

## اثر سیکلوسپورین A در درمان طولانی مدت کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم و وابسته به استروئید

دکتر عباس مدنی\* (استادیار)، دکتر نعمت‌الله عطائی\* (استادیار)، دکتر سید طاهر اصفهانی\* (استادیار)، دکتر فخرالسادات مرتضوی\*\* (استادیار)، دکتر پروین محسنی\* (استادیار)

\* گروه کودکان، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، \*\* گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

**مقدمه:** سیکلوسپورین A (CSA) از داروهایی است که امروزه از آن به طور رایج در درمان کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک وابسته به استروئید و یا مقاوم استفاده می‌شود. بر اساس گزارشات ارائه شده تأثیر این دارو در القاء رمیسیون در بیماران مبتلا به نفروز وابسته به استروئید ۱۰۰٪ - ۷۰٪ و در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم ۱۰۰٪ - ۰٪ می‌باشد. این مطالعه بمنظور ارزیابی اثر درمان طولانی مدت (CSA) در کودکان مبتلا به نفروز مقاوم و وابسته به استروئید انجام گرفت

**مواد و روشها:** در این بررسی اثر طولانی مدت سیکلوسپورین A (CSA) در ۹۱ کودک ایرانی در محدوده سنی ۳ ماه تا ۱۱ سال (۵۴ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم و ۳۷ کودک مبتلا به نفروز وابسته به استروئید) از سال ۱۳۶۳ لغایت ۱۳۷۸ مورد ارزیابی قرار گرفت. در ۸۰ مورد از ۹۱ کودک مورد مطالعه قبل از شروع CSA بیوپسی کلیه بعمل آمد و در ۱۱ بیمار دیگر بدلیل عدم رضایت والدین انجام بیوپسی میسر نشد. عدم مشاهده رمیسیون پس از گذشت ۳ تا ۶ ماه از دریافت (CSA)، ملاک قطع درمان در بیماران بود.

**یافته‌ها:** همه بیماران تحت درمان با (CSA) روزانه و پردنیزولون با دوز پایین و بصورت یک روز در میان قرار گرفتند. مصرف (CSA) در ۲۵ مورد (۴۶٪) از ۵۴ بیمار مبتلا به RNS و ۲۷ مورد (۷۳٪) از ۳۷ کودک مبتلا SDNS منجر به رمیسیون بیماری گردید ( $P < 0/02$ ). پاسخ به درمان در ۲۳ مورد (۷۲٪) از ۳۲ بیمار مبتلا به Minimal Change Disease (MCD) مثبت بود در حالیکه جواب به (CSA) تنها در ۴ مورد (۲۲٪) از ۱۸ بیمار مبتلا به FSGS مشاهده شد ( $P < 0/005$ ). ۲۴ مورد (۴۸٪) از ۵۰ بیمار پاسخ دهنده به (CSA) طی ۱-۱۲ ماه پس از قطع دارو دچار عود شدند. فاصله زمانی بین شروع سندرم نفروتیک و تجویز (CSA) و نیز جنسیت بیماران تأثیری در نتیجه درمان نداشت. عوارض ناشی از مصرف (CSA) در ۲۵ مورد (۲۷٪) از بیماران مشاهده شد. در هیچ یک از کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم و یا سندرم نفروتیک وابسته به استروئید، سطح ترانس آمینازهای سرم افزایش پیدا نکرد. در ۸ مورد (۸/۷٪) هیرسوتیسم، در ۷ مورد (۷/۶٪) هیپرتانسیون، در ۷ مورد (۷/۶٪) هیپرپلازی لته، در ۲ مورد (۲/۲٪) توکسیسیته نورولوژیک و در ۱ مورد (۱٪) افزایش کراتینین سرم مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:** سیکلوسپورین A می‌تواند در القاء رمیسیون کامل در بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم و وابسته به استروئید مؤثر باشد. این تأثیر در بیماران مبتلا به نفروز وابسته به پردنیزولون به طور بارزی (معنی‌دار) بیشتر از کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع مقاوم می‌باشد. با توجه به یافته‌های فوق به نظر می‌رسد استفاده از (CSA) برای القاء رمیسیون در بیماران مبتلا به نفروز مقاوم و یا وابسته به استروئید کمک‌کننده باشد.

