



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
البشري كلية الطب
قسم الأطفال

مقارنة بين بروتوكول التخفيض البطيء وبروتوكول التخفيض القياسي للكورتيزون في معالجة الهجمة الأولى للتناذر النفروزي عند الأطفال

*Long-term Tapering versus standard prednisolone (steroid) Therapy for
the treatment of the initial episode of childhood Nephrotic Syndrome*

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا "الماجستير"

في طب الأطفال

برئاسة
الأستاذ الدكتور
سمير سرور

بإشراف
الأستاذ المساعد الدكتورة
هالة ونوس

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. نيرمين كمال القاري

م 2016

المقدمة

في الثناء تقبع دمشق في مجرى الروح وفي القلب غصة

دمشق بكل تفاصيلها تستحق أن أهديها شكري ، ابتداءً من جامعتها وانتهاءً بكل تفاصيلها إلى أن أصل
مشفى الأطفال يبلغ الشكر عناق الفرح وأنا أردد هذه الكلمات مشفى الأطفال بكل كوادره شكرًا
من القلب

وكيف أنسى مشرفتي الدكتورة هالة ونوس بإنسانيتها وزخم كرمها العلمي شكرًا دائمًا لما وصلت له يدًا
بيد

وهناك من يجلس على عتبات الصبر ينتظر أن يراني اليوم أمامكم ولا ينتظر مني شكرًا أو مديحًا
أبي أمي نسرين روان

تقصدت أن أذكرك في النهاية لأن المحبة دائمًا تعبق في الخواتيم ولأن القادم أجمل
شكرًا لأنك وائل الذي أتمنى....

د.نيرمين القاري

مخطط البحث

1 . القسم النظري :

رقم الصفحة

التعريف	1.....
التصنيف	1.....
❖ التناذر النفروزي البدني (مجهول السبب)	2
❖ التناذر النفروزي الثانوي	7
❖ التناذر النفروزي الخلقي (الطفلي)	8.....
الوبائيات	9.....
الإمراضية	11
الفيزيولوجيا المرضية	
	13
التظاهرات السريرية	17
التشخيص المخبري	19
الإستقصاءات الشعاعية	21.....
اختلاطات التناذر النفروزي	21
استطبابات الخزعة الكلوية	26.
العلاج	28.....
العلاج العرضي	28
العلاج النوعي	33
❖ العلاج البدني	33
❖ العلاج البديل	39

52..... الإنذار

2 . القسم العملي :

23 خلفية البحث وأهميته

55 أهداف البحث

55 ❖ الأهداف الأولية

55 ❖ الأهداف الثانوية

56 تصميم البحث وطرائقه

56 ❖ تصميم الدراسة

56 ❖ مكان وزمان الدراسة

56 ❖ مجموعة الدراسة

57 ❖ طريقة الدراسة

59 ❖ مخطط الدراسة

60 ❖ المتابعة

61 ❖ نتائج الدراسة

62 ❖ استمارة الدراسة

63..... النتائج

74 المناقشة

76 دراسات المقارنة ومقارنة نتائجها مع دراستنا

82 الخلاصة

83 التوصيات

84 المراجع

التعريف :

التنادر النفروزي هو أشيع مرض يصيب الكبد الكلوية عند الأطفال ويتضمن زيادة نفوذية الغشاء القاعدي الكبي للبروتين ، حيث يتظاهر ببيلة بروتينية هامة (بروتين في بول 24 ساعة أكثر من 50 مغ / كغ) مع انخفاض في مستويات ألبومين المصل (أقل من 2.5 غ / دل) وارتفاع في مستويات الشحوم الثلاثية والكوليسترول في المصل مخبرياً مع تطور واضح لوذمات صباحية حول العينين والأجفان وفي الأطراف السفلية سريرياً، مؤدياً بذلك لاختلالات قد تكون مهددة للحياة بسبب نقص الحجم الوعائي ، فرط الخثر ، والإنتان .

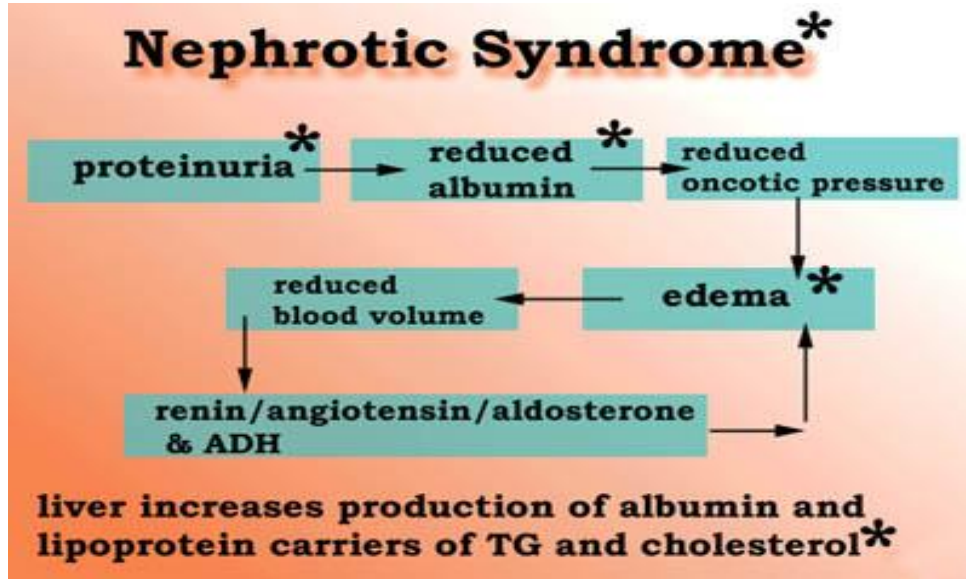


Figure 1 : شكل يوضح الآلية المرضية للتنادر النفروزي (1).

التصنيف :

يصنف التنادر النفروزي عند الأطفال إلى :

1 . تصنيف عام .

2. تصنيف بناءً على الاستجابة على العلاج بالكورتيزون . (يتم سرده ضمن العلاج لاحقاً) .

أولاً : التصنيف العام :

يصنف التناذر النفروزي عند الأطفال إلى ثلاث مجموعات :

1 . البدني (مجهول السبب) .

2 . الثانوي .

3 . الخلقي .

أولاً : التناذر النفروزي البدني (مجهول السبب) :

- هو أشيع سبب للتناذر النفروزي عند الأطفال ، حيث يشكل حوالي نسبة 90% للأعمار بين (10 – 1) سنوات ، وحوالي 50 % للأعمار أكبر من عشر سنوات .⁽¹⁾

- يدعى IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME ، ويدعى أيضاً NEPHROSIS .⁽²⁾

- هو عبارة عن اجتماع لتعريف التناذر النفروزي ، بالإضافة لعدم وجود موجودات نسيجية مميزة بخزعة الكلية ، وذلك عند فحص الخزعة بالمجهر الضوئي .
- يظهر فحص الخزعة بالمجهر الالكتروني التصاق واضح في النواتئ القدمية للخلايا الظهارية في الكب الكلوي مع غياب توضع المعقدات المناعية أو المتممة بالتألق المناعي .
- يقسم إلى ثلاثة أنماط بناءً على موجودات خزعة الكلية :

أ . التناذر النفروزي البدني قليل التبدلات (MCNS) .

ب . التناذر النفروزي البدني المصلب البؤري القطعي (FSGS).

ج . التناذر النفروزي البدني المنمي الميزانشيمي .

