

# سیر بالینی، ریسک فاکتورهای عود و پیامد طولانی مدت کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه (مرکز طبی کودکان، ۷۹-۱۳۶۰)

دکتر نعمت‌الله عطایی\*، دکتر عباس مدنی\*، دکتر بهناز فلک‌الافلاکی\*\*  
\* استادیار گروه اطفال، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
\*\* استادیار گروه اطفال، بیمارستان ولی‌عصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

## چکیده

**مقدمه:** سندرم نفروتیک شایعترین بیماری مزمن کلیوی در اطفال می‌باشد. اکثر کودکان درمان شده با دوره‌های کوتاه مدت پردنیزولون خوراکی، بعد از چند دوره عود، بهبود می‌یابند، معیاً دو گروه از بیماران فاقد این سیر بالینی هستند. گروه اول کودکانیکه بدلیل وابستگی به پردنیزولون در معرض خطرات ناشی از عوارض داروی مذکور و گروه دوم کودکانیکه هستند که بدلیل مقاوم بودن به استروئید خوراکی لازمست از داروهای ایمونوساپرسیو استفاده نمایند

**مواد و روشها:** در این مطالعه سیر کلینیکی، ریسک فاکتورهای عود و عوامل پیشگویی کننده پی‌آمد طولانی مدت ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه به طور متوسط به مدت ۶۰ ماه (حداقل ۳/۵ ماه و حداکثر ۲۴۰ ماه) طی سالهای ۷۹-۱۳۶۰ مورد پیگیری قرار گرفت. یافته‌ها: از ۵۰۲ بیمار، ۵ مورد (۱٪) رمیسیون خودبخود پیدا کردند و پاسخ به درمان در ۳۱۳ کودک مثبت بود. از ۱۸۴ بیمار (۷۸ مورد قبل از درمان، ۱۰۶ مورد در ادامه درمان) حداقل یک نوبت بیوپسی کلیه به عمل آمد. در ۱۰۳ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک عود کننده، حساس و وابسته به استروئید، لوامیزول باعث پیدایش رمیسیون طولانی مدت در ۳۳ مورد (۳۱/۷٪) از بیماران گردید. درمان با سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین بترتیب در ۴۹ مورد (۵۰٪) از ۹۸ بیمار و ۲۸ مورد (۴۱/۳٪) از ۶۸ بیمار منجر به رمیسیون طولانی مدت شد. در آخرین ارزیابی کلینیکی، رمیسیون طولانی مدت در ۷۳ مورد (۱۱/۵٪)، عود بیماری در ۳۰۱ بیمار (۵۹/۹٪)، تداوم پروتئین اوری در ۴۳ مورد (۸/۶٪) و پیشرفت بیماری بسمت نارسایی پیشرفته کلیه ESRD در ۳۳ بیمار (۷/۶٪) مشاهده شد و ۶ مورد (۱/۲٪) از کل بیماران که همه آنها دچار نارسایی مزمن کلیه شده بودند، فوت شدند. (۵ مورد بدلیل عفونت و ۱ مورد بدلیل نارسایی قلبی-تنفسی). بین سن ۵-۱ سال در شروع بیماری و آتوپیی بعنوان عوامل خطر غیروابسته و عودهای مکرر ارتباطی معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ). پاسخ به سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید یا Minimal Change Nephrotic Syndrome (MCNS) بهتر از گروه مبتلا به نفروز مقاوم به استروئید Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome (SRNS) یا دارای هیستوپاتولوژی FSGS بود ( $P < 0/05$ ). همچنین بین پروتئینوری مداوم، پرفشاری خون، هم‌چوری میکروسکوپیکی (SRNS) یا دارای هیستوپاتولوژی FSGS بود ( $P < 0/05$ ). رابطه معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری و توصیه ها:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع وابسته به استروئید یا دارای هیستوپاتولوژی MCNS در طولانی مدت از پی‌آمد خوبی برخوردار می‌باشند. از طرف دیگر وجود برخی متغیرهای بالینی مثل پرفشاری خون پارامترهای آزمایشگاهی از قبیل پروتئین‌آوری مداوم، هیستوپاتولوژی Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS)، هم‌چوری گلوکزوری در طولانی مدت این گروه از کودکان را بایی آمد نامساعدی مواجه می‌سازد. ضمناً این مطالعه نشان داد که بین سن پایین (کمتر از ۵ سال)، آتوپیی و افزایش میزان عود رابطه معنی‌داری وجود دارد.

## مقدمه

سندرم نفروتیک اولیه که شایعترین بیماری مزمن کلیه در دوران کودکی می‌باشد، ۹۰٪ از موارد نفروز در کودکان را تشکیل می‌دهد. مطالعات جهانی نشان می‌دهد که در هر سال ۲-۷ مورد جدید از سندرم نفروتیک اولیه در هر صد هزار کودک زیر ۱۶ سال به وقوع می‌پیوندد و شیوع جمعی آن ۱۵/۷ در هر صد هزار کودک می‌باشد (۲،۱). بیماران غالباً بدلیل ادم یا عفونت باکتریال به پزشک مراجعه می‌کنند. اکثر کودکان درمان شده با دوره‌های کوتاه مدت پردنیزولون خوراکی، بعد از چند دوره عود، بهبود می‌یابند (۳). معهذاً دو گروه از بیماران فاقد این سیر بالینی هستند. گروه اول کودکانیکه بدلیل وابستگی به پردنیزولون و نیاز به دریافت استروئید با دوز بالا و به مدت طولانی در معرض خطرات ناشی از عوارض داروی مذکور مثل اختلال رشد، استئوپنی، کاتاراکت، پرفشاری خون و... می‌باشند (۳،۲،۱) و گروه دوم کودکانی هستند که بدلیل مقاوم بودن به استروئید خوراکی لازمست از داروهای ایمونوساپرسیو استفاده نمایند که در این حالات به صورت بالقوه با عوارض خطرناکی مثل نارسایی مغز استخوان، پیدایش سرطانه‌های ثانویه، استریلیتی و... مواجه بوده و در صورت عدم پاسخ به درمانهای فوق، پیدایش نارسایی پیشرفته کلیه در آنها اجتناب ناپذیر خواهد بود (۴،۳،۱). گرچه سندرم نفروتیک از بیماریهای غیرشایع در طب اطفال می‌باشد، و از ناخوشی بالا و مرگ و میر پایینی برخوردار است، لیکن بدلیل ازمان بیماری و معضلاتی که در ارزیابی و برنامه درمانی اینگونه کودکان وجود دارد، رقم قابل توجهی از مراجعه کنندگان به کلینیک نفروژوی را این گروه از بیماران تشکیل می‌دهند (۱). این مطالعه به منظور بررسی سیر بالینی، ریسک فاکتورها ی عود و عوامل پیشگویی کننده پی آمد بیماری در درازمدت، انجام گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش توصیفی و از نوع بررسی موارد (case series) می‌باشد که در آن روش نمونه گیری بصورت