عمده‌ای از آنها ادامه دارد. در این مطالعه از تعاریف ذیل استفاده شد:

## مقدمه

(۱) سندرم نفروتیک- بصورت پروتئین اوری (بیش از ۴۰ میلی‌گرم در ساعت به ازای هر متر مربع سطح بدن)، ادم، هیپوآلبومینمیا (کاهش آلبومین سرم به مقدار کمتر از ۲۵ گرم در لیتر).

(۲) سندرم نفروتیک وابسته به استروئید- بصورت مثبت بودن سابقه حداقل دو عود در تاریخچه بیمار متعاقب کاهش دوز پردنیزولون یا بلافاصله پس از یک روز در میان شدن دوز استروئید و یا پیدایش عود طی یک ماه از قطع پردنیزولون.

(۳) سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید- به ترتیب بصورت 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 یکدوره سیکلوفسفاماید با دوز  $2-2.5\text{mg/kg/24hr}$  برای ۱۲-۸ هفته.

(۴) عود- بصورت ظاهر شدن مجدد پروتئینوری به مقدار مساوی یا بیش از ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و کاهش غلظت آلبومین سرم به سطحی کمتر از  $3.0\text{g/lit}$  و یا افزایش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار به رقمی بالاتر از ۲.

(۵) بهبودی کامل- بصورت کاهش دفع پروتئین ادرار به مقدار کمتر از ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت با غلظت سرمی آلبومین بالاتر از ۳۰ گرم در لیتر.

(۶) بهبودی یا رمیسیون نسبی- بصورت برطرف شدن ادم و دفع پروتئین از ادرار در حد ۱۰ تا ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲۴ ساعت و رسیدن غلظت آلبومین سرم به سطحی بالاتر از  $2.5\text{g/lit}$  (۳ و ۲).

در این رابطه، طبق سیاست درمانی بخش برای بیماران مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید یا بیماران وابسته به استروئید با دوز بالا و مبتلا به عوارض دارو، سیکلوسپورین A با دوز  $3/7\text{ mg/kg/24hr}$  با میانگین  $4/2\text{ mg/kg/24hr}$  همراه با پردنیزولون با دوز  $0.5-0.3\text{mg/kg/48hr}$  شروع و به مدت ۳-۶ ماه ادامه مییافت. در صورت منفی بودن پاسخ به درمان، (CsA) قطع و با پیدایش رمیسیون، تجویز آن به مدت ۲-۱ سال ادامه پیدا می‌کرد. قبل از شروع (CsA) برای مشخص شدن هیستوپاتولوژی اولیه از بیماران بیوپسی کلیه بعمل

سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید و یا وابسته به استروئید، یکی از معضلات درمانی در طب کودکان می‌باشد. حدود ۵۰ درصد از بیماران مقاوم، در نهایت بدلیل نارسایی پیشرفته کلیه نیاز به دیالیز و پیوند کلیه پیدا می‌کنند (۱). همچنین بیماران وابسته به استروئید نیز از عوارض ناشی از مصرف طولانی مدت استروئید مصون نمی‌باشند. از این رو نظر محققین بر محور دارو یا داروهایی است، که بتواند با حداقل عوارض بیشترین تأثیر را در برقراری بهبودی و پیشگیری از عود بیماری داشته باشد. استفاده از (CsA) چشم‌انداز نوینی را پیش روی این بیماران قرار داده‌است. به ویژه آنکه برخلاف سایر داروهای مهارکننده سیستم ایمنی، این دارو اثرات مهای بر مغز استخوان نداشته و خطر پروز عفونتهای فرصت‌طلب با آن، بسیار کمتر از سایر داروها می‌باشد. از طرفی سمیت کلیوی، قیمت دارو، دوره درمانی طولانی، عود بیماری پس از قطع دارو، استفاده از (CsA) را تا حدی محدود کرده‌است. علیرغم مقالات متعددی که در سالهای اخیر در مورد استفاده از (CsA) در سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، منتشر شده، هنوز دستورالعمل واحدی در مورد شیوه کاربرد این دارو وجود ندارد. با توجه به مسائل فوق بر آن شدیم چگونگی تأثیر (CsA) در درمان کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید را مورد مطالعه قرار دهیم. هدف از این مطالعه تعیین میزان پاسخدهی به (CsA)، بررسی عوارض دارویی و میزان عود پس از قطع دارو و نیز تعیین عوامل مؤثر بر نتیجه درمان بود. با این امید که نتایج بدست آمده بتواند ما را در تصمیم‌گیری برای درمان بیماران مشابه در آینده یاری نماید.

