گزیده‌ای از تازه‌های پزشکی، بیماری‌های داخلی و کودکان
سال دوم، شماره اول، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۲۳ تا ۲۸

اصیل

# ارتباط نوع جهش ژنتیکی و شدت بیماری ریوی در کودکان مبتلا به سیستیک فیبروزیس

روح‌اله شیرزادی*[۱]، زهرا روشن‌ضمیر[۲]، محمدرضا مدرسی[۱]، المیرا معمار[۳]، سیدحسین میرلوحی[۱]

۱. دانشگاه علوم پزشکی تهران، بخش ریه و اختلالات خواب بیمارستان مرکز طبی کودکان
۲. دانشگاه علوم پزشکی شیراز بیمارستان نمازی
۳. دانشگاه علوم پزشکی تهران دپارتمان اورژانس بیمارستان مرکز طبی کودکان
*نویسنده مسئول: Shirzadi123@yahoo.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** سیستیک فیبروزیس شایع‌ترین بیماری ارثی کوتاه‌کننده حیات در جمعیت سفیدپوستان است که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد. تاکنون بیش از ۲۰۰۰ جهش عامل ایجاد این بیماری شناخته شده است. مطالعات کمی به بررسی ارتباط تایپ جهش‌ها با شدت درگیری ریوی براساس یافته‌های اسپیرومتری پرداخته است. ما در این مطالعه به بررسی این ارتباط در کودکان مبتلا به سیستیک فیبروزیس می‌پردازیم.

**روش:** این مطالعه یک مطالعه مقطعی است که در کودکان مبتلا به سیستیک فیبروزیس مراجعه کننده به کلینیک ریه بیمارستان مرکز طبی کودکان انجام شده است. کودکان براساس نوع جهش به دو گروه بیماران فاقد پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی سیستیک فیبروزیس CFTR (جهش‌های تایپ II, I) و بیماران دارای پروتئین CFTR (جهش‌های تایپ V, IV, III) تقسیم شدند. سپس به مقایسه پارامترهای اسپیرومتری در این دو گروه پرداخته شد.

**یافته‌ها:** پارامترهای اسپیرومتری (FEV1, FVC) به صورت واضح در بیماران دارای کلاس II, I جهش (فاقد پروتئین CFTR) از بیماران دارای کلاس V, IV, III (دارای پروتئین CFTR) پایین‌تر بود (p-value: 0.008, 0.011).

**نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها بیانگر نقش وجود پروتئین CFTR در حفظ عملکرد ریوی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس است. همچنین بیانگر آن است که این بیماران در صورت داشتن جهش‌های متعلق به کلاس II, I احتیاج به مراقبت‌های ریوی بیشتری از بدو تولد دارند تا عملکرد ریوی آنان کمتر دچار تخریب شود.

**کلیدواژه‌ها:** اسپیرومتری، سیستیک فیبروزیس، موتاسیون CFTR

## مقدمه

سیستیک فیبروزیس (CF) شایع‌ترین بیماری ژنتیکی و محدودکننده حیات در بین سفیدپوستان است که با الگوی اتوزومال مغلوب با شیوع ۱ در ۲۵۰۰ تا ۳۵۰۰ نفر به ارث می‌رسد (۱). این بیماری ارگان‌های متفاوتی از بدن را درگیر می‌کند که شامل درگیری گوارشی، ریوی، و سیستم ادراری-تناسلی است. درحالی‌که درگیری گوارشی این بیماری از بدو تولد دیده می‌شود، درگیری ریوی در بدو تولد وجود ندارد ولی در ادامه سیر بیماری درگیری ریوی شایع‌ترین علت مورتالیتی در این بیماران می‌باشد (۲). CF در نتیجه جهش در ژنی ایجاد می‌شود که کدکننده پروتئین تنظیم‌کننده هدایت غشایی سیستیک فیبروزیس (CFTR) می‌باشد. این پروتئین متشکل از ۱۴۸۰ اسید آمینه می‌باشد و در سلول‌های اپیتلیال راه‌های هوایی، دستگاه گوارش (شامل پانکراس و مجاری صفراوی)، سیستم ادراری -تناسلی و غدد عرق به صورت گسترده وجود دارد. این پروتئین در واقع کانال عبوردهنده کلر وابسته به آدنوزین تری‌فسفات در غشای سلولی می‌باشد (۳). از زمان شناخت این ژن در سال ۱۹۸۹ تاکنون بیش از ۲۰۰۰ جهش در این ژن شناخته شده است (۴).