سرشماری بود. کلیه بیماران ۱۶-۰ سال و مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه و مراجعه کننده به کلینیک نفروژوی مرکز طب کودکان طی سالهای ۷۹-۱۳۶۰ مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای انتخاب بیماران پروتئینوری شدید ( $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ )، هیپوآلبومینمی (آلبومین سرم کمتر از  $2/0 \text{ g/dl}$ ) و هیپرکلسترولمی ( $250 \text{ mg/dl}$ ) و ادم بود. بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ثانویه مثل لوپوس، هنج شونن لاین پورپورا، عفونت، بدخیمی و... از مطالعه حذف شدند. برای درمان سندرم نفروتیک ابتدا پردنیزولون با دوز  $60 \text{ mg/m}^2/\text{day}$  در ۴-۳ دوز بمدت ۴ هفته داده می‌شد. با منفی شدن پروتئین ادرار در آزمون dipstick در ۴ روز متوالی یا حداکثر تا ۴ هفته از شروع درمان، تجویز پردنیزولون با دوز  $40 \text{ mg/m}^2/48\text{hr}$  برای ۴ هفته دیگر ادامه یافته و در نهایت طی ۴ ماه بتدریج دوز دارو کم و درمان قطع می‌شد. کاهش دفع پروتئین از ادرار به مقدار کمتر از  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$  طی ۸ هفته اول شروع درمان بعنوان پاسخدهی اولیه به استروئید تلقی گردید.

ظاهر شدن مجدد پروتئینوری به مقدار  $50 \text{ mg/kg/day}$  و کاهش غلظت آلبومین سرم به سطحی کمتر از  $30 \text{ g/l}$  و یا افزایش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار به رقمی بالاتر از ۲ پس از یک دوره بهبودی بعنوان عود بیماری محسوب شد. عود به تعداد دو یا بیشتر در سال بعنوان عود مکرر frequent relapses و کمتر از دو عود در سال بعنوان عود غیر مکرر infrequent relapses قلمداد گردید. در این حالات بیماران تحت درمان با لوامیزول با دوز  $2/0 \text{ mg/kg}$  بصورت یک روز در میان همراه با استروئید به مقدار  $40 \text{ mg/m}^2/48\text{hr}$  قرار می‌گرفتند. در صورت مثبت بودن پاسخ به درمان، دوز پردنیزولون طی ۴ هفته بتدریج به سطحی کمتر از  $0/5 \text{ g/m}^2/48\text{hr}$  کاهش داده می‌شد. در بیماران مقاوم به لوامیزول درمان پس از ۲ ماه قطع می‌گردید. از طرف دیگر در بیماران حساس به لوامیزول تجویز دارو تا ۱۲ ماه و گاهی ۱۸ ماه ادامه می‌یافت. در این مطالعه برای هیچ یک از بیماران همزمان با مصرف لوامیزول از داروهای آلکیله کننده مثل سیکلوسپورین و داروهای سایتوتوکسیک مثل سیکلوفسفاماید استفاده نشد. تجویز سیکلوفسفاماید با دوز  $3-2 \text{ mg/kg/24hr}$  بمدت ۱۲-۸ هفته در بیماران مبتلا به نفروز وابسته یا مقاوم به استروئید و نیز تجویز

سن زیر یکسال و بالای ۱۰ سال، هماچوری ماکروسکوپی، پرفشاری خون، سابقه فامیلی بیماری کلیوی، هماچوری میکروسکوپی، نارسایی کلیه غیر قابل انتساب به هیپولمی از عمده اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه قبل از شروع درمان بودند. همچنین بروز مقاومت یا وابستگی به استروئید و پیدایش عودهای مکرر از جمله اندیکاسیون‌های بیوپسی کلیه در ادامه درمان محسوب می‌شدند. تمام نمونه‌های بیوپسی کلیه به کمک میکروسکوپ نوری و ایمونوفلوروسانس مورد بررسی قرار می‌گرفتند. اطلاعات مربوط به سن، جنس، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی، هیستوپاتولوژی، نوع درمان، دفعات عود، موارد بهبودی، میزان مقاومت به درمان‌های انجام شده و سیر نهایی پس از استخراج از پرونده‌های بیماران در پرسشنامه تدوینی ثبت می‌گردید. در این تحقیق داده‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS و با کمک آزمونهای آماری Chi-Square test, Fisher Exact test و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه، ۳۲۰ پسر (۶۳/۷٪) و ۱۸۲ دختر (۳۶/۳٪) مورد بررسی قرار گرفتند. نسبت ابتلا پسران ۱/۷۵ برابر دختران بود.

سن شروع بیماری در ۹ کودک (۶ پسر، ۳ دختر) کمتر یا مساوی یکسال، در ۳۳۷ کودک (۲۱۵ پسر، ۱۲۲ دختر) ۱-۵ سال و در ۱۴۹ کودک (۹۵ پسر، ۵۴ دختر) ۶-۱۲ سال و در ۷ کودک (۴ پسر، ۳ دختر) بیشتر از ۱۲ سال بود. بین جنس و سن شروع بیماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. میانگین طول مدت پیگیری بیماران ۶۰ ماه (حداقل ۳/۵ ماه و حداکثر ۲۴۰ ماه) بود.

در ۱۳ بیمار (۲/۶٪) سابقه سندرم نفروتیک و در ۱۶ بیمار (۲/۲٪) سابقه دیگر بیماریهای کلیوی در بستگان درجه اول و دوم مثبت بود.

در این مطالعه، ادم شایعترین یافته بالینی و هماچوری میکروسکوپی رایج‌ترین یافته آزمایشگاهی بود (نمودار ۱).

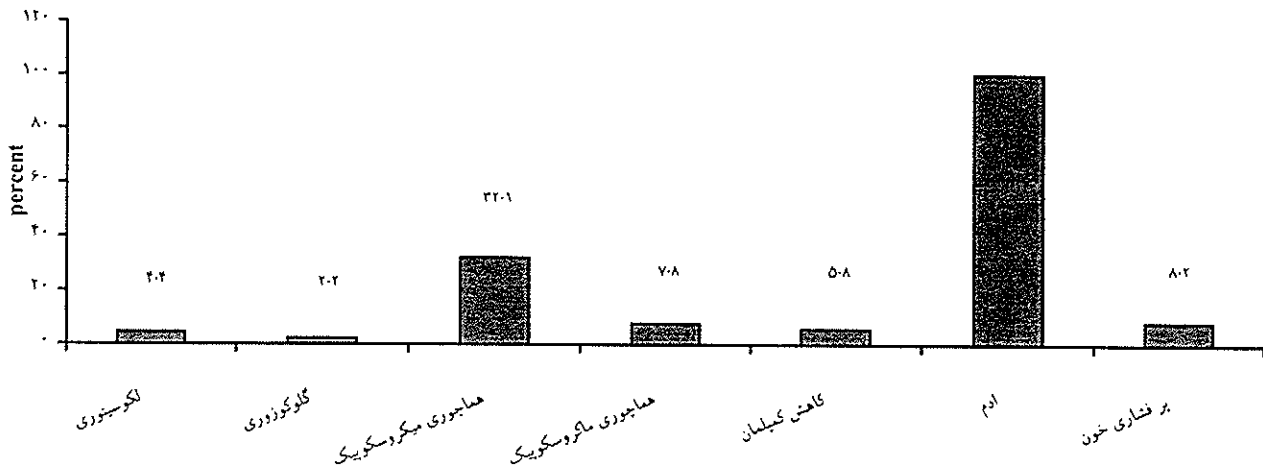
سیکلوسپورین با دوز  $5 \text{ mg/kg/day}$  در شروع درمان و پس از تنظیم دوز آن بر حسب سطح سرمی سیکلوسپورین حداقل بمدت ۱ سال در کودکان مقاوم به استروئید یا سیکلوفسفاماید و نیز برخی از بیماران مبتلا به نفروز وابسته به استروئید، از دیگر اقدامات درمانی انجام شده جهت القا رمسیون در گروههای مذکور بود. مثبت بودن سابقه حداقل دو عود پی در پی در زمان درمان بیمار با استروئید یا طی ۱۴ روز از قطع پردنیزولون بعنوان سندرم نفروتیک وابسته به استروئید در نظر گرفته شد. باقیماندن بیمار در وضعیت رمسیون کامل و بدون عود و بمدت ۵ سال یا بیشتر بعنوان رمسیون طولانی مدت تلقی گردید.