جامعه مورد بررسی ۹۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک از نوع مقاوم یا وابسته به استروئید بود که از اول شهریور سال ۱۳۶۳ لغایت شهریور ۱۳۷۸ به مرکز طبی کودکان مراجعه و بر اساس سیاست درمانی بخش نفرولوژی ضمن درمان با (CsA)، از طریق درمانگاه نفرولوژی و یا کلینیک خصوصی تحت نظر بوده و در حال حاضر نیز پیگیری بخش

۶- از ۹۱ بیمار فوق ۵۴ مورد (۵۹ درصد) مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید و ۲۷ مورد (۴۰ درصد) وابسته به استروئید بودند.

میزان پاسخ هر گروه به درمان در جدول شماره ۲ نشان داده شده است که بیانگر معنی دار بودن اختلاف موجود بین میزان پاسخ مثبت به (CSA) بین دو گروه مذکور می باشد ( $P < 0.02$ ).

۷- مدت مصرف دارو در بیمارانی که به (CSA) پاسخ مثبت دادند در گروه مقاوم به استروئید ۳۶-۶ ماه (متوسط ۱۴/۵ ماه) و در گروه وابسته به استروئید ۴۲-۵ ماه (متوسط ۱۹/۸ ماه) بود.

۸- از ۵۰ بیماری که به (CSA) پاسخ دادند، ۲۴ مورد (۴۸ درصد)، شامل ۱۲ مورد از گروه مقاوم و ۱۲ مورد از گروه وابسته به استروئید، در عرض ۱۲-۱ ماه (متوسط ۷ ماه) پس از قطع دارو دچار عود شدند.

۹- در ۸۰ مورد از ۹۱ بیمار قبل از شروع (CSA) بیوپسی کلیه بعمل آمد. در ۱۱ مورد بقیه که همگی از گروه وابسته به استروئید بودند، بدلیل عدم رضایت والدین بیوپسی کلیه انجام نشد. توزیع فراوانی انواع پاتولوژیهای مختلف و میزان پاسخ آنها به (CSA) در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. اختلاف موجود در میزان پاسخ به (CSA) بین دو گروه MCNS و FSGS معنی دار بود ( $P < 0.005$ ). در حالیکه بین دو گروه MCNS و DMP این اختلاف معنی دار نبود.

۱۰- در آخرین پیگیری وضعیت بالینی و آزمایشگاهی ۹۱ بیمار مورد مطالعه بشرح ذیل بود:

رمیسیون کامل ۲۶ مورد (۲۸/۵۷ درصد)، بهبودی نسبی ۲ مورد (۲/۲ درصد)، عدم پاسخ به (CSA) ۵ مورد (۵/۴ درصد) و پیدایش نارسائی پیشرفته کلیه ۱۲ مورد (۱۳ درصد) که از این تعداد ۶ مورد پیوند کلیه و ۵ مورد با استفاده از امکانات بخش همودیالیز تحت Renal Replacement Therapy (RRT) قرار دارند و یک مورد بدلیل عوارض ناشی از نارسائی پیشرفته کلیه فوت نمود. کاهش کلیرانس کراتینین به میزان کمتر از  $70 \text{ ml/min}$  در یک مورد (۱/۱ درصد)، پروتئین اوری در حد نفروتیک همراه با فانکشن طبیعی کلیه ۱۰ مورد (۱۱ درصد)، عدم مراجعه بعدی ۱۱ مورد (۱۲ درصد) و عود نفروز متعاقب قطع (CSA) ۲۴ مورد (۲۶ درصد).