با توجه به نوع تغییر ایجادشده در پروتئین CFTR، جهش‌های CFTR به گروه‌های متفاوتی تقسیم می‌شوند (۵). در کلاس I، پروتئین CFTR سنتز نمی‌شود. کلاس II، پروسس پروتئین دچار اختلال می‌شود که در نتیجه آن هم پروتئین CFTR در غشا وجود ندارد. در این جهش پروتئین بدچین خورده در رتیکولوم اندوپلاسمیک دچار احتباس می‌شود و متعاقب آن توسط پروتئازها تجزیه می‌شود. شایع‌ترین جهش CFTR یعنی حذف فنیل آلانین در اسید آمینه ۵۰۸ (F508del) در این کلاس قرار می‌گیرد (۴). کلاس III، اختلال در تنظیم کانالی پروتئین CFTR، سبب تولید پروتئین فاقد فانکشن



[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]

می‌شود. این پروتئین‌ها با آدنوزین تری‌فسفات‌ها فعال نمی‌شوند. کلاس IV اختلال در هدایت کلر توسط پروتئین CFTR وجود دارد. لذا پروتئین با فانکشن کاهش‌یافته در غشا سلولی وجود دارد. کلاس V سبب کاهش میزان تولید پروتئین می‌شود. پس به‌طورکلی در جهش کلاس I و II، پروتئین در غشای سلولی وجود ندارد و به عنوان جهش شدید تلقی می‌شود، ولی در کلاس III و IV و V، پروتئین در غشای سلول وجود دارد ولی فانکشن آن دچار اختلال است و تحت عنوان جهش‌های خفیف شناخته می‌شوند (۷).

مطالعات مختلف به بررسی ارتباط کلاس جهش و شدت درگیری گوارشی پرداخته‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که بین درگیری گوارشی و نوع جهش CFTR ارتباط وجود دارد. در جهش‌های شدید اغلب نارسایی پانکراس وجود دارد ولی در جهش‌های خفیف نارسایی پانکراس وجود ندارد. هرچند در این جهش‌ها نیز با افزایش سن بیمار احتمال ایجاد نارسایی پانکراس وجود دارد (۸). میزان درگیری ریوی در بیماران سیستیک فیبروزیس متفاوت است و در مطالعات انجام‌شده بین جهش ژنتیکی و میزان درگیری ریوی ارتباط کمی یافت شده است. اگرچه بعضی جهش‌ها مثل A455E و R117H واضحاً درگیری ریوی کمی دارند، ولی ارتباط بین انواع کلاس جهش‌ها و میزان درگیری ریوی نامشخص است (۹، ۱۰). بررسی شدت درگیری ریه توسط سی‌تی‌اسکن ریه و آزمایش اسپیرومتری انجام می‌شود. سی‌تی‌اسکن ریه کودک را در معرض اشعه قرار می‌دهد لذا تمایل کمتری جهت انجام آن وجود دارد. اسپیرومتری فاقد عارضه جانبی برای کودک می‌باشد و تنها برای انجام آن به همکاری کودک نیاز می‌باشد. لذا از سن ۶ سالگی به بعد جهت بررسی شدت درگیری ریوی کودکان مبتلا به سیستیک فیبروزیس به صورت هر ۳ماه یکبار انجام می‌شود.