تداوم نشانه‌های نفروز و فقدان علائم بهبودی کامل (کاهش دفع پروتئین ادرار به مقدار  $< 10 \text{ mg/kg/day}$  و افزایش غلظت آلبومین سرم به سطحی بالاتر از  $30 \text{ g/l}$  و یا دفع پروتئین از ادرار به مقدار کمتر از  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ ) یا بهبودی نسبی (برطرف شدن ادم و دفع پروتئین از ادرار در حد  $10-50 \text{ mg/kg/day}$  و رسیدن غلظت آلبومین سرم به مقادیری بالاتر از  $20 \text{ g/l}$ ) علیرغم دریافت پردنیزولون به مقدار  $2 \text{ mg/kg/day}$  حداقل بمدت ۱۴ لی ۸ هفته، بعنوان سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید قلمداد میشد. همچنین تداوم نشانه‌های نفروز و فقدان علائم بهبودی کامل یا نسبی علیرغم دریافت پردنیزولون به مقدار  $2 \text{ mg/kg/24hr}$  حداقل برای ۴ الی ۸ هفته و نیز دریافت یک دوره سیکلوفسفاماید برای ۸-۱۲ هفته به عنوان نفروز مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید لحاظ می‌گردید. کاهش فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۲۵-۱۰٪ مقدار طبیعی بعنوان نارسایی مزمن کلیه Chronic Renal Failure (CRF) و کاهش فیلتراسیون گلومرولی به کمتر از ۱۰٪ مقدار طبیعی بعنوان نارسایی پیشرفته کلیه End Stage Renal Disease (ESRD) تعریف شد (۲، ۱).

بیماران در چند هفته اول شروع درمان هر هفته به طور سریایی در کلینیک نفرولوژی ضمن معاینه فیزیکی از نظر کنترل داده‌های آزمایشگاهی مثل شمارش گلبول‌های سفید خون، الکترولیت‌های سرم، سطح پروتئین کل سرم، پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، کراتینین سرم، اوره، آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای انعقادی مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند.

نفرز در کودکان مورد مطالعه بود. حداکثر شیوع سندرم نفروتیک در بیماران ۵-۱ سال بود. بین سن شروع بیماری و هیستوپاتولوژی اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

۱۸۴ بیمار (۷۸ مورد قبل از شروع پردنیزولون و ۱۰۶ مورد در ادامه درمان) بیوپسی کلیه شدند. سندرم نفروتیک با تغییرات ناچیز شایعترین و نفروپاتی ممبرانو نادرترین علت



نمودار شماره ۱- فراوانی نسبی علائم آزمایشگاهی و بالینی در ۵۰۲ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک

جدول ۱- فراوانی (%) انواع هیستوپاتولوژی در ۱۸۴ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه به تفکیک سن

| سن   | باتولوژی  | MCNS <sup>1</sup> | FSGS <sup>2</sup> | DMP <sup>3</sup> | MPGN <sup>4</sup> | FPGN <sup>5</sup> | CNS <sup>6</sup> | MN <sup>7</sup> | کل        |
|------|-----------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------|
| < ۱  | (۰/۰)     | (۰/۵) ۱           | (۱/۱) ۲           | (۰/۰)            | (۰/۰)             | (۰/۰)             | (۳/۳) ۶          | (۰/۰)           | (۴/۹) ۹   |
| ۱-۵  | (۲۴/۵) ۴۵ | (۱۲) ۲۲           | (۷/۶) ۱۴          | (۰/۵) ۱          | (۱/۱) ۲           | (۱/۱) ۲           | (۱/۱) ۲          | (۰/۵) ۱         | (۴۷/۳) ۸۷ |
| ۶-۱۲ | (۱۲) ۲۲   | (۹/۸) ۱۸          | (۲۲) ۱۱           | (۱۰/۳) ۱۹        | (۴/۹) ۹           | (۰/۰)             | (۰/۰)            | (۲/۷) ۵         | (۴۵/۷) ۸۴ |
| > ۱۲ | (۰/۰)     | (۰/۰)             | (۰/۵) ۱           | (۰/۵) ۱          | (۰/۵) ۱           | (۰/۵) ۱           | (۰/۰)            | (۰/۵) ۱         | (۲/۲) ۴   |
| کل   | (۳۶/۴) ۶۷ | (۲۲/۳) ۴۱         | (۱۵/۲) ۲۸         | (۱۱/۴) ۲۱        | (۶/۵) ۱۲          | (۴/۳) ۸*          | (۳/۸) ۷          | (۱۰۰) ۱۸۴       |           |

P=۰/۴۵

1) MCNS: minimal change nephrotic syndrome

2) FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

3) DMP: diffuse mesangial proliferation

4) MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis

5) FPGN: focal proliferative glomerulonephritis

6) CNS: congenital nephrotic syndrome

7) MN: membranous nephropathy

\* از ۸ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی باتولوژی سه بیمار به نفع DMP, FSGS, MCNS هر کدام یک مورد بود و ۵ کودک دیگر منجمله ۲ بیمار با سن بالاتر از

یکسال در زمان تشخیص دچار Diffuse Mesangial Sclerosis (DMS) بودند.

مورد تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند. برای ارزیابی سیر بالینی و فاکتورهای پیشگویی کننده پی آمد بیماری، کودکانی در مطالعه لحاظ شدند که حداقل دو سال سابقه پیگیری در آنها مثبت بود. از ۲۷۱ بیمار واجد شرایط پاسخ به استروئید خوراکی در ۲۹۴ مورد (۷۹/۲٪) مثبت بود و در ۷۷

از کل ۵۰۲ کودک مورد مطالعه به استثناء ۱۰ بیمار {۵ مورد به دلیل بهبودی خودبه خود در زمان ارزیابی آزمایشگاهی و ۵ بیمار به لحاظ ابتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی از نوع (DMS)}، ۴۹۲ بیمار (۹۸٪) منجمله ۳ بیمار مبتلا به CNS با هیستوپاتولوژی MCNS, FSGS, DMP و هر کدام یک

بیمار (۲۰/۸٪) مقاومت اولیه به پردنیزولون دیده شد. نفروتیک در جدول ۲ نشان داده شده است. چگونگی پاسخ به استروئید در انواع هیستوپاتولوژیهای سندرم