می آمد. بیماران در ماه اول شروع دارو هر هفته و پس از آن هر ۲ هفته تا ۶ ماه و سپس هر ماه به کلینیک مراجعه می نمودند و در هر مراجعه ضمن انجام معاینات عمومی، آزمایشات مربوط به عوارض کبدی و کلیوی دارو شامل بیلی روبین، آنزیمهای کبدی و نیز سطح کراتینین سرم و نیز سطح پروتئین ادرار ۲۴ ساعته درخواست می شد. با مراجعه به مرکز اسناد و مدارک پزشکی مرکز طبی کودکان و نیز کلینیک خصوصی، پرونده بیماران فوق استخراج و در مورد هر بیمار اطلاعات لازم شامل جنس، سن، نحوه پاسخ به استروئید و سیکلوفسفاماید، دوز و مدت مصرف (CSA)، نوع پاتولوژی اولیه، موارد بروز عود پس از قطع (CSA) و بالاخره نوع عوارض دارویی، جمع آوری و در پرسشنامه های مربوطه قید می شد. برای تحلیل آماری و بررسی معنی دار بودن اختلافات بدست آمده از روشهای آماری کای دو استفاده شد و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

از ۹۶ بیمار مبتلا به نفروز ایدیوپاتیک که در طول بیماری خود (CSA) دریافت کرده بودند، ۵ مورد به علت مصرف نامرتب دارو و عدم مراجعات کافی از مطالعه خارج و ۹۱ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

۲- سن شروع نفروز در محدوده سنی بین ۳ ماه تا ۱۱ سال قرارداداشت و میانگین سن شروع سندرم نفروتیک ۶/۸۲ سال بود.

۳- مقدار مصرف (CSA) روزانه  $3-7 \text{ mg/kg}$  و بطور متوسط  $4/6 \text{ mg/kg}$  در روز بود.

۴- توزیع فراوانی جنسی بیماران و میزان پاسخ آنها به درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است، که بیانگر معنی دار نبودن میزان پاسخ مثبت به (CSA) بین بیماران مذکر و مؤنث می باشد.

۵- از ۹۱ بیمار فوق ۵۰ مورد (۵۵ درصد) با دریافت (CSA) به رمیسیون رفتند. پاسخ نسبی به (CSA) در ۲ مورد (۲/۲ درصد) از بیماران مشاهده شد و در ۳۹ مورد (۴۳ درصد) پاسخ به (CSA) منفی بود.

رابطه با قطع یا ادامه درمان با داروی مذکور تصمیمات لازم اتخاذ گردد.

۱۱- با توجه به عدم مراجعه ۱۵ بیمار (۱۶/۵ درصد) از کل بیماران مورد مطالعه فقط ۷۶ بیمار (۸۳/۵ درصد) در زمان تدوین این مقاله تحت پیگیری قرار داشتند.

۱۲- طول مدت پیگیری حداقل ۳/۵ ماه و حداکثر ۱۲ سال با میانگین ۳/۶ سال بود.

۱۳- در این مطالعه جمعا ۲۵ مورد (۲۷/۴ درصد) از کل بیماران دچار عوارض ناشی از مصرف (CsA) شدند که نوع عارضه و میزان فراوانی آنها به ترتیب در جدول شماره ۴ نشان داده شده است.

در گروهی که با قطع (CsA) دچار عود شدند امکان پیگیری در ۴ بیمار بدلیل خودداری از مراجعات بعدی میسر نشد و ۲۰ بیمار باقیمانده بدلیل دریافت (CsA) با دوز پائین (۲/۵mg/kg/24hr) و به مدت ۱۲ ماه یا بیشتر از نظر احتمال پیدایش فیروز فیروز توبولواترسیس کاندید بیوپسی کلیه شدند که از این تعداد بدلیل عدم تمایل اکثریت والدین به انجام بیوپسی دوم، فقط در ۵ مورد بیوپسی مجدد میسر شد که میانگین پیدایش فیروز در انترسیس به ازای هر نمونه بیوپسی ۷/۳ درصد بود. بهمین دلیل (CsA) در هر ۵ مورد قطع شد. همچنین در مورد ۱۵ بیمار باقیمانده تلاش می شود با کسب موافقت والدین آنها نسبت به انجام بیوپسی دوم اقدام و در

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی جنسی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک درمان شده با (CsA) در مرکز طی کودکان طی سالهای ۷۸-۱۳۶۳ و نحوه پاسخ آنها به درمان

