

بِسْمِهِ ... الرَّحْمَنُ الرَّحِيمُ

دانشگاه علوم پزشکی سیستان و بلوچستان



دانشکده پزشکی زاهدان

پایان نامه جهت اخذ تخصص در رشته کودکان

عنوان: **تعمین اثر سیکلوسپورین بر روی سندرمهای نضرو تیک مقاوم به درمان و یا با**

عودهای مکرر یا

۲۷ / ۱۱ / ۱۳۸۰

وابسته به کورتن در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان

استاد راهنما: آقای دکتر سید محمد تقی مسینی طباطبائی

ضوابط تخصص نضرو لوژی کودکان

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر خاتمه رفشانی

دکترای آموزش بهداشت

۳۸۷۳۷

نگارنده: دکتر کاظم بابازاده فراسانی

015701

شماره پایان نامه: ۱۳۸/۱۴

سال اجرا: ۱۳۸۰ - ۱۳۸۱

۳۸۷۳۷

تقدیم به روح مادرم ،

که اسوه مهر و فداکاری بود ؛

و پدرم ،

که هنر چگونگی زیستن را به من آموخت ؛

و همسرم ،

که چشمه محبتش همیشه جوشان است .

با تشکر از آقای دکتر طباطبائی و سرکار خانم دکتر رخشانی ،

که مرا در تمام مراحل این پایان نامه یاری رسانیدند و

سرکار خانمها حاکمی و حسینی ،

که بدون کمکهای بیدریغشان این مهم به انجام نمی رسید .

مَهرست

- ۱- چکیده.....الف
- ۲- فصل اول : مقدمه..... ۱
- (۱) عنوان..... ۲
- (۲) اهداف و فرضیات..... ۴
- (۳) روش اجرای طرح..... ۵
- ۳- فصل دوم : مروری بر متون و مطالعات گذشته..... ۷
- (۱) پروتئینوری..... ۸
- (۲) سندرم نفروتیک..... ۱۱
- (۳) سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک مقاوم به درمان..... ۱۶
- الف) مقدمه..... ۱۶
- ب) درمان..... ۳۳
- سیکلوسپورین..... ۳۹
- ۴) مروری بر مطالعات گذشته..... ۵۲
- ۴- فصل سوم : مواد و روش کار..... ۶۰
- ۵- فصل چهارم : یافته های پژوهش..... ۶۴
- ۶- فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری..... ۷۲
- ۷- رفرانس..... ۷۷
- ۸ - چکیده (انگلیسی)..... ۷۹

مکیده

بیماران با سندرم نفروتیک مقاوم به درمان با استروئید و یا با عود مکرر اغلب در بیوپسی دارای اشکال پاتولوژی FSGS و MPGN (MCGN) و MesPGN هستند. از طرفی حدود ۸۰٪ افرادی که دارای FSGS و MPGN هستند به درمان با پردنیزون خوراکی مقاومند. (۱)، (۲) اگر سندرم نفروتیک بهبود نیابد، افراد اغلب به سمت نارسایی نهایی کلیه پیشرفت پیدا می کنند. این پروگنوز ضعیف و بد دلیل عمده جهت استفاده از داروهای جدید ایمونوساپرسیو مثل سیکلوسپورین می باشد. ۸ بیمار (۶ پسر و ۲ دختر با میانگین سنی ۱۰ سال) مقاوم به درمان با استروئید یا با عودهای مکرر (۲ نفر با FSGS، یک نفر با نفروپاتی IgA، یک نفر با MCNS، دو نفر با MPGN و ۲ نفر با Mes.PGN) با پروتکل سیکلوسپورین (5-10mg/Kg/day) در دو دوز منقسم به همراه پردنیزون خوراکی با دوز نگهدارنده رمیسیون (0.5-1 mg/Kg) بصورت یک روز در میان بمدت ۳۶-۱۲ ماه تحت درمان قرار گرفتند. ۶ بیمار (۷۵٪) پس از ۲-۳ ماه درمان به بهبودی کامل و ۲ نفر (۲۵٪) نیز به بهبودی نسبی (پروتئینوری بدون ادم) رسیدند. پس از ارزیابی بمدت ۱۲-۲ ماه، ۴ (۵۰٪) بیمار با GFR نرمال هنوز در بهبودی بودند و ۲ بیمار (۲۵٪) که در ابتدا به درمان پاسخ داده بودند به ترتیب ۳ و ۴ ماه پس از قطع درمان مجددا دچار عود شدند. ما در این تحقیق با عدم پاسخ (پروتئینوری +۲ یا بیشتر و ادم) مواجه نشدیم. از ۲ مورد FSGS یکی پاسخ کامل و یکی پاسخ نسبی؛ از ۲ مورد MPGN یک مورد پاسخ کامل و یکی پاسخ نسبی؛ بیمار MCNS پاسخ کامل؛ بیمار MesPGN هر دو پاسخ کامل اما یکی از آنها عود پس از قطع دارو و بالاخره بیمار