جدول ۲- فراوانی (٪) میزان پاسخ به استروئید در ۱۷۹ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه به تفکیک انواع هیستوپاتولوژی

| هیستوپاتولوژی | پاسخ مثبت به استروئید<br>تعداد (٪) | مقاومت به استروئید<br>تعداد (٪) | پاسخ نسبی به استروئید<br>تعداد (٪) | کل<br>تعداد (٪) |
|---------------|------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| MCNS          | ۴۷ (۷۱)                            | ۲۰ (۲۹)                         | ۰ (۰)                              | ۶۷ (۱۰۰)        |
| FSGS          | ۶ (۱۴/۶)                           | ۳۵ (۸۵/۴)                       | ۰ (۰)                              | ۴۱ (۱۰۰)        |
| DMP           | ۸ (۲۸/۵)                           | ۲۰ (۷۱/۵)                       | ۰ (۰)                              | ۲۸ (۱۰۰)        |
| MCGN          | ۴ (۱۹)                             | ۱۶ (۷۶/۲)                       | ۱ (۴/۸)                            | ۲۱ (۱۰۰)        |
| FPGN          | ۱ (۸/۳)                            | ۱۱ (۹۱/۷)                       | ۰ (۰)                              | ۱۲ (۱۰۰)        |
| MN            | ۱ (۱۴/۳)                           | ۴ (۵۷)                          | ۲ (۲۸/۶)                           | ۷ (۱۰۰)         |
| CNS*          | ۰ (۰)                              | ۳ (۱۰۰)                         | ۰ (۰)                              | ۳ (۱۰۰)         |

\* از ۸ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی فقط سه بیمار با هیستوپاتولوژی MCNS, FSGS, DMP هر کدام یک مورد پس از بیوپسی کلیه تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند و در ۵ بیمار دیگر با هیستوپاتولوژی اسکروز منتشر مزانژیال (DMS) از پردنیزولون استفاده نشد.

بودن به سیکلوفسفاماید و ۳ مورد به لحاظ عود مکرر و عدم پاسخدهی به داروی مذکور، ۲۰ بیمار (۱۲ مورد به لحاظ مقاوم بودن به پردنیزولون، ۶ مورد به جهت وابستگی به استروئید و ۲ مورد به دلیل عود مکرر) در ردیف ۶۸ بیماری بودند که تحت درمان با سیکلوسپورین قرار گرفتند. از این تعداد، ۳۷ بیمار (۵۴/۴٪) به سیکلوسپورین مقاومت نشان دادند و پاسخ به دارو در ۲۸ بیمار (۴۱/۳٪) علیرغم پیدایش رمیسیون در ۳-۴ ماه اول شروع درمان، ۱۵ بیمار (۲۲/۲٪) طی دو سال دچار عود شدند و ۱۳ مورد (۱۹٪) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند. سیر نهایی در ۳ مورد از این بیماران به دلیل عدم مراجعه بعدی مشخص نگردید. در هیچیک از بیماران همزمان با مصرف سیکلوفسفاماید یا سیکلوسپورین لوامیزول تجویز نگردید و همانگونه که قبلاً اشاره شد از این دارو فقط در بیماران مبتلا به نفروز وابسته به استروئید یا عود مکرر استفاده شد.

پاسخ درمانی مثبت به سیکلوسپورین در موارد وابسته به استروئید (۹۴/۱٪) و یا با پاتولوژی MCNS (۷۲٪) نسبت به پاسخ درمانی مثبت به دارو در موارد مقاوم به استروئید (۲۰/۹٪) و یا با پاتولوژی FSGS (۱۷٪) از نظر آماری معنی دار بود (P<0.05).

۱۰۳ بیمار بعلت عود مکرر و یا وابستگی به استروئید تحت درمان با لوامیزول با دوز (۲/۵mg/kg/48hr) همراه با پردنیزولون با دوز پایین (۰/۵ mg/kg/48hr) قرار گرفتند. در ۹۶ بیمار (۹۲/۳٪) علیرغم پاسخ اولیه به درمان بصورت کاهش میزان نیاز به استروئید، ۶۳ بیمار (۶۱٪) دچار عود شدند و تنها در ۳۳ مورد (۳۱/۷٪)، رمیسیون طولانی مدت حاصل گردید. در نهایت از کل بیماران مورد مطالعه ۳۳۱ کودک با حملات عود مواجه شدند که از این تعداد حداقل طی ۲ سال پیگیری در ۹۲ مورد ۱ عود، در ۱۲۶ کودک ۲-۴ عود و در ۱۱۳ بیمار ۵ عود یا بیشتر دیده شد. از ۹۸ بیمار دریافت کننده سیکلوفسفاماید (۲۴ مورد به دلیل وابستگی به استروئید و ۷۴ کودک به لحاظ مقاوم بودن به پردنیزولون)، ۴۹ مورد (۵۰٪) مقاوم به داروی مذکور بودند و از ۴۹ مورد (۵۰٪) باقی مانده ۲۲ مورد (۲۲/۴٪) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند و ۲۷ مورد (۲۷/۶٪) طی ۱-۲ سال دچار عود شدند. پاسخ درمانی مثبت به سیکلوفسفاماید در موارد وابسته به استروئید (۸۸/۵٪) و یا با پاتولوژی MCNS (۷۶٪) اختلاف آماری معنی داری نسبت به پاسخ درمانی مثبت به دارو در موارد مقاوم به استروئید (۲۸/۶٪) و یا با پاتولوژی FSGS (۱۳٪) داشت (P<0.05).

۴۸ بیمار (۳۷ مورد به دلیل مقاوم بودن به پردنیزولون و سیکلوفسفاماید، ۸ مورد به لحاظ وابستگی به استروئید و مقاوم

جدول ۳- فراوانی (%) عود بیماری به تفکیک گروههای سنی

| سن گروه      | کمتر از ۲ عود<br>(%) تعداد | ۵ یا بیش از ۵ عود<br>(%) تعداد |
|--------------|----------------------------|--------------------------------|
| ۵ سال-۱۳ ماه | ۶۰ (۶۶/۷)                  | ۹۰ (۸۳)                        |
| ۶-۱۲ سال     | ۲۹ (۳۲/۲)                  | ۱۷ (۱۵/۷)                      |
| >۱۲ سال      | ۱ (۱/۱)                    | ۱ (۰/۹)                        |
| کل           | ۹۰ (۱۰۰) *                 | ۱۰۸ (۱۰۰) **                   |

P=۰/۰۰۶

\* دو بیمار در گروه کمتر از ۲ عود به دلیل عدم مراجعه بعدی در مطالعه لحاظ نشدند.  
\*\* ۵ بیمار در گروه ۵ یا بیش از ۵ عود به دلیل کوتاه بودن مدت پیگیری از مطالعه حذف شدند.