جنس بیماران	فراوانی	پاسخ مثبت یا نسبی به (CsA)	پاسخ منفی به (CsA)
مذکر	۶۲ (۶۸٪)	۳۸ (۶۱٪)	۲۴ (۳۹٪)
مؤنث	۲۹ (۳۲٪)	۱۴ (۴۸٪)	۱۵ (۵۲٪)
کل بیماران	۹۱ (۱۰۰٪)	۵۲ (۵۷٪)	۳۹ (۴۳٪)

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک درمان شده با (CsA) در مرکز طی کودکان طی سالهای ۷۸-۱۳۶۳ از نظر مقاومت یا وابستگی به استروئید و پاسخ آنها به درمان

تعداد بیماران	فراوانی	پاسخ مثبت به (CsA)	پاسخ نسبی	پاسخ منفی به (CsA)
مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید	۵۴	۲۳ (۴۲/۵٪)	۲ (۳/۷٪)	۲۹ (۵۳/۷٪)
وابسته به استروئید	۳۷	۲۷ (۷۳٪)	-	۱۰ (۲۷٪)
کل بیماران	۹۱	۵۰ (۵۵٪)	۲ (۲/۲٪)	۳۹ (۴۲٪)

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی انواع هیستوپاتولوژی و میزان پاسخ هر يك به (CSA) در ۸۰ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک در مرکز طی

کودکان طی سالهای ۷۸-۱۳۶۳

نوع هیستوپاتولوژی	فراوانی در گروه وابسته به استروئید	فراوانی در گروه مقاوم به استروئید	مجموع فراوانی در دو گروه	پاسخ مثبت به (CSA)	پاسخ منفی به (CSA)	پاسخ نسبی به (CSA)
M.C.N.S	۲۳	۹	۳۲	۲۳(۷۲٪)	۹(۲۸٪)	
F.S.G.S	۱	۱۷	۱۸	۴(۲۲٪)	۱۳(۷۲٪)	۱(۵٪)
D.M.P	۲	۱۰	۱۲	۷(۵۸٪)	۴(۳۳٪)	۱(۸٪)
Focal Global Fibrosis	۰	۸	۸	۵(۶۲٪)	۳(۳۸٪)	
Focal Proliferative G.N	۰	۷	۷	۴(۵۷٪)	۳(۴۳٪)	
FSGS+DMP	۰	۳	۳	۰	۳(۱۰۰٪)	

جدول شماره ۴- توزیع فراوانی عوارض ناشی از مصرف (CSA) در ۹۱ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم در مرکز طی سالهای ۷۸-

۱۳۶۳

نوع عارضه	فراوانی	درصد
هیرسوتسم	۸	۸٫۸۷٪
پرفشاری خون	۷	۷٫۷۶٪
هیپرپلازی لته	۷	۷٫۷۶٪
عوارض عصبی	۲	۲٫۲۲٪
افزایش کراتینین سرم	۱	۱٫۱۱٪
عوارض کبدی	۰	۰٪
مجموع عوارض	۲۵	۲۷٫۴٪

پردنیزولون، کرومogliکات سدیم و حتی غذاهای هیپوآلرژیک اشاره نمود.

هر یک از این داروها دارای عوارضی است که می‌بایستی با فواید دارو سنجیده شود. در سالهای اخیر از میان داروهای فوق از (CSA) بیش از دیگر داروها در درمان انواع مختلف سندرم نفروتیک استفاده شده است (۴). سابقه مصرف این دارو در سندرم نفروتیک کودکان در ایران طولانی (بیش از ۱۷ سال) می‌باشد. در این مطالعه میزان اثر دارو، عوامل مؤثر بر نتیجه درمان، پی‌آمد بیماری و نتایج حاصله از کاربرد (CSA) در درمان ۹۱ کودک مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید مورد بررسی قرار گرفته است.