ما در این مطالعه به بررسی ارتباط میزان درگیری ریوی با استفاده از یافته‌های اسپیرومتری و ۵ کلاس جهش ژنی CFTR به صورت هموزیگوت پرداخته‌ایم. تا با شناخت ارتباط فنوتیپ ریوی و نوع کلاس، پروگنوز ریوی این بیماران را براساس کلاس جهش تعیین کرده و درمان‌های ریوی (درمان استنشاقی، درمان پاک‌سازی مجاری هوایی) شدیدتری را در سال‌های اولیه زندگی این بیماران انجام داده و کیفیت و طول زندگی آنان را افزایش دهیم.

## روش

این مطالعه یک مطالعه مقطعی است که در آن کودکانی را که بیماری سیستیک فیبروزیس آنان توسط دو کرایتریای آزمایش عرق مثبت استاندارد (کلر عرق بیشتر یا مساوی ۶۰) و علائم بالینی تیپیک سیستیک فیبروزیس تشخیص داده شده‌اند و بالای ۶ سال دارند، مورد بررسی قرار می‌دهد. این بیماران به کلینیک بیماری سیستیک فیبروزیس بیمارستان مرکز طبی، جهت فالوآپ‌های روتین خود از ابتدای فرودین سال ۱۴۰۰ تا انتهای اسفندماه ۱۴۰۰ مراجعه کرده بودند و مورد بررسی جهش ژنی CFTR و اسپیرومتری قرار گرفتند. در صورتی که کودکان در زمان انجام اسپیرومتری دارای عفونت حاد تنفسی یا حمله حاد ریوی بودند از مطالعه خارج می‌شدند. هدف از طراحی این مطالعه انجام یک مطالعه مقطعی بود که به بررسی ارتباط ژنوتیپ و فنوتیپ ریوی با استفاده از یافته‌های اسپیرومتری بپردازد.

آنالیز ملکولی ژن CFTR که شامل ۳۴ مورد از شایع‌ترین جهش‌های ژنی بیماران سیستیک فیبروزیس اروپا بود، در آزمایشگاه بیمارستان مرکز طبی انجام شد. کیت این آزمایش متعلق به آزمایشگاه وینا در کشور استرالیا می‌باشد. درصورتی‌که بیماران تنها یک جهش از این ۳۴ مورد را داشتند و یا دو جهش از دو کلاس متفاوت ژنی بودند، در مطالعه ما وارد نشدند. تکنیک مورد استفاده Reverse Dot Blot (RDB) بود که در این روش هر منطقه‌ای به وسیله واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) با استفاده از پرایمرهای الیگونوکلئوتید نشان‌دار تکثیر می‌شود. اصولاً از ۵ بیوتین برای نشاندار کردن پرایمر استفاده می‌شود. سپس محصولات تکثیری دی‌نیچر شده و با پروب‌های DNA ویژه جهش هیبرید می‌شود. بعد از هیبریداسیون و شستشو، اسید نوکلئیک باندشده با آنزیم پراکسیداز انکوبه می‌شود. کملپکس آنزیم بیوتین اسید نوکلئیک با یک ماده کرومونیک شستشو داده می‌شود که اجازه می‌دهد اسپات‌های هیبرید شده مشاهده شوند (۱۱، ۱۲).

اسپیرومتری برای بررسی میزان درگیری ریوی استفاده شد. از آنجا که همکاری کودکان برای انجام این آزمایش در سن کمتر از ۶ سال کافی نیست این آزمایش در بیماران CF بالای ۶ سال انجام شد. همچنین در شرایطی آزمایش انجام شد که کودک دچار حمله حاد ریوی نبود. موارد اندازه‌گیری شده توسط اسپیرومتری شامل: ظرفیت حیاتی با فشار Forced Vital Capacity (FVC)، حجم هوایی که در ثانیه اول بازدم با فشار خارج می‌شود Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)، و متوسط جریان بازدمی بین ۲۵ و ۷۵ درصد ظرفیت حیاتی با فشار Forced Expiratory Flow between 25-75% of Vital Capacity (FEF12-75%) می‌باشد.