جدول ۴- فراوانی (%) علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران بر حسب پیامد بیماری

| پیامد بیماری            | پر فشاری خون<br>(%) تعداد | هماچوری ماکروسکوپی<br>(%) تعداد | هماچوری میکروسکوپی<br>(%) تعداد | گلوکزوری<br>(%) تعداد |
|-------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| بهبودی (Remission)      | ۳ (۴)                     | ۳ (۴)                           | ۲۲ (۳۰)                         | ۰ (۰)                 |
| نارسائی مزمن کلیه (CRF) | ۱۱ (۳۳/۳)                 | ۶ (۱۸/۲)                        | ۱۸ (۵۴/۶)                       | ۶ (۱۸/۲)              |
| P value                 | ۰/۰۰۰۳                    | ۰/۰۱                            | ۰/۰۰۰۴                          | ۰/۰۰۰۱                |

۲۱۵ بیمار (۴۲/۸٪) دوره‌های متعدد رمیسیون و عود راتجربه نمودند و مدت زمان رمیسیون در آنها محدوده ای بین ۱-۵ سال را شامل می‌شد. ۸۶ بیمار (۱۷٪) همانند گروه قبلی دچار دوره‌های مکرر رمیسیون و عود بودند، لیکن مدت رمیسیون آنها هیچگاه از یکسال تجاوز نمود. ۳۰ مورد از این بیماران در آخرین ارزیابی در ردیف کودکان مقاوم به درمان یا نارسائی مزمن کلیه و یا پیگیری نشده به مدت کافی قرار گرفتند. ۳۳ بیمار (۶/۶٪) دچار نارسائی مزمن کلیه شدند. ۴۳ بیمار (۸/۶٪) به تمام درمانهای انجام شده مقاومت نشان دادند. در ۵۲ بیمار (۱۰/۴٪) بدلیل عدم مراجعه بعدی و یا کوتاه بودن مدت پیگیری، سیر کلینیکی و فاکتورهای موثر بر پی‌آمد بیماری مشخص نگردید. ۶ مورد (۱/۲٪) از کل بیماران مورد مطالعه که همه آنها بدلیل عدم پاسخ به درمانهای انجام شده دچار نارسائی پیشرفته کلیه شده بودند، فوت شدند (یک مورد بدلیل نارسائی قلبی تنفسی و ۵ مورد بدلیل سستی سمی). در بررسی عوامل موثر بر سیر نهایی، بیماران در دو گروه دارای بهترین پیش آگهی (رمیسیون کامل و بیش از ۵ سال) و بدترین

در این بررسی ۹۲ مورد (۲۸٪) کمتر از ۲ عود، ۱۲۶ مورد (۳۸٪)، ۴-۲ عود و ۱۱۳ مورد (۳۴٪)، ۵ یا بیش از ۵ عود داشتند. رابطه بین میزان عود و سن شروع بیماری در گروه کمتر از ۲ عود با بیماران مبتلا به ۵ عود یا بیشتر مورد ارزیابی قرار گرفت. همانگونه که در جدول ۳ نشان داده شده است. کودکان بین سنین ۱-۵ سال بیشترین عود را داشتند و این رابطه از نظر آماری معنی دار بود. (P=۰/۰۰۶). همچنین از ۱۰۸ بیمار با ۵ یا بیش از ۵ عود در سال، در ۲۲ مورد (۲۰٪) آتویی دیده شد. از ۹۰ بیمار با کمتر از دو عود در سال، تنها ۳ کودک (۳/۳٪) مبتلا به آتویی بودند. این یافته‌ها نشان دهنده معنی دار بودن میزان عود و آتویی در بیماران بود (P=۰/۰۰۰۳) معهدا بین دیگر متغیرهای مورد مطالعه مثل جنس، سابقه فامیلی بیماری، پر فشاری خون، هماچوری میکروسکوپی و یا ماکروسکوپی و تعداد عود اختلاف آماری معنی داری مشاهده نشد. در نهایت از ۵۰۲ بیمار مورد مطالعه، ۷۳ بیمار (۱۴/۵٪) رمیسیون طولانی مدت پیدا کردند. از ۳۳۱ بیمار مبتلا به عود

دچار هیپرتانسیون بودند که مشابه نتایج بدست آمده از مطالعه Habib (۱۱) بود. هماچوری واضح یکی از علائم غیرشایع در سندرم نفروتیک می‌باشد که در مطالعات مختلف شیوع آن را ۳٪ گزارش نموده‌اند (۱). در مطالعه ما ۷/۸٪ بیماران دچار هماچوری واضح بودند که تقریباً دو برابر گزارشات ارائه شده در مطالعات دیگران می‌باشد. شاید ارجاع بیماران با یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی شدید و بررسی شدن این گروه از کودکان در یک مرکز نفرولوژی اطفال دلیل بالا بودن شیوع هماچوری واضح در مطالعه ما باشد. در این پژوهش هماچوری میکروسکوپی در ۳۲/۱٪ از بیماران دیده شد. در مطالعه Okoro ۲۶٪، در تحقیق Constantinescu ۴۶/۴٪ و در بررسی Bebas ۴۱٪ از بیماران دچار هماچوری میکروسکوپی بودند (۸، ۱۲، ۷). در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع FSGS میزان هماچوری میکروسکوپی بیشتر از گروه مبتلا به نوع MCNS می‌باشد (۶۷٪ در مقابل ۲۲٪) (۱).

آتوپی از دیگر یافته‌های همراه در برخی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک می‌باشد. در بررسی Meadow شیوع آتوپی در بیماران حساس به استروئید ۶۰-۳۴٪ گزارش گردید (۱۳). در بررسی ما فقط در ۸/۲٪ بیماران آتوپی مشاهده شد که این میزان بسیار کمتر از سایر آمار ارائه شده در دیگر گزارشات می‌باشد.

ISKDC (۵) شیوع ضایعات هیستوپاتولوژی در ۴۷۱ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک را بترتیب MCNS (۷۷٪)، FSGS (۷/۸٪)، MPGN (۵/۱٪)، DMP (۲٪)، IMN (۱/۲٪) گزارش نمود. در مطالعه ما شیوع MCNS (۳۷/۴٪)، FSGS (۲۲/۳٪)، MPGN (۱۵/۲٪)، DMP (۱۱/۴٪) و MN (۳/۸٪) بود. در پژوهش Kari در سال ۲۰۰۲ که در آن ضایعات هیستوپاتولوژی ۱۳۲ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک طی سالهای ۱۹۹۲-۱۹۸۳ با ۴۶ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک طی سالهای ۲۰۰۱-۱۹۹۷ مورد مقایسه قرار گرفته بود، شیوع MCNS در گروه اول ۷۹/۵٪ و در گروه دوم ۶۵٪ بود در حالیکه شیوع FSGS در گروه اول ۱۶۷٪ و در گروه دوم ۳۵٪ و شیوع MPGN در گروه اول ۵/۳٪ و در گروه دوم ۱۵/۲٪ بود (۱۴). در مطالعه Gulati و همکاران در سال ۱۹۹۹

پیش آگهی (پیشرفت به سمت نارسایی مزمن کلیه) قرار گرفتند، بطوریکه سیر بیماری بطرف نارسایی پیشرفته کلیه، با پرفشاری خون، هماچوری ماکروسکوپی یا میکروسکوپی و گلوکزوری رابطه معنی‌داری داشت (جدول ۴). البته چنین ارتباط معنی‌داری بین سایر متغیرهای مورد بررسی مثل سن، سابقه فامیلی بیماری کلیوی، آتوپی، لکوسیتوری در بیماران مشاهده نشد. همچنین میزان مقاومت به استروئید و پیدایش نارسایی مزمن کلیه در بیماران که قبل از شروع درمان اندیکاسیون بیوپسی کلیه پیدا کردند بودند، نسبت به کودکان بیوپسی شده پس از مقاوم شدن به پردنیزولون، بیشتر بود.