در این تحقیق از ۵۴ بیمار مقاوم ۲۳ مورد (۴۲/۵ درصد) با دریافت CsA به رمیسیون رفتند. در تحقیقات Gregory و

## بحث

گرچه درمان سندرم نفروتیک در کودکان گاهی بسیار آسان به نظر می‌رسد ولی موارد مقاوم به استروئید و سیکلوفسفاماید، یکی از معضلات درمانی طب اطفال در این گروه از کودکان می‌باشد. درصد زیادی از بیماران مقاوم به درمانهای فوق در نهایت بدلیل نارسائی پیشرفته کلیه نیاز به دیالیز و پیوند کلیه پیدا می‌کنند و بیماران وابسته به استروئید نیز دچار عوارض ناشی از مصرف طولانی مدت استروئید می‌گردند. علاوه بر استروئید و سیکلوفسفاماید درمانهای متعددی در این بیماران به کار رفته که از میان آنها میتوان به مواردی مثل کلرامبوسیل، آزاتیوپرین، وین کریستین، داپسون، (CSA)، پالس متیل

در گروه مبتلا به نفروز از نوع DMP رمیسیون کامل در ۵۸ درصد بیماران و رمیسیون نسبی در ۸ درصد موارد مشاهده شد که این اختلاف از نظر آماری با گروه مبتلا به سندرم نفروتیک از نوع MCNS معنی‌دار نبود همچنین پاسخ به (CsA) در ۵ مورد (۶۲ درصد) از ۸ بیمار مبتلا به نفروز از نوع مثبت بود. بنابراین به نظر می‌رسد از میان انواع پاتولوژیهای مختلف در این مطالعه، FSGS بدترین پیش‌آگهی را در پاسخ به (CsA) داشته باشد. معیضا همچنانکه Smoyer و همکاران در نتیجه‌گیری از مطالعه خود بیان داشته‌اند، وجود FSGS لزوماً به مفهوم مقاومت به (CsA) نمی‌باشد و بهتر است این بیماران نیز شانس خود را از نظر پاسخ‌دهی به این دارو امتحان کنند (۸).

فاصله زمانی بین شروع بیماری تا زمان دریافت (CsA) تأثیری در نتیجه درمان نداشت بعبارت دیگر اختلاف معنی‌داری در میانگین فاصله زمانی مذکور بین دو گروه حساس و مقاوم به (CsA) مشاهده نگردید.

از مسائل دیگری که در مورد استفاده از (CsA) وجود دارد، موضوع عود سندرم نفروتیک پس از قطع دارو می‌باشد. در بیماران ما ۴۸ درصد از بیماران که به (CsA) جواب داده بودند در عرض ۱۲-۱ ماه (بطور متوسط ۷ ماه) پس از قطع دارو دچار عود شدند. در مطالعه Gregory, Hino و همکاران آنها به ترتیب ۴۵ درصد و ۵۴ درصد بیماران پس از قطع (CsA) با عود بیماری مواجه گردیدند (۵،۹). بنابراین تعداد قابل توجهی از بیماران برای باقیماندن در رمیسیون نیاز به مصرف طولانی‌تر دارو دارند. با توجه به نفروتوکسیک بودن (CsA) و همچنین اطلاعات بدست آمده از درمان بیماران مبتلا به بیماری‌های اتوایمون و بیماران دریافت‌کننده (CsA) متعاقب پیوند اعضا (بجز کلیه) همگی بیانگر پیدایش فیروز در انترسیس کلیه پس از طولانی شدن زمان درمان (بیش از ۲ سال) و با دوز  $> 5\text{mg/kg/day}$  می‌باشد، شاید تجویز (CsA) با دوز پایین  $< 2/5\text{mg/kg/day}$  و انجام بیوپسی کلیه بطور سریال هر ۱۲ تا ۲۴ ماه (۱۰) به منظور آگاهی از وضعیت توبولو انترسیس و قطع (CsA) در صورت پیدایش فیروز، راه حل مناسبی در رابطه با تجویز طولانی مدت دارو در این گروه از بیماران باشد. البته باید به این نکته توجه داشت که ضایعات عروقی در نفروپاتی ناشی از مصرف طولانی مدت (CsA) لزوماً

همکاران، Niaudet و همکاران به ترتیب در ۸۷ درصد و ۴۲ درصد از بیماران مقاوم به استروئید بهبودی کامل حاصل شد (۵،۶).

این تفاوت در نتایج درمانی ممکن است ناشی از اختلاف در ویژگیهای بیماران مورد مطالعه و بخصوص ویژگیهای هیستولوژیک آنها باشد. با این وجود پاسخ در صد قابل توجهی از بیماران به (CsA) نشان می‌دهد که استفاده از این دارو به عنوان انتخاب سوم، می‌تواند شانس بهبودی در این بیماران را افزایش دهد.