- إن العديد من المؤلفين يعتبرون أنماط التناذر النفروزي المذكورة سابقاً كأمراض منفصلة عن بعضها البعض لوجود اختلاف في الاستجابة على المعالجة بالستيروئيدات ، هذا بالإضافة للقيمة الإنذارية ، حيث أن كلا من التناذر النفروزي المصلب البؤري القطعي والمنمي الميزانشيمي يترافقان بوجود تواتر أكثر للبيلة الدموية في كلا منهما ، وكلاهما غالباً ما يُظهر تعنيد على العلاج بالكورتيزون (النفروز المنمي الميزانشيمي يبدي اعتماداً واضحاً على الكورتيزون) ، بالإضافة لتطورهما نحو القصور الكلوي وإمكانية النكس بعد إيقاف العلاج بالكورتيزون .⁽³⁾

-التناذر النفروزي البدئي بالتعريف هو مرض مجهول السبب ، ولكن في عدد من الحالات هناك بعض العوامل التي قد تسبق بدء المرض أو نكسه ، ويبقى السؤال هل هذه العوامل لمسببات حقيقية أم أنها مجرد عوامل مؤهبة أو أن تطوّر المرض ووجود العامل كان بمحض الصدفة (3) .
- يشكّل التناذر النفروزي البدئي قليل التبدلات النمط الأشيع من أنماط التناذر النفروزي مجهول السبب ، وحوالي 90 % من المرضى الأطفال يستجيبون على المعالجة بالستيروئيدات ، بينما يستجيب مرضى النفروز المصلب البؤري القطعي بنسبة تشكل حوالي 30 % - 40 % ، بينما مرضى النفروز المنمي الميزانشيمي يستجيبون بنسبة 50% على المعالجة بالستيروئيدات (5) .

- حسب Up To date وُجد تحسن واضح باستجابة النفروز المصلب البؤري القطعي على الستيروئيدات ، حيث ارتفعت نسبة استجابته من 40% (عند تطبيق البريدنيزون بجرعة 2مغ/كغ/اليوم) ، حتى 80% (عند تطبيق البريدنيزون بجرعة 4 مغ/كغ/اليوم) .

بناءً على موجودات خزعة الكلية يتم تصنيف التناذر النفروزي نسيجياً إلى : (3)

1 . النفروز البدئي قليل التبدلات (Minimal Change Nephrotic Syndrome) :

بالمجهر الضوئي يلاحظ أن الكب الكلوي يكون طبيعياً ، مع بقاء جدر الأوعية الدموية طبيعية وخلوية طبيعية (6) .

أما موجودات المجهر الالكتروني فتظهر وجود التحام بالنواتء للخلايا القدمية ، مع بقاء الغشاء القاعدي الكبّي ضمن السوي دون وجود توضع لأي معقدات مناعية . يلاحظ وجود انتفاخ بالخلايا البطانية مع زيادة بالخلوية واللحمة ضمن الميزانشيم . هذه التبدلات البنيوية الملاحظة غير نوعية ومن المحتمل ارتباطها بالبيلة البروتينية الغزيرة (7) .

Figure2:Scanning electron microscopy showing the normal aspect of podocytes with their foot processes on the left and their effacement in minimal change disease on the right.(3)

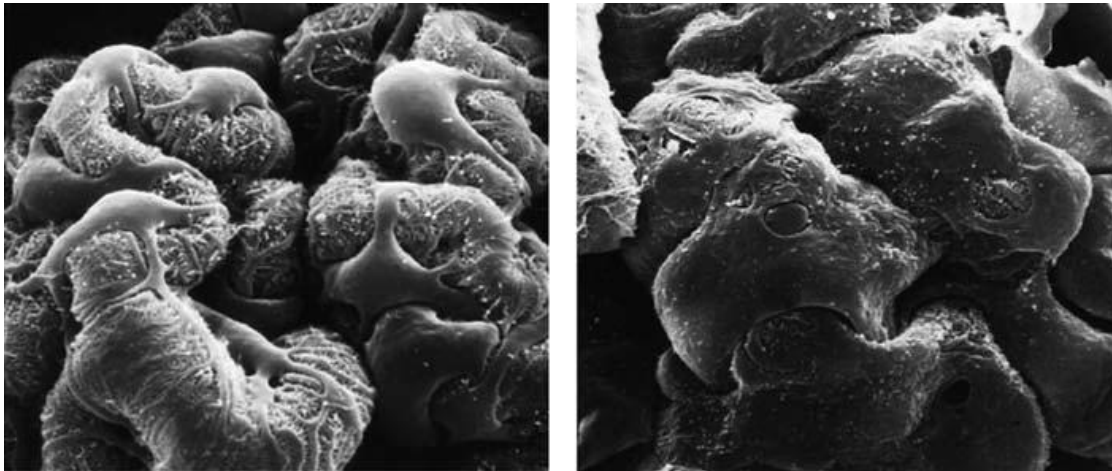


Figure3: Minimal change disease. Glomeruli appear normal by light microscopy with no⁽³⁾ tubulointerstitial lesions

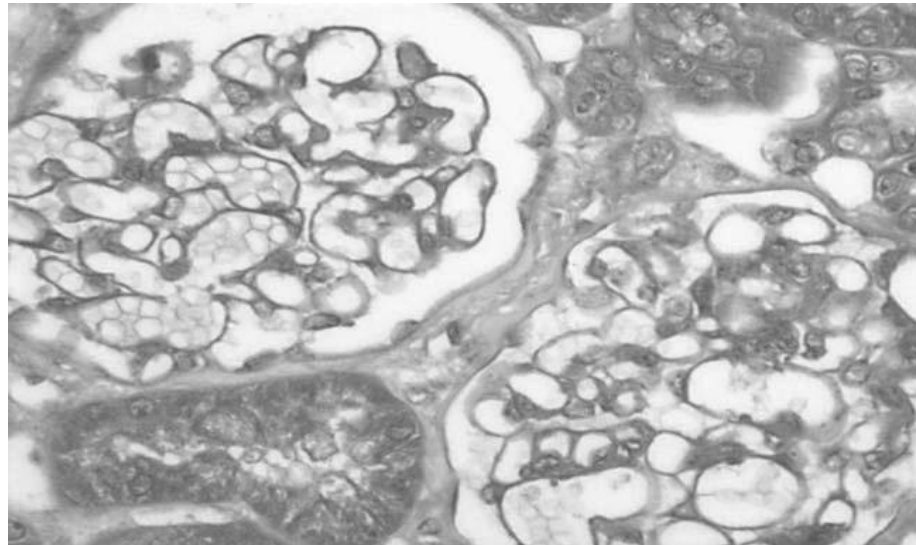
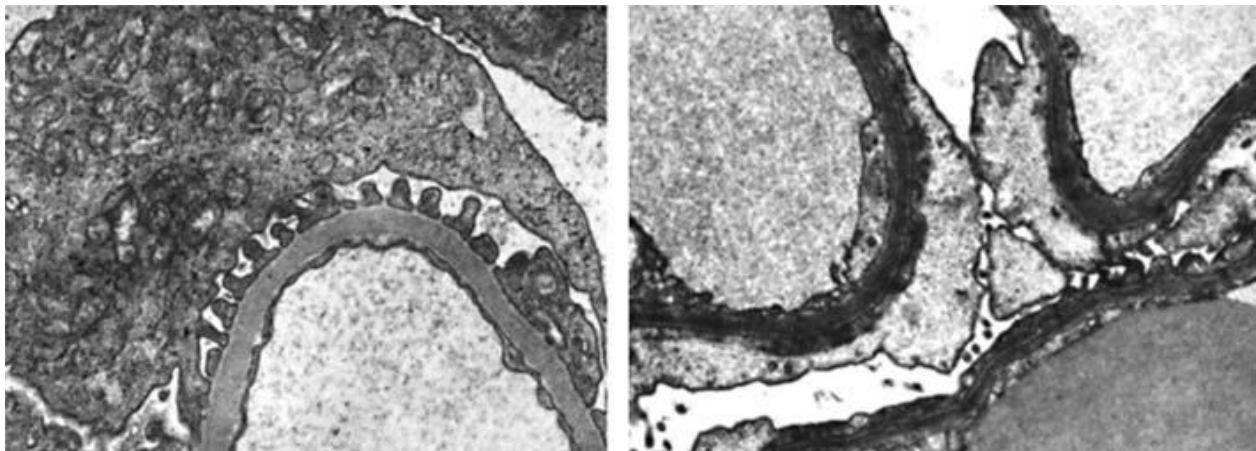


Figure 4: Electron microscopy. On the left, normal aspect with the podocyte foot processes attached to the glomerular basement membrane. On the right, minimal change disease with effacement of foot processes⁽³⁾



2 . النفروز البدئي المصلب البؤري القطعي (Focal Segmental Glomerular Sclerosis) :

يلاحظ بخزعة الكلية بالمجهر الضوئي أن التغيرات تكون بؤرية ، وتشمل فقط جزءاً من الكب ، مع بقاء باقي أقسام الكب طبيعية . تتوضع الآفات بشكل رئيسي عند الوصل القشري اللبي ، وتحاط الآفات المتصلبة بالخلايا القدمية مفرطة التصنع ، التي تشكل خط مستمر يحيط بالمناطق المصابة .