## بحث

سندرم نفروتیک از جمله بیماری‌های نادر در طب اطفال می‌باشد که بیشترین شیوع آن را در کودکان سنین قبل از دبستان گزارش کرده‌اند. طبق اطلاعات ارائه شده توسط International Study of Kidne Disease in Children (ISKDC)، ۸۰٪ بیماران قبل از ۶ سالگی علامت دار می‌شوند (۵). در مطالعه ما نیز حداکثر شیوع در کودکان ۵-۱ سال بود. این بیماری در پسران شایعتر است. طبق گزارش ISKDC (۵) و مطالعه Matto (۶) نسبت ابتلاء پسران دو برابر دختران می‌باشد. Okoro و Barratt این نسبت را ۱/۵، Constantinescu آن را ۱/۸ و Ibadian ۱/۹ اعلام نمود (۱، ۷-۹). در بررسی ما نسبت ابتلاء پسران به دختران ۱/۷۵ بود که مشابه آمار ارائه شده در دیگر مطالعات می‌باشد.

سندرم نفروتیک گاهی بصورت فامیلی دیده می‌شود. در بررسی ما شیوع فامیلی نفروز در ۲/۶٪ بیماران مثبت بود. در مطالعه White (۱۰) شیوع فامیلی سندرم نفروتیک ۳/۴٪ ذکر شد که این میزان تقریباً مشابه نتایج بدست آمده در مطالعه ما می‌باشد. در این بررسی ادم در ۱۰۰٪ بیماران مشاهده شد که کاملاً مشابه تحقیقات انجام شده در سایر نقاط دنیا می‌باشد (۷). وجود پرفشاری خون در سندرم نفروتیک اولیه از شیوع کمتری نسبت به دیگر بیماریهای گلوبرولی می‌باشد. در مطالعه Habib (۱۱) شیوع پرفشاری خون در ۷٪، در تحقیق Ibadian (۹)، ۴۱/۴٪ و در مطالعه Okoro (۷)، ۲۳٪ بیماران دچار پرفشاری خون بودند (۷، ۹). در بررسی ما ۸/۲٪ بیماران

موارد معمولی و در بیماران حساس به استروئید بیوپسی کلیه انجام نشد.

جدول ۵- فراوانی نسبی پاسخدهی به استروئید در مطالعات مختلف

بر حسب نوع هیستوپاتولوژی

| پاتولوژی<br>(۵) | ISKDC<br>(۱۰) | White<br>(۱۷) | Chung<br>(۱۸) | Bodaghi<br>(۱۹) | بیماران ما |
|-----------------|---------------|---------------|---------------|-----------------|------------|
| MCNS            | ٪۹۲/۸         | ٪۹۴           | ٪۹۵           | ٪۷۴/۵           | ٪۷۱        |
| FSGS            | ٪۲۰/۷         | ٪۱۹/۵         | ٪۱۶/۷         | ٪۲۴/۵           | ٪۱۴/۶      |
| DMP             | ٪۰            | ٪۱۴           | ٪۷۵           | ٪۳۸             | ٪۲۸/۵      |
| MCGN            | ٪۷/۴          | ٪۵/۶          | ٪۱۶/۷         | ٪۰              | ٪۱۹        |

با توجه به اینکه بیماران وابسته به استروئید در معرض خطرات ناشی از عوارض درمان طولانی مدت استروئید قرار دارند، لذا جهت کاهش موارد عود و کاهش دوز استروئید از لوامیزول استفاده می‌شود. Muller پاسخ درمانی مثبت به لوامیزول را در ٪۶۵ بیماران وابسته به استروئید گزارش نمود (۱۹). نتایج دیگر مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که لوامیزول علاوه بر کاهش عوارض جانبی استروئید، در درمان سندرم نفروتیک از نوع عود کننده و یا وابسته به استروئید نیز موثر می‌باشد (۲۰، ۲۱، ۲۲). اگر چه در بررسی ما در ٪۹۲/۳ بیماران پاسخ اولیه به لوامیزول مثبت بود، لیکن در مراحل بعدی حدود ٪۶۱ کودکان دچار عودهای مکرر شدند و در آخرین ارزیابی تنها در ٪۳۱/۷ از بیماران رمیسیون طولانی مدت مشاهده شد.

یکی از اقدامات درمانی در برخورد با بیماران مقاوم یا وابسته به استروئید و نیز بیماران مبتلا به عود مکرر، استفاده از سیکلوفسفامید می‌باشد. در مطالعه Arbtsgemeinschaft ٪۴۰ بیماران وابسته به استروئید پاسخ مثبت به سیکلوفسفامید داشتند (۲۳). در پژوهش Seigel، ٪۵۰ بیماران وابسته به استروئید و دارای هیستوپاتولوژی غیر از نوع MCNS پاسخ مساعدی به سیکلوفسفامید نشان ندادند (۲۴). در مطالعه Lieberman سیکلوفسفامید اثر مطلوبی در درمان بیماران مبتلا به FSGS داشت (بدلیل تاثیر مطلوب آن در کاهش پروتئینوری و افزایش آلبومین سرم) (۲۵). Tune B نیز به نتیجه مشابهی دست یافت (۲۶) ولی در بررسی Tobin

شیوع FSGS در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک از ٪۲۰ بین سالهای ۹۲-۱۹۹۰ به ٪۴۷ بین سالهای ۹۶-۱۹۹۲ افزایش یافت (۱۵). این نتایج بیانگر افزایش شیوع FSGS و MPGN در سالهای اخیر می‌باشد (۱۴، ۱۵). در مطالعه ما نیز همانند گزارش ISKDC، سندرم نفروتیک از نوع ضایعات ناچیز MCNS شایعترین و MN نادرترین علت سندرم نفروتیک می‌باشد و تنها در میزان شیوع آنها اختلاف وجود دارد که بنظر می‌رسد بدلیل اختلاف در اندیکاسیونهای متفاوت بیوپسی باشد. در گزارش ISKDC تمام کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک بیوپسی شده بودند در حالیکه در بررسی ما فقط در مواردی بیوپسی انجام گرفت که سیر بالینی و نحوه پاسخگویی به استروئید منطبق با معیارهای بیماران مبتلا به MCNS نبود. به عبارت دیگر در مطالعه ما موارد معمولی و تبیک بیماری که به استروئید پاسخ مثبت داده بودند، بیوپسی نشدند و تنها ملاک بیوپسی در این گروه از بیماران عدم پاسخ به درمان بود.

بنابراین تعداد زیادی از بیماران گروه MCNS برخلاف دیگر مطالعات انجام شده بیوپسی نشدند. یکی از ویژگیهای سندرم نفروتیک در کودکان پاسخ بسیار مناسب به استروئید می‌باشد. در گزارش ISKDC حدود ٪۷۸ از بیماران به استروئید پاسخ مثبت دادند که ٪۹۱/۸ آنها مبتلا به MCNS بودند (۵). Matto (۶) این میزان را ٪۹۰ و Gulrti (۱۶) آنرا ٪۸۳ گزارش نمود. در بیماران ما میزان پاسخدهی اولیه به استروئید ٪۷۹/۲ بود که مشابه گزارش ISKDC می‌باشد. بنظر می‌رسد علت این اختلاف با نتایج بدست آمده از سایر تحقیقات بدلیل انجام این مطالعه در یک مرکز نفروژری کودکان باشد. به لحاظ اینکه بیماران حساس به استروئید کمتر به اینگونه مراکز معرفی می‌شوند.