در برخی مطالعات پیدایش رمیسیون در بیماران وابسته به استروئید متعاقب دریافت (CsA) ۷۰ الی ۱۰۰ درصد گزارش شده است که در مطالعه ما ۳۷ بیمار در گروه وابسته به استروئید قرار داشتند از این تعداد ۲۷ بیمار (۷۳ درصد) به درمان با (CsA) پاسخ مثبت دادند (رمیسیون کامل). این یافته‌ها بیانگر بالا بودن میزان پیدایش بهبودی در گروه وابسته به استروئید نسبت به گروه مقاوم می‌باشد. به نظر می‌رسد متفاوت بودن هیستوپاتولوژی در گروه مقاوم نسبت به گروه وابسته به استروئید توجیه‌گر این اختلاف در پاسخ به (CsA) باشد.

در دیگر مطالعات انجام شده در سایر مناطق جهان نیز پاتولوژی بیماران وابسته به استروئید در بیشتر موارد به نفع آسیبهای ناچیز Minimal Change Lesion (MCL) بوده و در گروه مقاوم به استروئید FSGS شایعترین پاتولوژی گزارش شده می‌باشد.

در این تحقیق از ۵۴ بیمار مقاوم به استروئید در ۱۷ مورد ضایعات هیستوپاتولوژیک به نفع FSGS و در ۳۷ مورد وابسته به استروئید فقط یک بیمار مبتلا به FSGS بود. نتایج بدست آمده از مطالعات مختلف نیز بیانگر متفاوت بودن پاسخ بیماران به (CsA) در دو گروه FSGS و MCNS می‌باشد. در مطالعه آقای Meyrier به ترتیب ۲۰ درصد و ۲۵ درصد از بیماران مبتلا به FSGS با دریافت (CsA) به رمیسیون کامل و نسبی رفتند (۷). در بررسی ما از ۱۸ بیمار مبتلا به FSGS رمیسیون کامل و نسبی به ترتیب در ۲۲ درصد و ۵ درصد بیماران و در گروه مبتلا به MCNS پاسخ به (CsA) در ۷۲ درصد بیماران مشاهده شد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/005$ ).

شدن حداقل ۴ ماه از شروع (CsA) مجبور به قطع دارو شدیم (۶).

در این بررسی در ۸ مورد (۶۶/۶ درصد) از ۱۲ کودک مبتلا به ESRD یافته‌های هیستوپاتولوژیک در بیوپسی کلیه به نفع FSGS بود.

اینکه (CsA) چه اندازه می‌تواند در بیماران مبتلا به نفروز مقاوم با هیستوپاتولوژی FSGS از پیشرفت بیماری به طرف ESRD جلوگیری کند سؤالی است که پاسخ به آن نیازمند انجام تحقیقات وسیع‌تر همراه با گروه کنترل می‌باشد. همچنین با توجه به توکسیسیته دارو، در رابطه با استفاده طولانی مدت از (CsA) می‌بایستی با احتیاط بیشتری عمل نمود. مگر اینکه والدین و بیمار آمادگی کامل خود را برای پیگیری بیمار از نزدیک اعلام نمایند. همچنانکه قبلاً اشاره شد ما در این مطالعه بدلیل وابسته شدن ۱۵ بیمار به (CsA) با اینکه از نظر قطع دارو با مشکل مواجه بودیم لیکن عدم همکاری والدین برای انجام بیوپسی سریال باعث مضاعف شدن مشکلات مربوط به درمان این بیماران شده است.

اگرچه این مطالعه فاقد گروه کنترل بود لیکن نتایج آن بیانگر تأثیر خوب (CsA) در تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم، بویژه در گروه وابسته به استروئید می‌باشد و لذا پیشنهاد می‌شود حداقل یک دوره (CsA) در برنامه درمانی اینگونه کودکان با هدف القاء رمیسیون در درصد قابل توجهی از این بیماران گنجانده شود.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری سرکار خانم حدادی که در تهیه نمونه‌های بفتی بیماران زحمات فراوانی را متحمل شدند، صمیمانه قدردانی می‌نماید.

وابسته به دوز نبوده و در برخی بیماران ممکن است حتی در دوزهای کمتر از ۲mg/kg/day هم دیده‌شود.