باقي أقسام الكب غير المتصلبة تظهر وجود إما تغيرات طفيفة ، أو تكاثر ميزانشيمي منتشر مع وجود التهام بالنواتئ للخلايا القدمية . كما أن من الموجودات الملاحظة بالخزعة وجود مناطق من الضمور الأنبوبي والتليف الخلالي (8 ، 9 ، 10)

أما موجودات المجهر الالكتروني ، فتظهر وجود الآفات التصليبية ما حول الميزانشيم وتحت طبقة الخلايا البطانية ، مع وجود انتفاخ في هذه الخلايا وحويصلات شحمية ضمنها (10 ، 11 ، 12)

كما تم تصنيف النفروز المصلب البؤري القطعي بناءً على موجودات الخزعة إلى خمسة أنواع نسيجية ، والتي تعكس دوراً هاماً في مدى الاستجابة للعلاج الدوائي ، وخطورة التطور نحو القصور الكلوي. (13)

Figure 5: FSGS. In early stage, there is a segmental collapse of glomerular capillaries surrounded by hypertrophic podocytes containing intra-cytoplasmic vacuoles.⁽³⁾

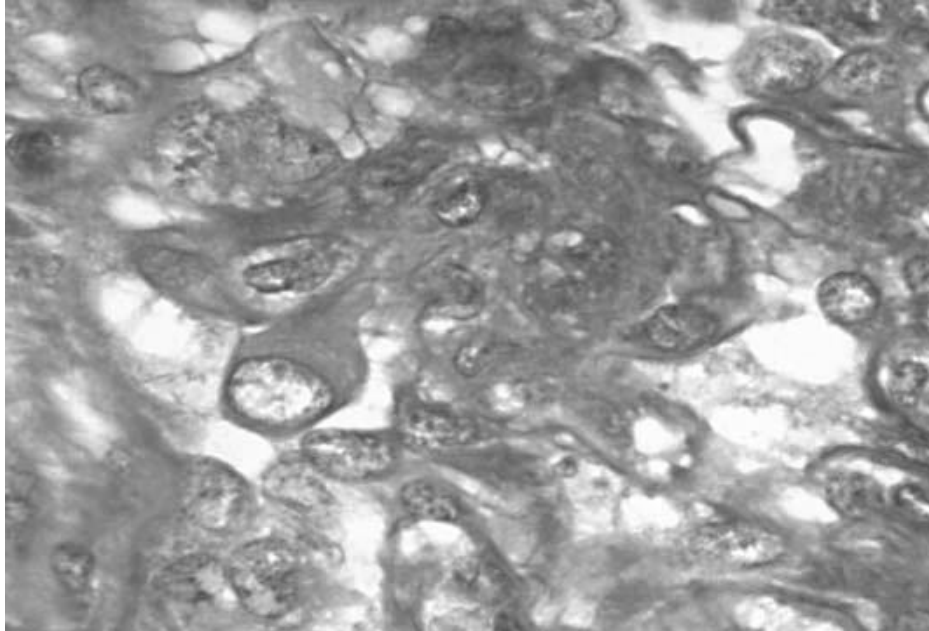
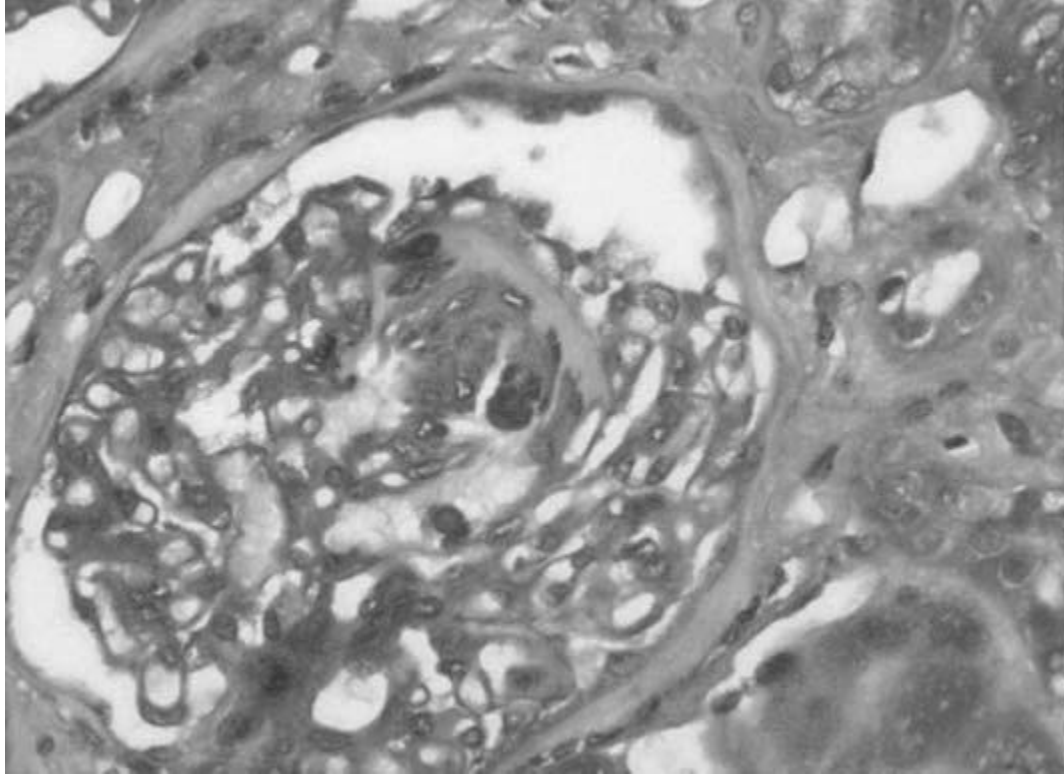


Figure 6: FSGS. Segmental lesion of the tuft characterized by the deposition of hyaline material at the inner side of the glomerular basement membrane with a ring of podocytes separated from the glomerular basement membrane by a clear “halo”⁽³⁾

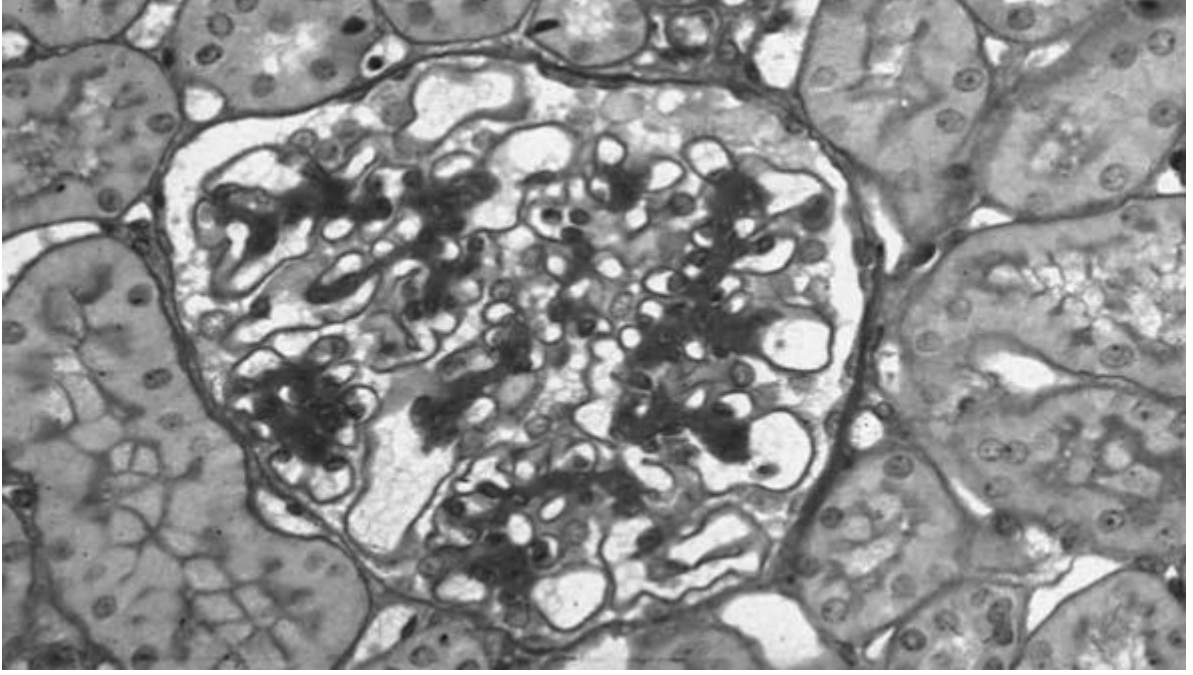


3 . النفروز البدني المنمي الميزانشيمي (Mesangial Proliferative Glomerular Nephritis) :

يظهر المجهر الضوئي زيادة باللحمة الميزانشيمية مع زيادة بالخلوية . التآلق المناعي سلبي .