پاسخ به استروئید در پاتولوژیهای مختلف بیماری نیز متفاوت می‌باشد. در پژوهشهای مختلفی که در این زمینه انجام شده، آمارهای متفاوتی در ارتباط با نتایج پاسخدهی ارائه شده است (جدول ۵). تفاوت آشکار در مطالعه ما با سایر مطالعات، پاسخدهی کمتر بیماران مبتلا به MCNS و FSGS به درمان با استروئید می‌باشد، زیرا در بررسی ما صرفاً از موارد شدید MCNS بیوپسی بعمل آمد و همانگونه که قبلاً اشاره شد در



هیستوپاتولوژی MCNS به این دارو می‌باشد (۳۷)،  
۳۱،۳۲،۳۳،۳۴،۳۵،۳۶.

در این مطالعه از بین فاکتورهای موثر بر عود بیماری، تنها سن پایین در شروع بیماری (کمتر از ۵ سال) و آتوپي، با عودهای مکرر ارتباط معنی داری داشت. در مطالعه Mendoza (۲) جنس مذکر و دربررسیهای Meadow و Takeda (۳۸،۱۳) سن کم در شروع بیماری و سطح پایین پروتئین توتال سرم بعنوان ریسک فاکتورهای عود معرفی شدند. Constantinescu ۷۰ بیمار بین ۱۳-۱/۵ سال را طی یکسال بررسی نمود که ۲۳ کودک (۴۱/۱٪) عودهای غیر مکرر، ۹ کودک (۱۶/۱٪) عودهای مکرر داشتند. در مطالعه ایشان بیماران با عودهای غیر مکرر در طولانی مدت از پیش آگهی بهتری برخوردار بودند. معیادها بین میزان عود در اولین سال بیماری و متغیرهایی مثل سن، جنس، نژاد و هم‌آچوری رابطه معنی داری مشاهده نشد (۸). در تحقیقی که توسط Kabuki بر روی ۶۰ بیمار حساس به استروئید انجام گرفت، بین سن کمتر از ۴ سال در شروع بیماری و عودهای مکرر ارتباط معنی داری دیده شد (۳۹). در رابطه با پی‌آمد بیماری، در مطالعه ای که توسط White انجام شد، در ۵/۴٪ بیماران رمیسیون طولانی مدت، ۴۰/۷٪ عود و ۹/۵٪ پروتئینوری مداوم دیده شد (۱۰). در مطالعه دیگری در ۳۳٪ بیماران موارد متعدد عود گزارش گردید و کمتر از ۱۰٪ بیماران مقاوم به استروئید، دچار نارسایی پیشرفته کلیه شدند (۴۰). در سال ۲۰۰۱ Martinelli ۳۹ کودک مبتلا به FSGS اولیه را بررسی نمود که نتیجه آن به صورت رمیسیون در ۱۰/۳٪، عودهای مکرر در ۳/۳۳٪، سندرم نفروتیک مقاوم به درمان در ۴۳/۶٪ و پروتئینوری در ۱۲/۸٪ گزارش گردید. در مطالعه ایشان ۹۲٪ و ۷۶٪ بیماران به ترتیب طول عمر بیش از ۵ و ۱۵ سال داشتند (۴۱). در بیماران ما رمیسیون طولانی مدت در ۱۴/۵٪، عودبیماری در ۷/۹٪، ۵۹٪، تداوم پروتئینوری در ۸/۶٪ و سیر بیماری به طرف نارسایی پیشرفته کلیه در ۶/۶٪ دیده شد. طبق گزارش ISKDC میزان مرگ و میر در سندرم نفروتیک ۲/۵٪ می‌باشد (۱۳). در بررسی Ibadin میزان عود مکرر ۲۶/۷٪ و میزان عود غیر مکرر ۱۶/۷٪ و میزان مرگ و میر ۶/۷٪ بود (۷). در مطالعه Okoro میزان مرگ و میر ۵/۵٪ گزارش گردید (۹). در مطالعه

بیماران مقاوم به استروئید با پاتولوژی FSGS پاسخ مثبتی مشاهده نشد (۲۷). در مطالعه ما، ۵۰٪ بیماران با این دارو به رمیسیون رفتند که از این تعداد ۲۷/۶٪ طی ۲ سال پس از درمان دچار عود شدند و در ۲۲/۴٪ رمیسیون کامل حاصل شد. همچنین در بیماران وابسته به استروئید ۸۸/۵٪ و در بیماران مقاوم به استروئید ۲۸/۶٪ پاسخ مساعد مشاهده گردید. ۷۶٪ از بیماران MCNS و ۱۳٪ از بیماران FSGS پاسخ مثبت به سیکلوفسفامید نشان دادند. پاسخ به درمان بین بیماران وابسته به استروئید یا دارای پاتولوژی MCNS و کودکان مبتلا به نفروز مقاوم یا دارای پاتولوژی FSGS از نظر آماری معنی دار بود. نکته مشترک در مطالعات مذکور این است که پاسخ‌دهی به سیکلوفسفامید در بیماران وابسته به استروئید بهتر از بیماران مقاوم به استروئید و درگروه MCNS بهتر از گروه FSGS می‌باشد (۲۸،۲۴،۲۳).

در مطالعه Tune B سیکلوسپورین در ۳۵٪ از بیماران مبتلا به FSGS موجب رمیسیون کامل یا نسبی شد (۲۶). در بررسی Meyrier ۲۰٪ بیماران مبتلا به FSGS با این دارو رمیسیون کامل پیدا کردند (۲۹). در گزارش Cattran سیکلوسپورین در درمان FSGS مقاوم به استروئید موثر بود و موجب کاهش پروتئینوری گردید (۳۰). Sancewicz تجویز سیکلوسپورین را در به تاخیر انداختن بروز نارسایی پیشرفته کلیه در مبتلایان به FSGS مؤثر دانست (۳۱). در بررسی Somoyer میزان پاسخ به سیکلوسپورین در فرم وابسته به استروئید ۷۰-۱۰۰٪ و در فرم مقاوم به استروئید ۱۰-۱۰۰٪ گزارش شد و ۷۸ درصد بیماران رمیسیون کامل، ۱۸٪ پاسخ نسبی و ۴٪ عدم پاسخ‌دهی داشتند (۳۲). در مطالعه ما ۴۱/۳٪ بیماران با این دارو به رمیسیون رفتند. همچنین در ۹۴/۱٪ از بیماران وابسته به استروئید، ۲۰/۹٪ از بیماران مقاوم به استروئید، ۷۲٪ از بیماران دارای هیستوپاتولوژی MCNS و ۱۷٪ از کودکان دارای پاتولوژی FSGS پاسخ مثبت به سیکلوسپورین دیده شد و جواب به درمان مذکور بین بیماران وابسته به استروئید و یا با هیستوپاتولوژی MCNS و کودکان مقاوم به استروئید یا با هیستوپاتولوژی FSGS از نظر آماری معنی دار بود. در مورد سیکلوفسفامید نیز نتایج مطالعات انجام شده بیانگر پاسخ‌دهی بهتر بیماران وابسته به استروئید و یا دارای

پرفشاری خون و معیارهای پاراکلینیکی همانند پروتئین اوری مداوم و هیستوپاتولوژی FSGS، در طولانی مدت این بیماران را با پی آمد نامساعدی مواجه می سازد. بعلاوه این مطالعه نشان داد که بین سن کمتر از ۵ سال و آتویی و افزایش میزان عود رابطه معنی داری وجود دارد.

