he should be able to manage them with precautions to improve the quality of life of the children. Persisting treatment limitations emphasize the importance of an aggressive dental disease prevention program. Regular professional care and good home oral hygiene habits are extremely important in CF patient management.

## بررسی موتاسیونهای ژن CFTR در شمال غرب ایران

مهناز حمید ثالث - کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تبریز  
محمود شکاری خانیا - دکترای ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
امیر حسین جعفری روحی - فوق تخصص ریه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

**مقدمه و هدف:** بیماری سیستمیک فیبروزیس (CF)، شایع ترین اختلال ژنتیکی با وراثت اتوزومی مغلوب در میان سفید پوستان می باشد که به دلیل جهش در ژن CFTR بروز می کند و لذا پروتئین انتقالی CFTR که به عنوان حامل یون کلر در طول غشای راسی انواع متعددی از سلولهای اپیتلیال عمل می کند، دچار اختلال می شود. ژن CFTR بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار داشته و شامل ۲۷ اگزون کد کننده است. از زمان شناسایی این ژن تاکنون بیش از ۱۸۰۰ جهش گزارش شده است که جهش ΔF508 در اغلب جوامع بیشترین فرکانس را دارا است. هدف از این بررسی شناسایی فراوانی جهش های ژن CFTR در شمال غرب کشور می باشد.

**روش بررسی:** مطالعه بر روی ۳۶ فرد مشکوک به بیماری سیستمیک فیبروزیس که غیر وابسته به هم بوده و بر اساس علائم بالینی و پاراکلینیکی توسط پزشکان متخصص به آزمایشگاه ژنتیک معرفی شده بودند انجام گرفت و با توجه به رضایت شخصی این افراد، از آنها خون گیری به عمل آمد و پس از استخراج DNA به روش *salting out* و انجام PCR، ژن مذکور برای اگزونهای 3-4-6-7-10-11-12-13-15-17-19-20-21-22 با روش توالی یا بی مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** از ۷۲ آلل بررسی شده در ۴۹ آلل که ۶۸٪ آلل ها را شامل می شود جهش شناسایی شد که عبارتند از: ΔF508، S549I، (C. 1911 delG (Q637 H FsX26)، T 1036I، R334w

K710X، K1302X، C.1313A>G، R709Q، E92K، I148T، R1030S، C.1585-2A>G (1717 – 2A>G) IVS9، I344T، K1177X، IVS4 + 3G>A، R75X، Y362X، G85H، N111H، K532E، C.2998delA، A/G (10)1525 – 1525، S1235R، S158T، V1318A، که فراوانی این جهش ها به ترتیب عبارتند از: ۱۹٪، ۴٪، ۴٪، ۲٫۷٪، ۲٫۷٪، ۲٫۷٪، ۲٫۷٪، ۲٫۷٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪، ۱۳٪ در ۳۴٪ آلل ها جهشی شناسایی نشد. در جمعیت مورد مطالعه هتروژنی بالایی برای جهش های ژن CFTR مشاهده شد و با توجه به نتایج موجود جهش ΔF508 بیشترین فرکانس را دارا است.

**بحث:** مقایسه جهش های شناسایی شده و فراوانی آنها با سایر جمعیت ها، نشان می دهد که شیوع جهش ها در جوامع مختلف یکسان نبوده و نزدیک ترین جمعیت مورد بررسی ما کشور ترکیه می باشد.

کلمات کلیدی: سیستمیک فیبروزیس – CFTR – جهش – Sequencing

## با بروز سیستیک فیبروزیس در استان آذربایجان غربی f508 ارتباط پلی مورفیسم جهش

۱- ساسان تالانه ۲- علی صدقیانی فر ۳- مید اثنی عشری

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اهر، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، اهر، ایران آدرس

۲- دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده ی پزشکی - پزشک عمومی - ارومیه- ایران

۳- دانشگاه علوم پزشکی - دانشکده ی پزشکی - متخصص انکولوژی- ارومیه- ایران

**مقدمه و هدف:** سیستیک فیبروزیس نوعی اختلال اتوزومی مغلوب می باشد که به علت جهش هایی در ژن تنظیم کننده هدایت ورای غشایی CF به نام CFTR ایجاد می شود و از هر ۲ هزار کودک یک نوزاد را مبتلا می کند این بیماری د راوایل کودکی خلاصه می شود و در ۱۰ تا ۲۰ درصد بیماران در بدو تولد با ایلئوس مکنونیوم و نارسایی رشد مشاهده می شود . جهش F508 فراوانترین جهش در CF می باشد .