أما المجهر الإلكتروني يظهر وجود التصاق بالنواتء للخلايا القدمية . تلعب الخلوية الميزانشيمية عاملاً إنذارياً هاماً مع ترافقها بزيادة خطورة التطور نحو القصور الكلوي .^(14)

Figure7 :Diffuse mesangial proliferation with an increased number of mesangial cells and mesangial matrix.⁽³⁾



ثانيًا : التناذر النفروزي الثانوي :

- هو عبارة عن تناذر نفروزي مترافق بوجود مرض جهازى مستبطن أو أدوية أو إنتانات أو أورام أو أسباب أخرى .
- الأمراض في التناذر النفروزي الثانوي تختلف حسب المرض البدئي المسبب ، ويعتمد العلاج بشكل أساسي على علاج المرض البدئي نفسه .
- هناك العديد من العوامل أو الأمراض ، التي ترافقت بتطور التناذر النفروزي خلال سيرها ، وهي موضحة بالجدول أدناه:⁽⁴⁾

Figure 8: Secondary causes of Nephrotic Syndrome⁽⁴⁾
Systemic diseases associated with Nephrotic Syndrome:
☐ Henoch–Schönlein purpura
☐ Systemic lupus erythematosus
☐ Diabetes mellitus
☐ Sarcoidosis
Infectious diseases associated with NS:
☐ Hepatitis B (usually associated with MN, rarely MPGN)
☐ Hepatitis C (usually associated with MPGN)
☐ HIV (often with collapsing variant of FSGS)
Hematology/oncology:
☐ Leukemia
☐ Lymphoma (Hodgkin disease usually MCNS)
Sickle cell anemia
Drugs:
☐ Non-steroidal anti-inflammatory drugs (MCNS)
☐ Gold
☐ Penicillamine
Other:
☐ Bee stings (MCNS)
☐ Food allergies
☐ Obesity (usually with FSGS)
☐ Pregnancy–toxemia
☐ Captopril

جدول يوضح أهم الأسباب الثانوية المؤدية أو المرافقة للتناذر النفروزي الثانوي (4)

ثالثًا : التناذر النفروزي الخلقي أو الطفلي : (15)

- التعريف : هو تناذر نفروزي يتظاهر خلال السنة الأولى من الحياة ويدعى عندها بالطفلي ، وتشكل الأسباب البدئية المجهولة القسم الأكبر المسبب له ، أو يتظاهر خلال أول ثلاث أشهر من العمر ويدعى عندها بالخلقي ، وتعد الطفرات الجينية هي أهم الأسباب التي تميز هذه المجموعة .
- يتميز بالتعنيد على المعالجة (لا داعي للستيروئيدات) .
- العلاج الأساسي والشافى هو ازدراع الكلية.

- يترافق حدوثه بالعديد من الإنتانات الخلقية ، أو بطفرات تصيب الجينات التي ترمز بروتينات الخلايا القدمية ، كما هو موضح بالجدول أدناه :

Figure 9: Etiologies of Congenital Nephrotic Syndrome (0-3 Months of Age)⁽¹⁵⁾

Genetic Congenital Nephrotic Syndrome of the Finnish type
(CNF) due to mutation in nephrin(<i>NPHS1</i>) gene
Autosomal recessive FSGS due to mutation in podocin(<i>NPHS2</i>) gene
Autosomal dominant diffuse mesangial Sclerosis (DMS) due to mutation in <i>WT1</i> gene
Congenital Nephrotic syndrome due to mutation in laminin $\alpha 2$ gene
Syndromes Denys-Drash syndrome due to <i>WT1</i> mutation with DMS
Pierson syndrome
Galloway Mowat syndrome
Nail-patella syndrome due to mutation in LIMhomeodomain protein (<i>LMX1B</i>)
Schimke immunoosseous dysplasia with FSGS due to mutation in <i>SMARCA1</i>
Cockayne syndrome
Jeune's syndrome
Idiopathic Minimal change Nephrotic Syndrome
FSGS
Nonsyndromic DMS
Infections Congenital syphilis
Congenital cytomegalovirus (CMV) infection
Congenital toxoplasmosis

الوبائيات Epidemiology : (31)

- إن نسبة الحدوث السنوية للتناذر النفروزي في معظم البلدان في نصف الكرة الأرضية الغربي تقدر بحوالي 2-7 حالات جديدة من كل مئة ألف طفل^(16,17,18)، وتقدر نسبة الانتشار 16 حالة ضمن كل مئة طفل⁽¹⁶⁾.

- لوحظ زيادة نسبة حدوث المرض لدى الذكور مقارنة بالإناث وذلك بنسبة 2 : 1 ، مع غياب هذه الأرجحية عند البلوغ وتساوي النسبة بين الذكور والإناث البالغين^(19,20,21).

- لوحظ ثبات نسبة حدوث التناذر النفروزي خلال الثلاثين سنة الماضية^(19,20,21)، كما لوحظ أن حدوث المرض والنمط النسيجي له يرتبط بشكل واضح بالموقع الجغرافي والأصل العرقي .

- فبدراسة بريطانية أجريت ، لوحظ انتشار التناذر النفروزي البدئي لدى أطفال العرق الآسيوي (22) ، وبالمقابل انخفاض نسبة انتشاره ضمن أطفال أفريقيا الذين يشيع التناذر النفروزي لديهم كمرض ثانوي تالي للإصابة بعوامل إنتانية(23،24)، بينما انتشاره ضمن الولايات المتحدة الأمريكية يكاد يكون متساو بين مختلف الأعراق(20) ، مما يقترح بالمقارنة مع البلدان الأفريقية وجود تداخل بين العوامل الجينية والبيئية في إمراضية التناذر النفروزي .

- كما وُجد أن الأصل العرقي يرتبط بشكل واضح بنوع النمط النسيجي للتناذر النفروزي ،حيث لوحظ

انتشار FSGS بنسبة 47% لدى أطفال العرق الأسود والذي يعكس أسوأ الأنماط النسيجية إنذارًا (20)

- العمر يرتبط بشكل واضح بتواتر حدوث المرض ، فالعمر الأشيع لحدوثه هو عمر السنتين ، مع وجود نسبة تتراوح بين 70 - 80% من الحالات تحدث عند الأطفال بعمر أقل من 6 سنوات(16،17)

- هذا بالإضافة لوجود ارتباط واضح بين العمر عند الهجمة الأولى والنمط النسيجي للتناذر النفروزي المشخص بالخزعة الكلوية. حيث أن 80% من الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بالتناذر النفروزي قبل عمر 6 سنوات كانوا من النمط النسيجي قليل التبدلات (MCNS) ، بينما 50% ممن تم تشخيص إصابتهم بتصلب الكبد البؤري القطعي (FSGS) ، وحوالي 3% فقط ممن تم تشخيص إصابتهم بالتهاب الكبد والكلية المنمي الغشائي (MPGN) كانوا بعمر أقل من ست سنوات . بالتالي فإن العمر الوسطي للإصابة ب MCNS اعتمادًا على النمط النسيجي هو 3 سنوات ، و6 سنوات للإصابة ب FSGS ، و10 سنوات للإصابة ب MPGN(25) ، وبالتالي فإن الإصابة بالنمط قليل التبدلات يتناقص مع التقدم بالعمر ، مع ازدياد نسبة الإصابة بالأنماط النسيجية الأسوأ انذارًا (25،26)

-لوحظ وجود ترابط بين النمط النسيجي للتناذر النفروزي المشخص بالخزعة الكلوية ، والاستجابة

لديهم MCNC على العلاج بالكورتيزون . حيث وُجد أن حوالي 90% من الأطفال المصابين ب

استجابة على العلاج بالكورتيزون ، وتنخفض هذه النسبة إلى 30% من الأطفال المصابين ب

FSGS، و 7% من الأطفال المصابين ب MPGN(25،27) . كما وُجد حتى ارتباط الأصل العرقي

والموقع الجغرافي بدرجة الاستجابة على العلاج بالكورتيزون . حيث أن 80% من الأطفال بالدول الغربية

يستجيبون على العلاج بالكورتيزون ، بينما تنخفض هذه النسبة إلى 9- 50 % من الأطفال بأفريقيا

(28،29،30)

- الطفل الذي يتم تشخيصه بالتناذر النفروزي المصلب البؤري القطعي ، فإن نسبة تطوره نحو القصور الكلوي المزمن أو النهائي خلال 5 سنوات هو 50 % .