برای بررسی ارتباط بین یافته‌های ریوی و جهش، بعد از انجام آزمایش RDB بیماران با توجه به کلاس موتاسیون یافت‌شده تقسیم‌بندی شدند. بیماران دارای جهش متعلق به یک کلاس مشابه، در روی هر دو کروموزوم در یک گروه قرار گرفتند لذا پنج کلاس جهش به صورت جداگانه با یکدیگر مقایسه شدند. همچنین با توجه به آنکه کلاس I و II جهش فاقد پروتئین CFTR می‌باشند و کلاسIII و IV و V دارای پروتئین CFTR می‌باشند بیماران در دو گروه جداگانه برحسب وجود یا عدم وجود پروتئین CFTR نیز مقایسه شدند.

### تحلیل آماری

برای مقایسه یافته‌های اسپیرمتری در ۵ گروه جهش به علت پراکندگی



[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]

تعداد افراد و تعداد کم آنها در هر گروه، از آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد. سپس جهت مقایسه در ۲ گروه (گروه I و II در مقایسه با گروه III و IV و V) از آزمون Anova استفاده شد. در هر دو آزمون p-value کمتر از ۰/۰۵، معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

از ۳۰۰ بیمار CF مراجعه‌کننده به کلینیک مرکز طبی که بیماری آنها با استفاده از آزمایش عرق و یافته‌های بالینی تشخیص داده شده بود، تنها ۱۰۳ بیمار در آزمایش RDB دارای دو موتاسیون CFTR بودند، که ۸۰ بیمار که دارای دوموتاسیون از یک کلاس مشابه بودند و بالای ۶ سال داشتند وارد این مطالعه شدند. از این ۸۰ بیمار، ۳۴ مورد دختر و ۴۶ مورد پسر بودند. نوع کلاس جهش‌های یافت‌شده در بیماران این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه‌های کلاس جهش CFTR در روی هر کروموزوم و تعداد آنها در جدول ۲ نشان داده شده است. بیشترین بیمار متعلق به کلاس II با ۲۹ بیمار (۴۸/۸ درصد) و کمترین آن متعلق به کلاس ۳ با ۲ بیمار (۲/۵ درصد) بود. میانگین پارامترهای اسپیرومتری در جدول ۳ شرح داده شده است. در میانگین، FEV1، FVC، ۵ تا ۷۵ درصد FEF و FEV1/FVC تفاوت واضحی در ۵ گروه وجود نداشت (جدول ۴). ۵

**جدول ۱. انواع جهش‌های موجود در پنج کلاس جهش**

| کلاس جهش | تایپ جهش |
|---|---|
| I | R1162x, 3120 + 1G > A, W1282x, G542x, C202A > G, 2183A > G |
| II | ΔF508, N1303K |
| III | C1657C > T |
| IV | R334W, R117W |
| V | 2789 + 5G > A |

تایپ جهش از لحاظ محدوده سنی مقایسه شدند که در میانگین سنی تفاوت واضحی نداشتند (p-value: ۰/۷). همچنین از لحاظ sex تفاوت واضحی در بین ۵ تایپ جهش جود نداشت (p-value: ۰/۵).

هنگامی‌که به مقایسه پارامترهای اسپیرومتری بیماران دارای پروتئین CFTR و یا عدم پروتئین CFTR (جهش‌های شدید و جهش‌های خفیف) پرداختیم، FEV1 و FVC در بیمارانی که دارای کلاس I یا II موتاسیون روی هر دو کروموزوم بودند در مقایسه با بیمارانی‌که دارای کلاس III، IV، یا V روی هر دو کروموزوم بودند به طور واضحی پایین‌تر بودند (p-value: ۰/۰۱۱، ۰/۰۰۸)، درحالی‌که ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF و FEV1/FVC در مقایسه این دو گروه تفاوت واضحی نداشتند (p-value: ۰/۴۷۲ ،۰/۵۰۴) (جدول ۵).