نفرورپاتی IGA پاسخ اولیه^۲ کامل و سپس عود داشتند. پاسخ دهندگان کامل شامل ۴ پسر ، پاسخ دهندگان نسبی شامل یک پسر و یک دختر و عود کنندگان نیز شامل یک پسر و یک دختر بودند.

هیچ کاهش محسوس و نگران کننده ای از عملکرد کلیوی و همچنین عوارض عمده دیگر دیده نشد. هیچ موردی از بروز هیپرتانسیون یا تشدید آن در طی درمان دیده نشد. سندرم نفروتیک مقاوم بدرمان یا با عودهای مکرر می تواند بطور موفقیت آمیزی با سیکلوسپورین و پردنیزون درمان شود. مطالعات بیشتر در این زمینه جهت تعیین دقیق تر درصد موفقیت این درمان لازم است.

فصل اول

مقدمه

۱- عنوان

تعیین اثر سیکلوسپورین بر روی سندرمهای نفروتیک مقاوم به درمان و یا عود مکرر یا وابسته به کورتن در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان

۱-۱ - مقدمه و معرفی طرح

سندرم نفروتیک نه تنها یک بیماری ساده نیست بلکه شامل گروه ناهمگونی از بیماریهای وابسته بهم هستند.^(۱)

این بیماری از نظر کلینیکی دارای این مشخصات می باشد: پروتئوری شدید ($>50\text{mg/Kg/day}$)، هیپوآلبومینمی ($\text{Alb} < 2.5\text{gr/dl}$) همراه با ادم، و هیپرلیپیدمی (هیپرکلسترولمی) شدید. سندروم نفروتیکی که غیروابسته به بیماریهای سیستمیک دیگر باشد نوع ایدیوپاتیک و هنگامی که بعنوان قسمتی از یک بیماری سیستمیک رخ دهد نوع ثانویه خوانده می شود.

بیماران با سندرم نفروتیک بر اساس تظاهرات بالینی به سه دسته تقسیم میشوند:

۱- سندرم نفروتیک مادرزادی

۲- پاسخ دهنده به استروئید که اغلب آنها کودک و با پاتولوژی MCNS در بیوپسی هستند.

۳- مقاوم به درمان با استروئید که بخش زیادی از آنها کودکان مبتلا به بیماریهای گلمرولی هستند.^(۱)

بیماران با عودهای مکرر یک مشکل درمانی خاص را بوجود می آورند؛ نه تنها به خاطر پروگنوز بد بیماری که بد است بلکه بدلیل عوارض درمان با کورتون. به همین علت داروهای دیگری در دسترس قرار گرفته و پیشنهاد شده اند تا با تجویز آنان هم پاسخ به درمان بهتر شود و هم از اثرات بد تجویز دراز مدت استروئید اجتناب شود.