الإمراضية Pathogenesis⁽³¹⁾:

إن الاضطراب الأساسي في كل أنماط التناذر النفروزي هو تطور البيلة البروتينية الغزيرة .
هناك العديد من الأدلة على أن التناذر النفروزي قد يكون كنتيجة لعدد من الآليات المترابطة مع بعضها وهي :

1. الاضطراب الكبي البدئي Primary Glomerular Defect .

2 . عوامل جائلة بالدوران Circulating Factors .

3 . الاضطراب المناعي Immunological Abnormality .

أولاً : الاضطراب الكبي البدئي : إن أحد أهم وظائف الكلية في الحالة الطبيعية هو تصفية وتنقية الدم من الشوائب عن طريق الكبد ، مما يسمح بطرح الفائض من الماء والمنتجات السامة ، وإعادة امتصاص الغالبية العظمى من الرشاحة الكبية ومنها البروتينات وذلك عن طريق حاجز الرشح الكبي Glomerular Filtration Barrier المصمم بطريقة خاصة تؤهله للقيام بهذه الوظيفة .

يتكون حاجز الرشح الكبي من :

1 . طبقة الخلايا البطانية . 2 . الغشاء القاعدي الكبي . 3 . طبقة الخلايا

الظهارية القدمية المكونة من عدة نواتئ في نهايتها على اتصال مباشر بالغشاء القاعدي الكبي⁽³²⁾

، كما أن هذه النواتئ للخلايا القدمية المجاورة لبعضها البعض على اتصال مباشر مع بعضها عن (شقوق الرشح الكبي) . Slit Diaphragm طريق شبكات وصل دقيقة ومعقدة تعرف ب

إن الغشاء القاعدي الكبي يتكون من البروتيوغليكان هيبارين سلفات ، مما يكسبه الشحنة السلبية المميزة له ، والتي تمنع عبور الجزيئات ذات الشحنة المماثلة لشحنته مقارنة بالجزيئات ذات الشحنة الإيجابية والتي تكون بنفس الحجم⁽³³⁾ . إن الجزيئات الأكثر من 200 كيلو دالتون أو الأكبر من 42Å غير قادرة على عبور حاجز الرشح الكبي في الحالة الطبيعية⁽³⁴⁾ . وعليه بسبب البنية الدقيقة لحاجز الرشح الكبي

المكونة من النواتىء للخلايا القدمية بالإضافة لشقوق الرش الكبي والشحنة السلبية للغشاء القاعدي الكبي ، فإنه يمنع عبور الجزيئات عبره .

في حالة التناذر النفروزي يحدث فقد للشحنة السلبية للغشاء القاعدي الكبي (36,35) ، بالإضافة لتغيرات شكلية واضحة بالخلايا القدمية تشمل :الانتفاخ والتقلص وزوال النواتىء للخلايا القدمية وانمحائها ، مع تغير واضح بشقوق الرش ، هذه العوامل مجتمعة هي الأمراض الأساسية في التناذر النفروزي (37,25,17) في الدراسات الحالية تم نسب هذه الأمراض لوجود عدد من الطفرات التي تصيب الجينات المرمزة للبروتينات المكونة لشقوق الرش الكبي ومن أهمها جين (NPHS1) الذي يرمز لبروتين النفرين (Nephrin)، والطفرة المرافقة له تؤدي لتطور النفروز الخلقي لدى الأطفال الرضع (38)، وجين (NPHS2) المرمز لبروتين البودوسين (Podocin) حيث تعتبر الطفرات المرافقة له مسؤولة عن 25% من حالات التناذر النفروزي العائلية وحالات التناذر النفروزي المعتمد على العلاج بالستيروئيد . (39, 40)

ثانيًا : العوامل الجائلة بالدوران :

هناك العديد من التجارب التي تدعم وجود عدد من الوسائط الحلولية ، التي من الممكن أن تغير نفوذية جدار الوعاء في التناذر النفروزي (41, 42, 43) . إن الأدلة على ذلك هي :

1 . تطور التناذر النفروزي الخلقي عند ولدان الأمهات المصابات بالتناذر النفروزي ، وذلك للجنين خلال الحياة الرحمية . (44) Soluble Factor لعبور

2. تراجع ملحوظ بالبيلة البروتينية وذلك بعد تطبيق العلاج ImmunoabsorptionA بالبروتين في عدة أنماط من التناذر النفروزي البدئي . (45)

3 . نكس التناذر النفروزي بالبدئي FSGS، في الكلية المزروعة عند المرضى المصابين ب FSGS ، مع حدوث هجوع للنكس عند علاجهم بالبروتين ImmunoabsorptionA كنتيجة لزوال العوامل الجائلة بالدوران . (46)

4 . تحريض زيادة نفوذية حاجز الرش الكبي عند حقن حيوانات التجربة بمصل مرضى مصابين بـFSGS ناكس بالكلية المزروعة (47)

ثالثاً : الاضطراب المناعي :

تقترح النظرية هنا أن التناذر النفروزي قد يعود لاضطراب بالجهاز المناعي . هناك العديد من التقارير التي تثبت وجود اضطرابات متعددة بالجهاز المناعي الخلوي والخلطي ، وذلك خلال التناذر النفروزي الناكس . على العموم فإن اضطراب وظيفة الخلايا للمفاوية التائية كانت الفكرة الأولى التي تم اقتراحها من قبل شلهوب وزملائه⁽⁴²⁾ . تشمل الأدلة المؤيدة لذلك :

- 1 . استجابة أغلب أنماط التناذر النفروزي البدئي للعلاج بالستيروئيدات والعوامل المؤلكلة ومثبطات الكالسينيورين ، والتي تعرف كمثبطات لوظيفة الخلايا التائية .
- 2 . تحريض الهجوع في التناذر النفروزي المحرض بالإصابة بالحصبة والملاريا والتي تُعرف كأمراض تثبط الجهاز المناعي المتواسط بالخلايا .
- 3 . يُعرف التناذر النفروزي قليل التبدلات كمرض موأكب للمفوما هو دجكن وعدد من الخباثات للمفاوية الشبكية . هناك العديد من التقارير التي اقترحت وجود تثبط للجهاز المناعي المتواسط بالخلايا ، وذلك خلال نكس التناذر النفروزي قليل التبدلات . كما لوحظ وجود اضطراب بعدد من تحت أنماط الخلايا التائية خلال النكس ، حيث وُجد إعادة تفعيل واضح للخلايا التائية ، وذلك بسبب زيادة التعبير عن مستقبلات السيٲوكين الإنترلوكين 2 و 9، الموجودة على سطح الخلايا التائية ، والمسؤولة عن تفعيلها . (48 ، 49)

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology:

- 1 . آلية البيلة البروتينية :

إن نفوذية الغشاء القاعدي الكبي للبروتينات لها علاقة مباشرة بالحجم والشحنة (تم توضيحها بالآلية الإمراضية) ، حيث أن أقل من 0.1 % من الألبومين ذو الشحنة السلبية قادر على عبور الغشاء فقط . (31)

2 . إِمراضية الودمة:

إن تجمع السوائل في الحيز الخلالي ، والتي تتظاهر سريريًا بوذمات في الوجه أو وذمات معممة بكامل الجسم ، هو العرض الأساسي لدى الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي . إن السبب الرئيسي للوذمات في التناذر النفروزي هو البيلة البروتينية الغزيرة ، مما يؤدي لنقص ألبومين الدم مع احتباس مرافق للماء والصوديوم ، كوسيلة معاوضة لنقص الحجم الوعائي المرافق للمرض .⁽³¹⁾

إن إِمراضية الودمة يمكن تفسيرها بشكل واضح اعتمادًا على معادلة ستارلينغ ، التي تشرح طريقة عبور السوائل عبر جدر الأوعية الدموية وفق التالي .⁽⁵⁰⁾

$$\text{Net filtration} = L_p S (\Delta \text{Hydrostatic Pressure} - \Delta \text{Oncotic Pressure}) .$$

$$= L_p S [(P_{cap} - P_{if}) - s(\pi_{cap} - \pi_{if})] .$$

L_p = the capillary permeability .