**جدول ۲. الگوی ژنتیکی بیماران CF**

| تایپ جهش | نوع جهش | تعداد بیماران در هر نوع جهش | تعداد بیماران در کلاس‌های جهش |
|---|---|---|---|
| I | R1162x, R1162x | ۷ | ۱۸ |
| | 3120 + 1G > A/3120 + 1G > A | ۱ | |
| | W1282x/W1282x | ۳ | |
| | G542x/G542x | ۳ | |
| | C202A > G/G542x | ۱ | |
| | 2183A > G/2183A > G | ۱ | |
| | R1162/W1282 | ۲ | |
| II | ΔF508/Δ F508 | ۲۲ | ۳۹ |
| | N1303K/N1303K | ۱۶ | |
| | ΔF508/N1303K | ۱ | |
| III | C1657C > T | ۲ | ۲ |
| IV | R334W | ۸ | ۱۳ |
| | R117W | ۳ | |
| | R334W/ R117W | ۲ | |
| V | 2789 + 5G > A/2789 + 5G > A | ۸ | ۸ |

**جدول ۳. میانگین پارامترهای اسپیرومتری**

| | تعداد | مینیموم | ماکزیمم | میانگین | انحراف معیار | Z-SCORE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FEV1 | ۸۰ | ۲۰/۰۰ | ۱۱۰/۰۰ | ۷۱/۸۵۰۰ | ۲۳/۸۸۳۲۱ | -۲/۱۷۵ |
| FVC | ۸۰ | ۲۶/۰۰ | ۱۳۷/۰۰ | ۷۵/۷۸۷۵ | ۲۳/۴۴۸۱۳ | -۲/۱۲۳ |
| FEV1/FVC | ۸۰ | ۲/۰۰ | ۱۱۵/۰۰ | ۸۸/۳۸۷۵ | ۱۶/۸۶۷۶۹ | -۵/۱۲۰ |
| FEF ۲۵ تا ۷۵ درصد | ۸۰ | ۸/۰۰ | ۱۴۴/۰۰ | ۵۷/۷۰۰۰ | ۳۱/۴۳۸۶۷ | -۱/۵۸۰ |



[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]

**جدول ۴. مقایسه پارامترهای اسپیرومتری در ۵ کلاس جهش**

| FVC | | | | FEV1 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| p-value | میانگین | تعداد | | p-value | میانگین | تعداد | |
| ۰/۰۸۹ | ۷۳(۲۹) | ۱۸ | I | ۰/۱۰۵ | ۶۹(۳۸/۲۵) | ۱۸ | I |
| | ۷۶(۴۶) | ۳۹ | II | | ۷۰(۴۶) | ۳۹ | II |
| | ۶۰(۳۲) | ۲ | III | | ۵۲(۱۵) | ۲ | III |
| | ۸۹(۱۸) | ۱۳ | IV | | ۹۰(۱۶) | ۱۳ | IV |
| | ۹۵(۱۹/۵) | ۸ | V | | ۸۱(۲۹) | ۸ | V |
| ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF | | | | FEV1/FVC | | | |
| p-value | میانگین | تعداد | | p-value | میانگین | تعداد | |
| ۰/۴۳۲ | ۶۰/۵(۳۵/۲۵) | ۱۸ | I | ۰/۴۹۷ | ۹۱(۲۱/۷۵) | ۱۸ | I |
| | ۵۰(۵۴) | ۳۹ | II | | ۹۴(۲۱) | ۳۹ | II |
| | ۳۰(۱) | ۲ | III | | ۸۶(۸) | ۲ | III |
| | ۶۶(۴۸) | ۱۳ | IV | | ۹۲(۱۱/۵) | ۱۳ | IV |
| | ۷۶(۳۴) | ۸ | V | | ۸۷(۲۲) | ۸ | V |