ما ۶ مورد (۱/۲٪) از کل بیماران که همه آنها مبتلا به نارسایی مزمن کلیه شده بودند، فوت شدند (۱ مورد به دلیل نارسایی قلبی تنفسی و ۵ مورد به علت سپتی سمی). نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید یا دارای هیستوپاتولوژی MCNS در طولانی مدت از پی آمد خوبی برخوردار می باشند. برعکس همراه شدن نفروز با برخی پارامترهای بالینی مثل

## منابع

1. Clark G, Barratt TM .Steroid responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE (eds) of Pediatric Nephrology. 4nd edn. Williams and Wilkins,Baltimor, 1999; pp 731-747.
2. Mendoza SA, Tune BM. Management of the difficult nephrotic patient. The Pediatric Clinics of North America 1995 ;42:1459-1468.
3. Nash MA, Edelmann CM Jr, Bernstein J, Barnett HL. The nephrotic syndrome. In: Edelmann (ed) of Pediatric kidney diseases. 2nd edn. Little Brown , Boston 1992;pp: 1247-1266.
4. Tarshish P, Tobin JR. Prognostic significance of the early course of nephrotic syndrome. J-Am-Soc-Nephrol 1997; 8:769-776.
5. International Study of Kidney Disease in Children . The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisolone. J Pediatr, 1981; 98: 561-564.
6. Matto TK, Mahmood MA. Nephrotic syndrome in Saudi children: Clinicopathological study of 150 cases.Pediatr Nephrol 1990; 4: 517-519.
7. Okoro BA,Okafor H,Nnoli L.Childhood nephrotic syndrome in Enugu. Nigeria.West Afr J Med 2000 Apr-Jun; 19: 137-141.
8. Constantinescu AR,Shah H,Foote E,Weiss L. Predicting first-year relapses in children with nephrotic syndrome. Pediatrics 2000 Mar; 105: 492-495.
9. Ibadin MO,Abiodun P. Epidemiology and clinicopathologic characteristic of childhood nephrotic syndrome in Benin-city,Nigeria.J Pak Med Assoc 1998 Aug; 48: 235-238.
10. White RHR,Glasgow EF,Millis RJ. Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood.Lancet 1970; 1: 1353-1359.
11. Habib R,Leinknecht C. The primary nephrotic syndrome of childhood classification and clinico-pathologic study of 406 cases.Pathology of Annual 1971; 6: 417-421.
12. Bebas N,Topaloglu R,Saatci O.Long-term follow-up in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin Pediatr (phila) 1992 May; 31: 283-288.
13. Meadow SR,Sarsfield J,scott DG, Rajan M.. Steroid responsive nephrotic syndrome and allergy: Immunological studies. Arch Dis Child 1981; 56:217-254 \*14. Kari J. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in western Saudi Arabia. Saudi Med J 2002 Mar; 23: 317-321.
15. Gulati S, Sharma AP, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis 1999; 34: 646-650.
16. Gulrti S, kher V , Sharma RG, Gupta A. Steroid response pattern in Indian children with nephrotic syndrome Acta Pediatric 1994; 83: 530-533.
17. Churg J, Habib R, White RHR. Pathology of the nephrotic syndrome.A report for the international Study of Kidney Diseases in children. Lancet 1970;1:1299-1302.
18. Bodaghi E,Vazirian Sh , Madani A , Shamsa AMZ ,Malek Afzali H , Elmi F.Primary nephrotic syndrome in Iran. Clinicopathological study of 310 cases. Int J Pediatr Nephrol 1986; 7: 127-130.
19. Muller TJ, Levamisole treatment in steroid sensitive and steroid resistance nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1998; 12: 215-218.
20. Bagga A, Sharma A. Levamisole therapy in corticosteroid dependent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 1997; 11: 415-417.
21. Ksiazek J, Krynski J. Evaluation of the efficacy of levamisole in corticosteroid dependent nephrotic syndrome in children. Pediatr Pol 1995; 70: 1037-1042.
22. Kemper MJ, Amon O,Timmermann K, Atrogge H, Muller DE. The treatment with levamisole of frequently relapsing steroid sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children. Dtsch-Med-Wochenschr 1998 27; 123: 239-243.

23. Arbeitsgemeinschaft für padiatrische Nephrologie. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med* 1982; 306: 451-454.
24. Siegel NJ, Gaudio K, Krassner L. Steroid dependence nephrotic syndrome in children: histopathological and relapse after cyclophosphamide treatment. *J Kidney* 1981; 19: 454-460.
25. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind, placebo-controlled trial of cyclosporin in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 56-63.
26. Tune BM, Lieberman E, Mendoza S. Steroid-resistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: A treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 772-778.
27. Tobin TJ. Cyclophosphamide dose not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 590-593.
28. Kano K, Kyo K. Comparison between pre- and post treatment clinical and renal biopsy in children receiving low dose cyclosporine A for 2 years for steroid dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1999; 52: 19-24.
29. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin-A. *J-Nephrol* 1997; 10: 14-24.
30. Cattran DC, Appel GB, Hebert L. A randomized trial of cyclosporin in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 2220-2226.
31. Sancewicz PK, Slowiaczek E, Kwinta RJ. Long-term cyclosporin A therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Prezgl Lek* 1996; 53: 365-368.
32. Smoyer WE, Gregory MJ, Bajwa RS, Johnson KJ, Bunchman TE. Quantitative morphometry of renal biopsies prior to cyclosporin in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 737-743.
3. Dudzik B, Kaczmarczyk K, Radziszewski A, Sulowicz W. Use of cyclosporin A and new immunosuppressive drugs in the therapy of glomerulonephritis. *Przegl Lek* 2001; 58: 798-804.
34. Aksu N, Turker M, Erdogan H. Cyclosporin A plus prednisone treatment of steroid-sensitive frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Turk J Pediatr* 1999; 41: 225-230.
35. Inoue Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-years cyclosporin treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38.
36. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1999; 70[Suppl]:S 47-55.
37. Singh A, Tejani C, Tejani A. One center experience with cyclosporin in refractory syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 26-32.
38. Takeda A, Matsutani H, Niimura F, Ohgushi H. Risk factors for relapse in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 740-741.
39. Kabuki N, Naoyuki, Okugawa T, Hayakawah, Tomizava S, Kasahara T, Uchiyamam. Influence of age at onset on the outcome of steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 467-470.
40. Trompeter P, Lloyd B. Long-term outcome of children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985; 1: 368-370.
41. Martinelli R, Okumura A, Pereira L. Primary focal segmental glomerulosclerosis in children: Prognostic factor. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 658-661.