S = the surface area of the capillary wall .

P_{cap} = the capillary hydrostatic pressure .

P_{if} = the interstitial fluid hydrostatic fluid pressure.

s = the reflection coefficient for proteins .

π_{cap} = the capillary oncotic pressure .

π_{if} = the interstitial oncotic pressure .

في الأشخاص الأصحاء ، يتم الوقاية من تشكل الوذمات لوجود توازن بين الضغط السكوني والضغط الغرواني ، داخل الأوعية والحيز الخلالي .⁽³¹⁾

إن نقص الألبومين في التناذر النفروزي ، يتطور عندما يكون ضياع البروتين في البول يفوق قدرة الكبد على تصنيعه لتعويض الضائع . بالنتيجة حدوث انخفاض بالضغط الغرواني داخل الوعاء ، مما يؤدي لعدم معاكسة الضغط السكوني وبالتالي نزوح السوائل للحيز الخلالي ، وتشكل الودمة .⁽³¹⁾

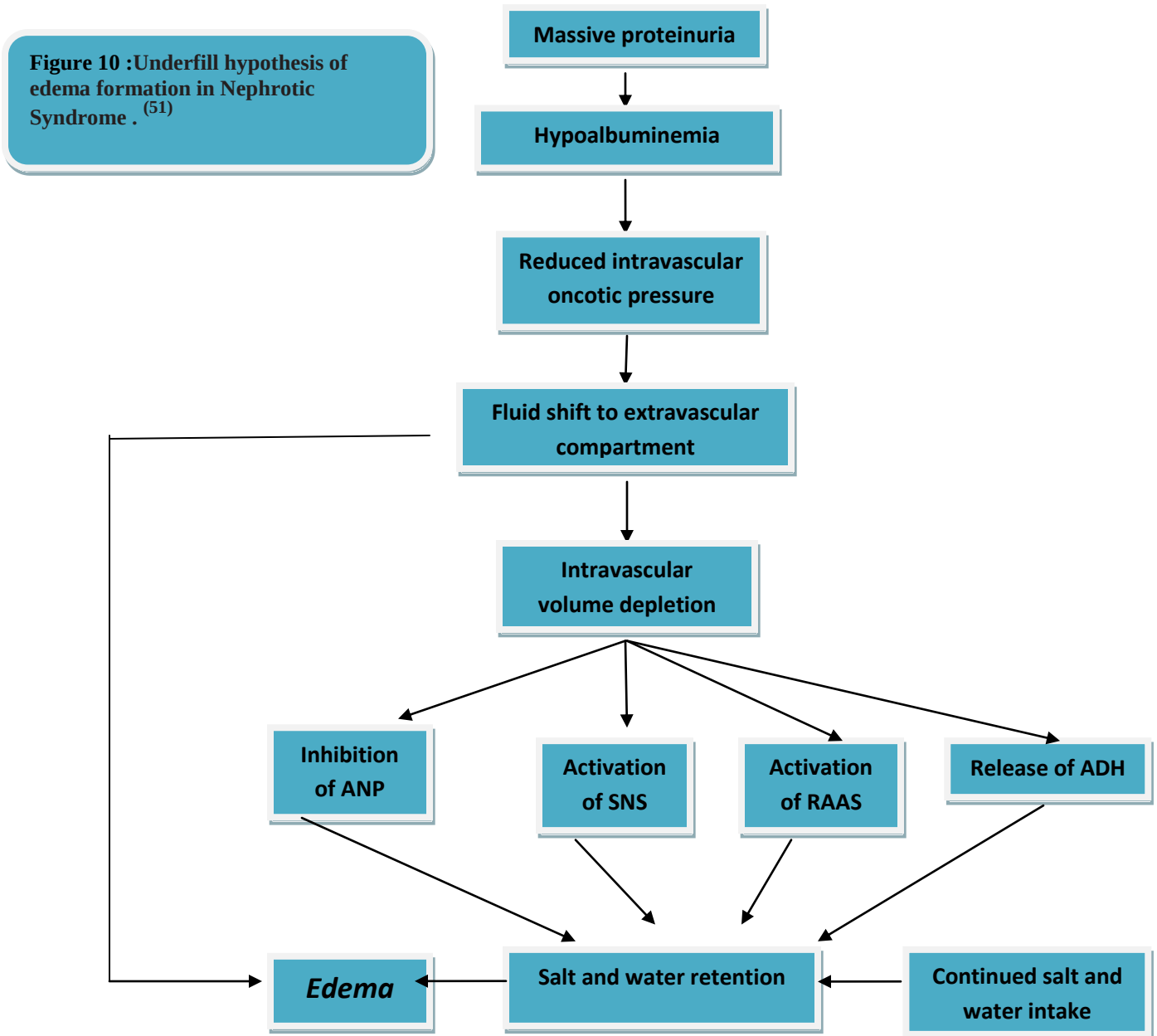
إن نقص الحجم داخل الوعاء ، يؤدي لتفعيل آليات المعاوضة التالية :

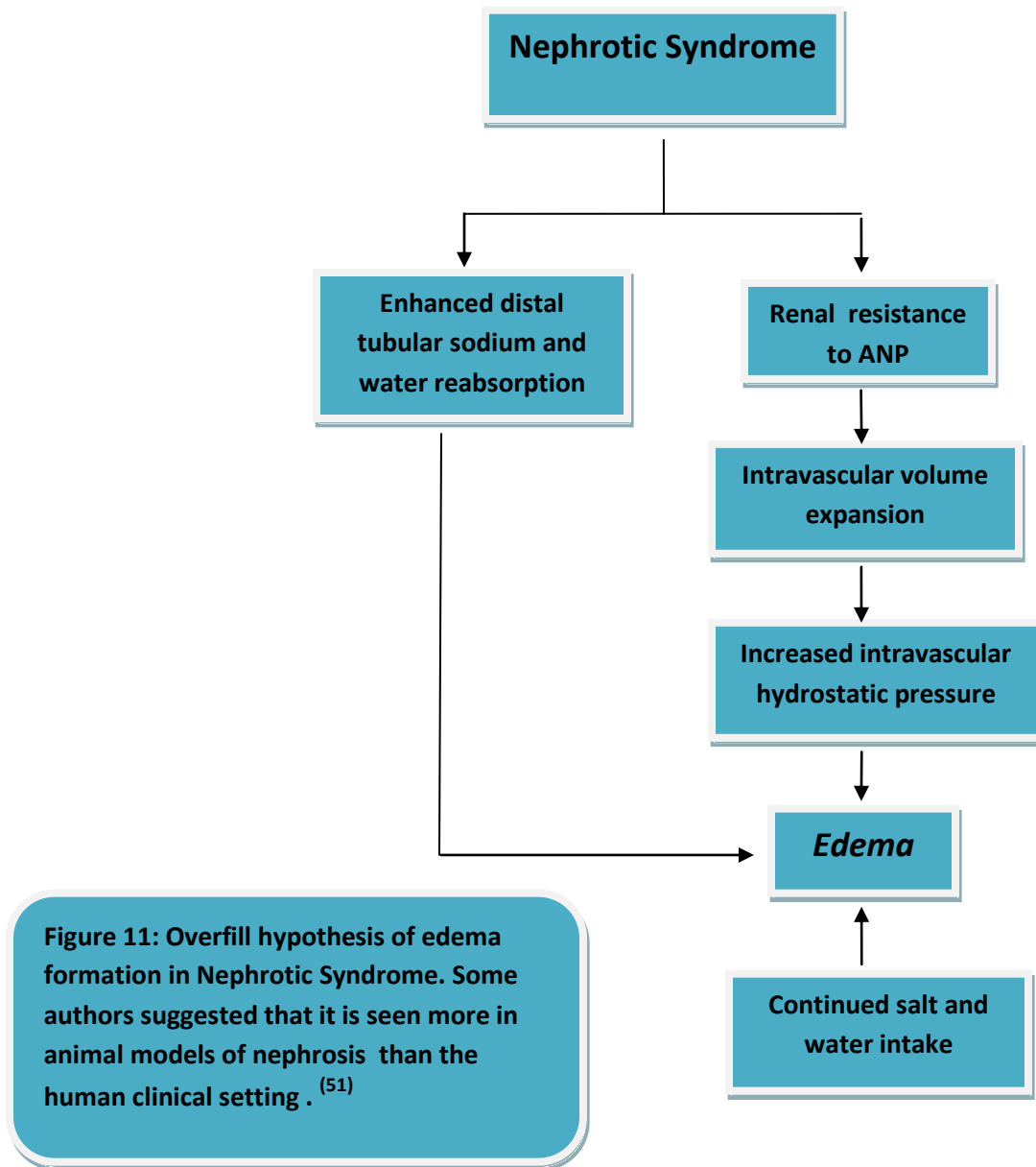
1 . الجهاز العصبي الودي .