**جدول ۵. مقایسه پارامترهای اسپیرومتری در جهش‌های شدید و خفیف**

| p-value | انحراف معیار | میانگین | تعداد | |
|---|---|---|---|---|
| FEV1 | | | | |
| ۰/۰۰۸ | ۲۴/۲۰ | ۶۷/۶۹ | ۵۸ | I, II |
| | ۱۸/۹۸ | ۸۳/۵۲ | ۲۲ | III, IV, V |
| FVC | | | | |
| ۰/۰۱۱ | ۲۴/۳۴۴ | ۷۱/۸۶۴ | ۵۸ | I, II |
| | ۱۶/۸۲۱ | ۸۶/۸۰۹۵ | ۲۲ | III, IV, V |
| FEV1/FVC | | | | |
| ۰/۴۷۲ | ۱۴/۸۰۰ | ۸۹/۲۰۳۴ | ۵۸ | I, II |
| | ۲۱/۹۳۳ | ۸۸/۰۹۵۲ | ۲۲ | III, IV, V |
| ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF | | | | |
| ۰/۵۰۴ | ۳۳/۱۵۵ | ۵۶/۲۸۸ | ۵۸ | I, II |
| | ۲۶/۳۴۰۷ | ۶۱/۶۶۱ | ۲۲ | III, IV, V |

## بحث

در این مطالعه به بررسی ارتباط ژنوتیپ و تظاهرات ریوی بیماران CF پرداخته شد. جهت بررسی نوع جهش از روش Reverse Dot Blot، ۳۴ ژن شایع اروپا استفاده شد. از ۳۰۰ بیمار CF ارجاع شده جهت انجام این آزمایش ۱۰۳ بیمار یعنی تنها ۳۴/۳ درصد دارای دو جهشCFTR از این ۳۴ جهش شایع اروپا بودند که بیانگر الگوی متفاوت جهش ژنی این بیماران در ایران است و برای شناسایی جهش‌های CFTR این بیماران نیاز به بررسی‌های پیشرفته‌تر از قبیل سکستراسیون (whole gene sequencing) می‌باشد که با توجه به هزینه بسیار زیاد این آزمایش برای این اکثریت قابل‌توجه این بیماران انجام نشده است.

در مقایسه پارامترهای اسپیرومتری بیماران فاقد پروتئین CFTR در غشا (تایپ I و II) دارای FEV1 و FVC واضحاً پایین‌تری نسبت به بیماران دارای پروتئین CFTR در غشا (تایپ III و IV و V) بودند. درحالی‌که در ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF تفاوت واضحی در دو گروه وجود نداشت. همچنان که می‌دانیم ۲۵ تا ۷۵ درصد FEF بیانگر درگیری راه‌های هوایی محیطی کوچک و اولین مراحل درگیری ریوی این بیماران است، درحالی‌که FEV1 بیانگر درگیری ریوی وسیع‌تری از راه‌های محیطی شامل راه‌های محیطی کوچک و بزرگ است و FVC بیانگر درگیری حجم‌های ریوی و مراحل وسیع‌تری از درگیری ریوی است (۱۳). با توجه به نتایج به‌دست آمده، بیماران CF در مراحل ابتدایی درگیری ریوی تفاوت واضحی نداشتند، درحالی‌که در درگیری‌های ریوی وسیع‌تر یعنی FEV1 و FVC وجود پروتئین نقش بارز خود را در حفظ عملکرد ریه نشان داد. این یافته‌ها



[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]