سیکلوسپورین که یکی از این داروهاست یک پلی پپتید ۱۱ اسید آمینه ای حلقوی است که توسط قارچ تولی - پاکلا دیوم اینفلاتوم* ساخته می شود و اثرات ایمونوساپرسیو قوی دارد و عمل اصلی آن جلوگیری از آزاد شدن لنفوکینها و IL-2 و اینترفرون از سلولهای T فعال شده میباشد.^(۱)

هنوز بحث زیادی بر سر تأثیر سیکلوسپورین است. در یک مطالعه سیکلوسپورین در همراهی با کورتن بهبود کامل را در ۲۵/۷٪ از بیماران ایجاد کرد در حالیکه در بیماران مقاوم به استروئید که FSGS داشتند نا موفق بود.^(۳۳) در یک مطالعه دیگر که روی ۱۳ بیمار با سندرم نفروتیک سرکش (وابسته به استروئید و یا مقاوم به استروئید) انجام گرفت در ۹۲/۳٪ موارد موفقیت نسبی یا کامل ایجاد شد.^(۳۳)

در این تحقیق در نظر است اثر تجویز سیکلوسپورین در بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک با عود مکرر یا مقاوم به درمان و یا وابسته به استروئید که به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) مراجعه کرده اند بررسی شود.

نتایج این طرح شاید بتواند سهمی هرچند اندک در تأمین اطلاعات مستند بر اساس تحقیقات دانشگاهی جهت تعیین یک برنامه مشخص در درمان اینگونه بیماران احراز نموده و همچنین از صرف وقت و هزینه و عوارض درازمدت منتج از بیماری درمان نشده و یا عوارض ناشی از درمان درازمدت با کورتن جلوگیری بعمل آورد.

* *Tolypocladium inflatum*

۲- اهداف و فرضیات

۲-۱- اهداف طرح

۲-۱-۱- هدف کلی

تعیین اثربسیکلوپورین بر روی سندرمهای نفروتیک با عود مکرر یا مقاوم به درمان یا وابسته به استروئید مراجعه کننده به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان

۲-۱-۲- اهداف ویژه

الف _ شناخت افراد دچار سندرم نفروتیک مقاوم به درمان و بیماران با عود مکرر یا وابسته به استروئید و دچار عوارض آن

ب _ تعیین تأثیر درمانی رسیکلوپورین بر روی این افراد

ج _ تعیین عوارض کوتاه مدت حاصل از تجویز سیکلوپورین

۲-۲- سئوالات یا فرضیات

الف _ آیا سیکلوپورین می تواند بعنوان یک داروی مؤثر در درمان سندرم نفروتیک مقاوم به درمان و یا سندرم نفروتیک با عودهای مکرر و یا وابسته به استروئید مورد این مطالعه ، استفاده شود؟

ب _ آیا عوارض کوتاه مدت تجویز سیکلوپورین در اینگونه بیماران قابل توجه است؟

(لازم به ذکر است که عارضه عمده زود هنگام سیکلوپورین نارسائی کلیه است.)

۳- روش اجرای طرح

در این طرح کل بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک مقاوم به درمان و یا با عود مکرر که به استروئید ، لوامیزول و سیکلوسپامید پاسخ نداده بودند پس از بیوپسی جهت تعیین نوع بافت شناسی ضایعه ، تحت درمان با سیکلوسپورین قرار می گرفتند.

شرط ورود به این مطالعه برای بیماران ، مقاومت بیماری آنان به درمان اولیه و یا عودهای مکرر و یا بروز وابستگی و عوارض استروئید بود. علاوه بر بیماری که تا ابتدای سال ۱۳۷۸ تحت بیوپسی قرار گرفته- بودند و کاندید درمان با سیکلوسپورین شده بودند ، بیماران که از آن تاریخ به بعد (به مدت حدود ۱۸ ماه) شرایط ورود به مطالعه را کسب می کردند ، پس از بیوپسی در این طرح گنجانیده می شدند.

دوز کلی سیکلوسپورین تجویز شده به این افراد 5-10mg/Kg/24h به مدت حدود ۱۲-۳۶ ماه بود. در طول این مدت از بیماران ماهیانه آزمایشات ادرار از نظر پروتئینوری و خون از نظر عملکرد کلیوی انجام می گرفت تا پاسخ و یا عدم پاسخ آنان به درمان با سیکلوسپورین مشخص شود و در ضمن در صورت بروز اختلال در عملکرد کلیه سریع بتوان آنان را شناسائی کرد و درمان را قطع نمود. بدیهی است که در صورت پیدا شدن چنین بیماری آنها از این برنامه مطالعاتی حذف می شدند.