2 . جهاز الرينين - الأنجيوتنسين – ألدوستيرون .

3 . إفراز الهرمون المضاد للإدرار (الفازوبرسين - ADH) .

مما يؤدي لاحتباس الصوديوم والماء من قبل الكلية كما هو موضح بالشكلين التاليين : (31)





التظاهرات السريرية والتشخيص : Clinical Features and Diagnosis

القصة السريرية : إن التشخيص السريري للتناذر النفروزي البدئي غالبًا سهل . حيث يراجع الطفل غالبًا بشكاية وذمات صباحية ما حول الأجفان ، أو وذمات معممة تشمل كامل الجسم . قد يكون هناك قصة إنتان تنفسي علوي تسبق هذه الشكاية . (31)

قصة بيلة دموية عيانية مرافقة هو أمر غير معتاد في التناذر النفروزي حيث قد تحدث بنسبة 3% من الحالات فقط ، أما البيلة الدموية المجهرية فقد توجد بنسبة 23 % من مرضى التناذر النفروزي قليل التبدلات ، وبنسبة أعلى في الأنماط النسيجية الأخرى . (25)

النقص الشديد للحجم داخل الوعاء قد يؤدي لتطور قصور كلوي حاد ما قبل كلوي ، كما أن بعض الأطفال قد يراجعون بشكاية شح بول أو انقطاع بول ، وإن تصحيح نقص الحجم قد يعاكس القصور الكلوي ، ويمنع تطور هنحو النخر الأنبوبي الحاد .

إن وجود قصة لأعراض جهازية مرافقة تشمل : الحرارة ، نقص الوزن ، التعرق الليلي ، تعدد البيلات ، السهاف ، تساقط الشعر ، قرحات فموية ، طفوح ، ألم بطني ، ألم مفصلي أو تورم مفصلي ، تستدعي تحريها على نطاق أوسع ، حيث يعكس وجود أمراض جهازية قد تكون السبب الأساسي الكامن وراء تطور التناذر النفروزي كمرض مرافق لها مثل : الذئبة الحمامية الجهازية SLE ، فرغرية هينوخ شونلاين ، والداء السكري . (31)

القصة الدوائية هامة ، فقصة تناول أدوية معينة مثل : NSAIDS الذهب ، البنسلامين ، قد تكون وراء تطور التناذر النفروزي .

القصة العائلية هامة ، وذلك لأن بعض أسباب التناذر النفروزي قد تكون عائلية .

لا بد من نفي الأسباب الأخرى للوذمات المعممة : القصور الكبدي المزمن ، القصور القلبي ، وسوء التغذية .

الفحص السريري : يشمل الفحص السريري فحص كامل أجهزة الجسم ، وعلى وجه الخصوص :

- 1 . فحص البطن : لتحري وجود الحبن ، ووجود إيلام بفحص البطن قد يقترح تطور التهاب البريتوان الجرثومي البدئي (هو اختلاط مهدد للحياة) ، بالإضافة لذلك لا بد من نفي حدوث نقص تروية بالأمعاء كاختلاط لنقص الحجم داخل الوعاء المرافق للتناذر النفروزي . (31)

2 . فحص الصدر : وجود قصة سعال أو أعراض عسرة تنفسية مرافقة أو كلاهما ، يقترح تطور انصباب جنب مرافق أو وذمة رئوية مرافقة ، كاختلاط نادر للتناذر النفروزي ، والتي ترجح الأسباب الثانوية للنفروز أكثر من البدئية .⁽³¹⁾

3 . لابد من قياس الضغط الشرياني الدموي عند مرضى التناذر النفروزي ، حيث قد يكون منخفضاً (كنتيجة لنقص الحجم الوعائي) ، أو مرتفعاً (كنتيجة لاستجابة الجهاز العصبي الودي لنقص الحجم الوعائي ، أو نتيجة لتطور الخثار الوريدي الكلوي) .⁽³¹⁾

لوحظ ارتفاع الضغط الشرياني الدموي بنسبة 50 % لدى الأنماط النسيجية الأخرى باستثناء النفروز قليل التبدلات .⁽²⁵⁾

4 . لابد من فحص الأطراف الأربعة لتحري وجود الحرارة الموضعية ، الألم والإيلام ، التي تقترح وجود خثار وريدي .⁽³¹⁾

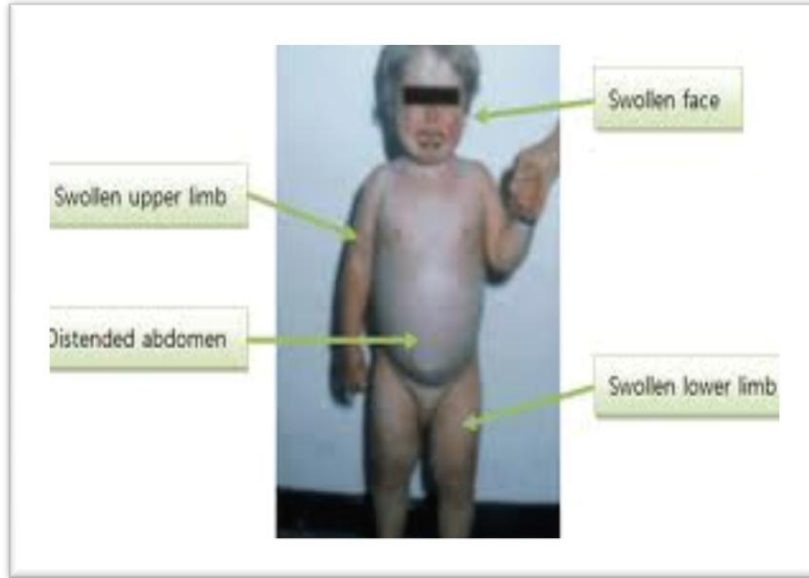


Figure 12: يوضح أهم التظاهرات السريرية للتناذر النفروزي⁽¹⁾

التشخيص المخبري Laboratory Diagnosis:

إن التناذر النفروزي يشخص بالثلاثي التالي :

- 1 . الودمات المعمة .
- 2 . البيلة البروتينية الغزيرة .
- 3 . نقص ألبومين المصل .

هذا بالإضافة لزيادة مستوى الكوليسترول والشحوم الثلاثية بالمصل ، وعليه فإن الاستقصاءات المخبرية المطلوبة :

أولاً : فحص البول Urinalysis :

❖ فحص البول والراسب : (3)

- 1 . يظهر وجود البيلة البروتينية بالبول Proteinuria (+ 3 أو + 4) بتحري وجود البروتين ب dipstick بالبول .