همسو با مطالعه deGracio است که وجود پروتئین CFTR در غشا را جهت حفظ فانکشن ریه ضروری دانسته و نشان داد کـه پـروتئین CFTR سـبب ایجاد تفاوت واضح در پارامترهای اسپیرومتری و علاوه بر آن عدم پیشرفت به سمت مرحله انتهایی بیماری ریوی می‌شود (۱۴). در سایر بررسی‌ها نیز نشان داده شد که موتاسیون‌هایی از قبیل R117H و T > –kbc۱۰ + ۳۸۴۹ که همگی از کلاس IV یا V هستند با درگیـری‌هـای ریـوی خفیـف‌تـری همراهند (۱۵). همه این یافته‌ها بیـانگر آن اسـت کـه در بیمـاران CF بـا ژنوتیپ حفظ‌کننده پروتئین CFTR در غشا، درگیری ریوی واضحاً کمتری از بیماران CF با جهش‌های تخریب‌کننده پروتئین CFTR دارند. مشابه این یافته‌ها در درگیری گوارشی در دیگر مطالعات ارتباط ژنوتیـپ و فنوتیـپ گوارشی یافت شده بود که وجود یک جهش mild یعنی کـلاس (VI و V) سبب حفظ فانکشن پانکراس شده بود (۱۶، ۱۷).

در مطالعه‌ای که توسط Geborek و Hjelte انجام شده، تایپ I و II بـا هم مقایسه شدند که بیماران دارای ۲ موتاسیون از کلاس I، عملکرد ریوی پایین‌تری از بیماران دارای دو موتاسیون از کلاس II داشتند (۱۷). در واقع بیمارانی‌که در این مطالعه مقایسه شده‌اند در هر دو گـروه فاقـد پـروتئین CFTR می‌باشند که این مطالعه بیانگر آن است کـه کـلاس یـک جهـش درگیری‌های ریوی شدیدتری ایجاد می‌کند.

در مقایسه پارامترهای اسپیرومتری هـر پـنج کـلاس ژنـی بـا یکدیگر، تفاوت معناداری یافت نشد که علـت آن را مـی‌تـوان بـه پراکندگی تعداد افراد در هر گروه و تعداد کم افـراد در بعضـی از گروه‌ها از جمله گروه III نسـبت داد. لـذا بـرای تکمیـل مطالعـه احتیاج به شناسایی جهش‌های بیماران به صورت سکستراسیون و شناسایی جهش‌های همه بیماران می‌باشد تا مطالعه در جمعیـت گسترده‌تری از این بیماران انجام شود، همچنـان کـه مـا در ایـن مطالعه تنها توانستیم مقایسه ژنی را در ۳۴/۳ درصد از بیمـارانی که جهت انجام آزمایش RDB ارجاع دادیم بـه دلیـل عـدم وجـود جهش در الگوی جهش های موجود در کیت آزمایش انجام دهیم. در دیگر مطالعات که فانکشن ریوی در مقایسه با ژنوتیـپ تفـاوت واضحی نداشتند نیز جمعیت غالب در گـروه I و II بـوده و تعـداد افراد در سایر گروه‌ها کم بوده است (۱۸، ۱۹).

در مطالعه ما همسو با سـایر مطالعـات (۱۴) در کـلاس III، ۲ بیمـار وجود داشت و قضاوت در مورد فانکشن ریوی این کلاس را دچار اخـتلال می‌کرد. این دو بیمار فانکشن ریوی‌شان در حد متوسط دچار اختلال بود. مطالعاتی نیز که به بررسی فنوتیپ کلاس III پرداختـه‌انـد، فنوتیـپ‌هـای متفاوتی از درگیری شدید تا خفیـف ریـوی-گوارشـی را در ایـن بیمـاران مشاهده کرده‌اند (۲۰، ۲۱).

## نتیجه‌گیری

بیمارانی‌که دارای ۲ جهش از کلاس I و یا II هسـتند و در نتیجـه آن فاقد پروتئین CFTR می‌باشند، در مقایسه بـا بیمـاران دارای ۲ جهـش از کلاس III یا IV یا V که دارای پـروتئین CFTR هسـتند، درگیـری ریـوی شدیدتری دارند و بیانگر آن است که ایـن بیمـاران از سـنین پـایین‌تـری نیازمند مراقبت‌های ریوی متعددتر و درمان‌های شدیدتر هستند.