**مواد و روش:** جامعه ی آماری شامل ۳۲ بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس از استان آذربایجان غربی می باشد برای تکثیر توالی پریمر از روش Real Time PCR و برای برش ناحیه مشخص DNA از انزیم های برشی اختصاصی با روش RFLP و برای آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS V24 استفاده شد.

**نتایج:** میزان فراوانی هتروزیگوت ها (۵۶/۶٪) نسبت به هموزیگوت ها ۲۷/۶٪ و ۱۹/۸٪ مشاهده شد که نشانگر ارتباط معنی داری بین افراد هتروزیگوت نسبت به هموزیگوت ها می باشد (OR= 2/071 P=0/012). میزان فراوانی این جهش در بین ۶۴ الل مورد بررسی ۱۵/۸٪ بود (OR= 3/019 P=0/018). همچنین ۹/۲٪ از افراد دارای سابقه ی خانوادگی ابتلا به CF را داشتند و در افرادی که محل کار آن ها تحت تاثیر اشعه ی X بود ۴/۶ درصد بیشتر نسبت به افراد عادی مستعد ابتلا به CF بودند.

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج بدست آمده بررسی این جهش می تواند به عموماً یکی از فاکتور های اصلی جهت تشخیص زود هنگام قبل از بروز بیماری و برتماه ی مشاوره ژنتیکی استفاده شود.

## بررسی موتاسیونهای ژن CFTR در شمال غرب ایران

مهناز حمیدنالت - کارشناس ارشد ژنتیک، دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تبریز

محمود شکاری خانایانی - دکترای ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

امیر حسین جعفری روحی - فوق تخصص ریه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

آدرس آذربایجان شرقی - بناب - کوی بنفشه - نیایش ۱۵

بیماری CF، شایع ترین اختلال ژنتیکی با وراثت اتوزومی مغلوبست که جهش  $\Delta F508$  در اغلب جوامع بیشترین فرکانس را داراست. هدف از این بررسی شناسایی فراوانی جهشهای ژن CFTR در شمالغرب کشور میباشد.

مطالعه بر روی ۳۶ فرد مشکوک به بیماری سیستمیک فیبروزیس انجام گرفت و پس از استخراج DNA به روش salting out و انجام PCR، ژن مذکور برای اگزونهای ۲۲-۲۱-۲۰-۱۹-۱۷-۱۵-۱۳-۱۲-۱۱-۱۰-۹-۸-۷-۶-۴-۳ با روش توالی یا بی مورد بررسی قرار گرفت.

از ۷۲ آلل بررسی شده در ۴۹ آلل که ۶۸٪ آللها را شامل میشود جهش شناسایی شد که عبارتند از:  $\Delta F508$ ، R334w ، T ، 10361، 10361 (C. 1911 delG (Q637 H FsX26)، S549I،

K710X ، K1302X ، C.1313A>G ، R709Q ، E92K ، I148T ، R1030S ، C.1585-2A>G (1717 - 2A>G) ، IVS9 (10)1525 ، I344T ، K1177X ، IVS4 + 3G>A ، R75X ، Y362X ، G85H ، N111H ، K532E ، C.2998delA ، A/G ، S1235R ، S 158T ، V 1318 A که فراوانی این جهشها عبارتند از: ۱۹٪ ، ۴٪ ، ۴٪ ، ۲.۷٪ ، ۲.۷٪ ، ۲.۷٪ ، ۲.۷٪ ، ۲.۷٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۱.۳٪ ، ۲.۷٪ ، ۲.۷٪ ، ۳.۴٪ آللها جهشی شناسایی نشد. جمعیت مورد مطالعه هتروژنی بالایی برای جهشهای ژن CFTR دارد و با توجه به نتایج موجود جهش  $\Delta F508$  بیشترین فرکانس را داراست.

مقایسه جهشهای شناسایی شده و فراوانی آنها با سایر جمعیتها، نشان میدهد که شیوع جهشها در جوامع مختلف یکسان نبوده و نزدیکترین جمعیت مورد بررسی ما کشور ترکیه میباشد.