ارزیابی عملکرد کلیه با آزمایشات اوره خون و کراتینین سرم انجام می شد و قبل از شروع سیکلوسپورین باید این آزمایشات به عنوان پایه انجام می شدند تا در صورت افزایش احتمالی آنان تشخیص داده شوند.

کلید واژه ها:

۱. نفروز = ادم ، آلبومین کمتر از 25g/l ، پروتئینوری بیشتر از 40mg/m²/h یا 50mg/Kg/day و یا نسبت پروتئین به کراتینین بیشتر از ۳^(۲)
۲. بهبود = دفع پروتئین ادراری کمتر از 4mg/m²/h یا در نوار ادراری منفی یا Trace برای سه روز متوالی در ادرار اول صبح پس از برخوردن از خواب^(۲)
۳. پاسخ به استروئید = بهبود با استروئید به تنهایی پس از ۴ هفته درمان^(۲)
۴. عود = دفع پروتئین ادراری بیشتر از 40mg/m²/h یا در نوار ادراری +2 یا بیشتر برای ۳ روز متوالی در افرادی که قبلا در بهبودی کامل بوده اند.^(۲)
۵. عود مکرر = ۲ یا بیشتر عود در طول ۶ ماه از شروع اولین دوره درمانی یا ۴ یا بیشتر عود در طول یک دوره ۱۲ ماهه از هر زمانی^(۲)
۶. وابسته به استروئید = ۲ عود متوالی در طول دوره درمان با استروئید در حین کاهش دوز آن و یا تا ۱۴ روز پس از قطع آن^(۲)
۷. مقاوم به استروئید = عدم پاسخ در طول ۴ هفته درمان اولیه با پردنیزون ۶۰ میلیگرم به ازای هر متر مربع در روز^(۲)
۸. مقاوم به لوامیزول = عدم پاسخ در طول درمان با لوامیزول با دوز 2.5mg/Kg day بمدت یکسال^(۱)
۹. مقاوم به سیکلوفسفامید = عدم پاسخ در طول درمان با سیکلوفسفامید با دوز 2mg/Kg/day به مدت سه ماه^(۱)

فصل دوم

مردودها

بر متون و

مطالعات انجام

شده

در این فصل ابتدا توضیحی در مورد پروتئینوری و انواع آن و سپس سندرم نفروتیک داده میشود و نهایتاً درباره سندرم نفروتیک مقاوم به درمان با استروئید و یا با عود مکرر به اجمال بحث خواهد شد .

پروتئینوری

پروتئینوری ممکن است در ادرار کودکان طبیعی یافت شود. حداکثر طبیعی برای دفع پروتئین در ادرار کودکان سالم 50mg/24h است که حدود نیمی از این مقدار از پلاسما و مخصوصاً آلبومین مشتق میشود. بقیه پروتئین طبیعی دفع شده را پروتئین تام - هورسفال* (که موکو پروتئینی با عمل ناشناخته است و در قسمتهای انتهایی توبول تولید میشود) تشکیل میدهد.

به توسط آزمون نواری ادرار** می توان پروتئینوری و شدت آنرا تخمین زد :

منفی: در موارد عدم دفع پروتئین

۱+ : نزدیک به ۳۰ میلی گرم به ازای هر دسی لیتر

۲+ : نزدیک به ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر دسی لیتر

۳+ : نزدیک به ۳۰۰ میلی گرم به ازای هر دسی لیتر

۴+ : بیش از ۲۰۰۰ میلی گرم به ازای هر دسی لیتر^(۲)

با این روش عمدتاً آلبومین اندازه گیری می شود و توانایی آن برای شناسایی سایر انواع پروتئینوری (نظیر پروتئینهای با وزن مولکولی پایین و گاماگلوبولینها) بسیار اندک است. از آنجایی که این روش میزان دفع دقیق پروتئین را مشخص نمی کند ، برای اندازه گیری پروتئینوری مداوم ، روش مطمئن تری (مانند سولفوسالیسیلیک اسید) لازم است تا بر روی نمونه جمع آوری شده ادرار ترجیحاً در طی ۲۴ ساعت انجام

* Tamm - Horsfal

** Dipstick