فیروز بین بافتی که متعاقب تغییرات دژنراتیو در دیواره شریانچه‌های آوران تافت گلوامرولی ناشی از مصرف (CsA) به وجود می‌آید ممکن است حتی با قطع دارو تداوم یافته و منجر به نارسائی مزمن کلیه شود. از طرف دیگر طبیعی بودن تست‌های فونکسیون کلیه مثل کراتینین و فیلتراسیون گلوامرولی رد کننده پیدایش فیروز توپولواترسیس نمی‌باشد (۱۱).

در مطالعه ما از ۲۴ بیماری که متعاقب قطع (CsA) دچار عود شدند صرفنظر از ۴ بیماری که به دلیل عدم مراجعه بعدی پیگیری آنها میسر نشد، ۲۰ بیمار ضمن قرار گرفتن روی (CsA) با دوز پائین (۲/۵mg/kg/24hr) بدلیل طولانی شدن مدت درمان (بیشتر از ۱۲ ماه) از نظر احتمال پیدایش فیروز توپولواترسیس کاندید بیوپسی کلیه شدند که از این تعداد بدلیل مخالفت والدین، بیوپسی مجدد فقط در ۵ مورد انجام شد که آنالیز مورفومتریک کل انترسیس در هر نمونه بیوپسی بطور میانگین نشان دهنده ۷/۳ درصد فیروز در انترسیس به ازای هر بیوپسی بود و لذا در هر ۵ مورد از این بیماران (CsA) قطع شد. همچنین برای آگاهی از وضعیت انترسیس در ۱۵ بیمار باقیمانده تلاش می‌شود با کسب رضایت والدین و انجام بیوپسی مجدد از کلیه در رابطه با ادامه دریافت (CsA) و یا قطع آن تصمیمات لازم اتخاذ گردد. شیوع این عارضه در مطالعات مختلف بین ۱۷ تا ۱۵ درصد گزارش شده است (۹،۱۲).

در ۵ مورد از بیماران بدلیل تداوم پروتئین اوری در حد نفروتیک و عدم افزایش غلظت آلبومین سرم پس از سپری

## منابع

1. Niaudet P, Fuchshuber A, et al. Cyclosporine A in the therapy of steroid resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney. Int. Suppl.* 58: 85-90, Mar, 1997.
2. Adhikari M, Bhimma R, Coovadia HM. Intensive pulse therapies for focal glomerulosclerosis in South African Children *Pediatr Nephrol.* 11: 423-428, 1997.
3. Waldo FB, Benfield MR, Kohaut EC. Therapy of focal and segmental glomerulosclerosis with methylprednisolone, cyclosporine A, and prednisone. *Pediatr Nephrol.* 12: 397-400, 1998.
4. Sihgh A, Tejahi C, Tejani A. One-center experience with cyclosporine in refractory nephrotic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 13: 26-32, 1999.
5. Gregory MJ, Smoyer WE, et al. Long term cyclosporine therapy for pediatric nephrotic syndrome: a clinical and histologic analysis. *J. Am Soc. Nephrol.* [AB], 7(4): 543-9, 1996.
6. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr.* 125: 981-6, 1994.
7. Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin. *A. J. Nephrol.* 10(1): 14-24, Jan-Feb 1997.
8. Smoyer WE, Gregory MJ, Bajwa RS, Johnson KJ, Bunchman TE. Quantitative morphometry of renal biopsies prior to cyclosporine in nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol.* 12: 737-743, 1998.
9. Hino S, Takemura T, et al. Follow up study of children with nephrotic syndrome treated with a long term moderate dose of cyclosporine. *Am J. Kidney Dis.* 31(6): 932-90, Jun, 1998.
10. Hulton SA, Jadresic Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM. Effect of cyclosporin A on glomerular filtration rate in children with minimal change nephrotic syndrome *Ped Nephrol.* 8: 404-407, 1994.
11. Bennett, et al. chronic cyclosporine nephropathy. The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney International* 50, pp:1089-1100, 1996.
12. Takeda A, Hirokai O, et al. Long term effects of immunosuppressants in steroid-dependent nephrotic syndrome *Pediatr Nephrol.* 12: 746-750, 1998.