## منابع


1. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989; 245(4922):1073–1080.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003; 361(9358):681–689.
3. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet.* 2003; 67(5):471–485.
4. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S4-S15.
5. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993; 73(7):1251–1254.
6. Dalemans W, Barbry P, Champigny G, Jallat S, Jallat S, Dott K, et al. Altered chloride ion channel kinetics associated with the ΔF508 cystic fibrosis mutation. *Nature.* 1991; 354(6354):526–528.
7. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros.* 2002; 1(1):13–29.
8. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui LC, et al. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet.* 1992; 50(6):1178–1184.
9. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles MR. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997; 131(6):809–814.
10. Hamosh A, Rosenstein BJ, Nash E, Curristin SM, Cutting GR, Macek Jr M. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993; 329(18):1308–1313.
11. Lappin S, Cahlik J, Gold B. Robot printing of reverse dot blot arrays for human mutation detection. *J Mol Diagn.* 2001; 3(4):178–188.
12. Dooki M-RE, Akhavan-Niaki H, Juibary AG. Detecting common CFTR mutations by reverse dot blot hybridization method in cystic fibrosis: first report from Northern Iran. *Iran J Pediatr.* 2011; 21(1):51–56.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26(5):948–968.
14. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax.* 2005; 60(7):558–563.
15. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout, et al. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med.* 1995; 333(2):95–99.
16. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003; 361(9370):1671–1676.
17. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary


[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]

phenotype in cystic fibrosis patients with severe mutations. *J Cyst Fibros*. 2011; 10(3):187–192.
18. Salvatore F, Scudiero O, Castaldo G. Genotype–phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet*, 2002, 111.1: 88-95.
19. Kerem E, Nissim-Rafinia M, Argaman Z, Augarten A, Bentur L, Klar A, et al. A missense cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation with variable phenotype. *Pediatrics*. 1997; 100(3):e5.
20. Fanen P, Clain J, Labarthe R, Hulin P, Girodon E, Pagesy P, et al. Structure–function analysis of a double-mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein occurring in disorders related to cystic fibrosis. *FEBS Lett*. 1999; 452(3):371–37.

**Original**

# The Correlation between Genetic and Pulmonary Phenotype in Children with Cystic Fibrosis

Rohola Shirzadi[*1], Zahra Roshanzamir[2], Mohammad Reza Modaresi[1], Hossein Mirlohi[1]

1. Departement of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Departement of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁎**Corresponding Author:** Shirzadi123@yahoo.com

## Abstract

**Background:** Cystic Fibrosis (CF) is the most common life-limiting recessive inherited disease that induced by more than 1500 mutation in CFTR genes. Studies investigating the relationship between genotype and pulmonary phenotype in CF patients are limited. This study endeavored to investigate this relationship in CF children.

**Methods:** A This cross-sectional study involved children with CF who were referred to the pulnmonary clinic of Children's Medical Center. CF patients were categorized into two according to the final CFTR mutation analysis: patients with preserved CFTR protein expression (class III, IV, V) and groups without CFTR protein (class I, II). Spirometric values were compared between two groups.

**Results:** Patients of class I and class II had significantly lower spirometric values (FEV1 and FVC) compared with patients with class III, IV, or V mutations.

**Conclusion:** These findings indicate the role of CFTR protein in maintaining lung function in CF patients with mutation classes III, IV and V. CF patients of class I and II mutations have more severe respiratory disease and need intensive pulmonary care from birth or early childhood.

**Keywords:** Cystic Fibrosis, CFTR Mutation, Spirometric Values

**Please cite this article as follows:**
Shirzadi R, Roshanzamir Z, Modaresi MR, Mirlohi H. The Correlation between Genetic and Pulmonary Phenotype in Children with Cystic Fibrosis. Selec Intern Dis and Pediat 2026; 3(1): 23-28.

[ Downloaded from idap.ir on 2026-11-19 ]