## اسپیرومتری در کودکان مبتلا به فیبروز کیستیک: کمکی در جهت تشخیص و درمان

سید جواد سیدی

الهه غائبی

اکرم ربانی جوادی

حوا عبدالهی

آدرس مشهد-بیمارستان کودکان دکتر شیخ

**مقدمه:** یکی از اصلی ترین دلایل مرگ و میر در بیماران مبتلا به فیبروز کیستیک عدم کفایت عملکرد ریه بر اثر فیبروز کیستیک است. ما در این مطالعه به بررسی نتایج اسپرومتری در کودکان مبتلا به CF پرداخته ایم.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی مقطعی در شش ماهه دوم سال ۱۳۹۶ در کلینیک ریه بیمارستان فوق تخصصی کودکان دکتر شیخ مشهد انجام شد. در این مطالعه تمامی کودکان مبتلا به CF که جهت ویزیت فوق تخصص ریه اطفال مراجعه کردند به واحد اسپرومتری معرفی شدند. نتایج اسپرومتری در پرونده هر کودک ثبت می شود. نتایج به منظور آنالیز در SPSS ویرایش ۲۰ وارد گردید و با استفاده از آزمون های آماری توصیفی تحلیل شد.

**نتایج:** در این مدت ۵۴ کودک به کلینیک ریه مراجعه کردند. که از این تعداد ۲۴ کودک دختر (۴۴.۴٪) و ۳۰ کودک پسر (۵۵.۶٪) بودند. میانگین سنی کودکان مراجعه کننده ۳.۸±۱۰.۵ سال با دامنه سنی ۱.۵ تا ۱۶ سال سن بود. میانگین وزن کودکان مراجعه کننده ۱۹.۹±۵۵.۷ کیلو گرم بود. میانگین peak flow در این کودکان ۱۹.۴±۷۹.۳۴ بود که ۷ کودک (۱۳٪) FEV کمتر از ۴۰ و تنگی شدید راه های هوایی، ۱۰ کودک (۱۸.۵٪) بین ۴۰ تا ۶۰ و تنگی متوسط راه های هوایی، ۱۷ کودک (۳۱.۵٪) بیشتر از ۶۰ و تنگی خفیف راه های هوایی داشتند و تنها ۵ کودک (۹.۳٪) FVC بالای ۸۰ درصد و نرمال داشتند. **بحث:** اسپرومتری در کودکان می تواند تنگی های شدید راه های هوایی را از سایر انواع افتراق دهد لذا به ادامه صحیح روند درمانی در این کودکان کمک خواهد کرد.



## ژنوتایپینگ گونه های بورخولدريا سپاسيه در بيماران سيستيك فيبروزيس به روش ژل الکتروفورز در میدان ضربانی

دکتر سیداحسان اسدی-دکتر فرهاد رحمانی

آدرس ایران-استان اصفهان-شهرستان اصفهان-بیمارستان سینا

**زمینه و هدف:** کمپلکس بورخولدريا سپاسيه یکی از عوامل مهم عفونت های جدی در بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک است. هدف از این مطالعه، ژنوتایپینگ گونه های بورخولدريا سپاسيه در بیماران سيستيك فيبروزيس از نمونه های بالینی بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه توصیفی، طی ۱۲ ماه در سال ۹۶-۱۳۹۵، ۱۲۰ نمونه ترشحات ریوی از بیماران سيستيك فيبروزيس مراجعه کننده به بیمارستان الزهرا اصفهان جمع آوری شد. پس از تلقیح نمونه ها بر روی محیط کشت *Burkholderia Cepacia Selective Agar (BCSA)* و انکوباسیون، کلنی های مشکوک جدا و با استفاده از تست های بیوشیمیایی و فنوتیپی شناسایی شدند. به منظور تایید بیشتر با روش لیز قلیایی، DNA باکتری استخراج و با *Polymerase Chain Reaction (PCR)* و بررسی ژن *recA* انجام شد. به منظور شناسایی پلی مورفیسم و نوع تایپی سوپه های جدا شده بورخولدريا سپاسيه از الکتروفورز ضربان متناوب (PFGE) نیز استفاده شد.

**یافته ها:** از ۱۲۰ نمونه مورد بررسی، هشت ایزوله به عنوان بورخولدريا سپاسيه شناسایی گردید. اطلاعات به دست آمده در الکتروفورز محصولات PCR و مقایسه باندهای ایجاد شده در نمونه های بیماران با سوش استاندارد ATCC 25416 بورخولدريا سپاسيه و مقایسه و آنالیز باندهای PFGE با سائز مارکر باکتری *Salmonella choleraesuis* سروتایپ Braenderup H9812، یکسان بود.

**نتیجه گیری:** وجود الگوی پالس تایپ مشابه در طول مطالعه موید این فرضیه است که عامل شناسایی شده در این مطالعه از یک منبع منتشر شده باشد. بنابراین فرضیه انتقال ارگانسیم فرد به فرد رد و ضرورت دارد که در مطالعات بعدی از منابع محیطی نمونه برداری شود.