- 2 . كما يظهر وجود بيلة دموية مجهرية ، أو اسطوانات الكريات الحمر .

- 3 . الجسيمات الشحمية ، اسطوانات هياينية .

❖ جمع بول 24 ساعة : هو المعيار الذهبي للتشخيص ، حيث يظهر بيلة بروتينية < 40

مغ / 2م / ساعة أو 50 مغ / كغ / بول 24 ساعة .

❖ آحين / كرياتينين في عينة بول عشوائية < 2 مغ / مغ .

❖ رحلان آحيات البول : يظهر ضياع الألبومين بالبول فتسمى عندها : بيلة بروتينية انتقائية .

ثانياً : الفحوصات الدموية :

في حال كانت الإصابة نموذجية ، تطلب الفحوصات المخبرية التالية :

- 1 . التعداد العام والصيغة : قد يُلاحظ ارتفاع مستويات الخضاب والهيماتوكريت بشكل خفيف مرافق لنقص الحجم الوعائي ، بالإضافة لوجود فقر دم سوي الكريات مرتبط بضياع الأريثروبويتين في البول . ارتفاع تعداد الصفيحات شائع وقد يصل حتى 5×10^8 وحتى 10^9 / الليتر .⁽⁵²⁾

- 2 . الشوارد : وهي عادةً ضمن الحدود الطبيعية .

- ❖ قد يُلاحظ انخفاض بمستويات صوديوم المصل ويكون النقص عادةً تمديدًا تالي لاحتباس الماء ، والإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار . (3)
- ❖ بوتاسيوم المصل قد يكون مرتفعًا عند مرضى شح البول والقصور الكلوي الحاد . (3)
- ❖ نقص مستويات الكالسيوم بالمصل كنتيجة لضياع 25-هيدروكسي فيتامين D3 في البول . (53)

3 . وظائف الكلية : تشمل البولة الدموية وكرياتين المصل ، تكون عادةً ضمن الحدود الطبيعية ، أو مرتفعة بشكل طفيف كنتيجة لنقص معدل الرشح الكبي التالي لنقص الحجم الوعائي . (3)

4 . البروتين الكلي : يكون > 5.5 غ / دل ، ألبومين المصل : > 2.5 غ / دل .

5 . رحلان بروتينات الدم : يظهر انخفاض مستويات الألبومين بالمصل ، مع ارتفاع مستويات 2α ميكروغلوبولين ، وبنسبة أقل β ميكروغلوبولين ، بينما تكون مستويات δ ميكروغلوبولين ناقصة . (3)

6 . الغلوبولينات المناعية : يلاحظ ارتفاع IgM ، انخفاض IgG ، IgA ناقص بشكل طفيف ، IgE مرتفع أو طبيعي . (3)

7 . عوامل التخثر : لوحظ ارتفاع مستويات الفيبرينوجين ، وانخفاض مستويات أنثي ترومبين 3 . (3)

8 . الشحوم الثلاثية والكوليسترول : يُلاحظ ارتفاع مستوياتها ، ويعود ذلك إلى :

❖ زيادة التصنيع بالكبد للكوليسترول والشحوم الثلاثية والليبوبروتينات ، وذلك لتعويض نقص بروتينات الدم المرافق . (3)

❖ نقص مستوى تدرك الليبوبروتينات ، بسبب نقص نشاط خميرة الليبوبروتين ليباز التي تحول VLDL بشكل طبيعي إلى LDL ، مع زيادة طرح HDL في البول .

وكنتيجة لذلك ، لوحظ أن المريض الذي لديه نقص شديد بمستوى ألبومين المصل ، لديه زيادة واضحة بمستويات الشحوم الثلاثية والكوليسترول و VLDL . (54:55:56)

في حال كانت الإصابة غير نموذجية ، تضاف الاستقصاءات التالية لنفي الأسباب الثانوية للتناذر النفروزي ، كما أنها تُطلب عند أي إصابة بالتناذر النفروزي للمرة الأولى : (31)

1 . مستويات المتممة C3 – C4 . 2 . ANA . 3 . Anti- DNA .

4 . أضداد HIV . 5 . مصليات التهاب الكبد B – C .

ثالثاً : الاستقصاءات الشعاعية :

1 . إيكو البطن والجهاز البولي : ليس من الأمور التي تجرى بشكل روتيني عند مرضى التناذر النفروزي إلا في حالات معينة : (31)

❖ كوجود بيلة دموية عيانية .

❖ ارتفاع الضغط الشرياني المستمر غير المفسر .

❖ نقص صفيحات الدم .

وذلك لنفي تطور خثار الوريد الكلوي ، الذي يعتبر اختلاط خطير للنفروز .

2 . صورة الصدر : تجرى عادةً بشكل روتيني قبل تطبيق تفاعل السلين ، لنفي وجود انتان صدري مرافق ، أو لكشف وجود انصباب الجنب المرافق لنقص ألبومين المصل .

اختلاطات التناذر النفروزي : The Complications

أولاً : الإنتان : يعد أخطر اختلاطات التناذر النفروزي ; وتشمل عوامل الخطورة المؤهبة للإصابة بالإنتان.

1 . انخفاض مستويات IgG المصلية ، تالي لضياعه في البول .

2 . اضطراب وظيفة الخلايا اللمفاوية التائية .

3 . انخفاض مستويات العوامل B (C3 Proactivation) و D ، وكلاهما من العوامل في السبيل البديل للمتممة ، مما يؤدي لنقص القدرة على طهي الجراثيم المحفوظة مثل المكورات الرئوية . (57،58)

4 . بالإضافة لذلك ، فإن استخدام الستيروئيدات والأدوية المثبطة للمناعة في العلاج تزيد من خطورة الإصابة بالإنتان .

إن أشيع وأخطر أنواع الإنتان كاختلاط للتناذر النفروزي ، هو التهاب البريتوان الجرثومي البدئي

(Primary bacterial peritonitis)، حيث تبلغ نسبة حدوثه عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي

5% . (59)

تشمل أنواع الإنتانات الأخرى : التهاب النسيج الخلوي Cellulitis، انتان الدم Sepsis، التهاب السحايا وذات الرئة .

تشمل أعراض الإنتان وعلى الأخص عند الإصابة بالتهاب البريتوان الجرثومي: الحرارة ، المضض البطني ، تسرع القلب ، وذلك في سياق الودمات المرافقة والحبس المرافق.

إن تشخيص التهاب البريتوان قد يكون صعباً ، وذلك بسبب استخدام الستيروئيدات في سياق علاج المرض، والذي قد يُقنع ويُخفي الأعراض الجهازية وعلامات الإنتان . وبالتالي عند الشك بالتشخيص ، فإن بزل الحبن مستطب ، مع إرسال عينات للفحص الخلوي والكيميائي والتحري المباشر والزرع . يمكن وضع التشخيص من خلال التظاهرات السريرية لالتهاب البريتوان وتعداد الكريات البيض لسائل البريتوان أكثر من 250 خلية / مم³ . (60، 61)

المكورات الرئوية هي أشيع العضويات الممرضة المسببة لالتهاب البريتوان الجرثومي ،بالإضافة للإيشريشيا القولونية (E-coli) ، ولابد من البدء بالتغطية الانتانية واسعة الطيف حتى صدور نتائج الزرع والتحسس .

تشمل استراتيجيات الوقاية من التهاب البريتوان الجرثومي البدئي : التلقيح ضد العضويات الممرضة المحتملة بالتوافق مع صادرات وقائية .

إن التلقيح ضد المكورات الرئوية مطلوب ، ووجد أنه أكثر فعالية عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي الحساس على الستيروئيد ، مقارنةً بالأطفال المصابين بالتناذر النفروزي المعند على الستيروئيد ، وفي الأطفال غير الموضوعين على معالجة بالستيروئيدات مقارنةً بالمعالجين منهم . وعليه تم اقتراح تطبيق لقاح الرئويات الخماسيديد السكريد عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي، والذين هم على خطورة عالية أو متوسطة ، والذين تتراوح أعمارهم ما بين 24 شهر – 59 شهر، وذلك عند بدء المرض وقبل البدء بالعلاج (يجب تطبيقه قبل أسبوعين من البدء بالعلاج بالستيروئيدات) ، أو عند دخول الطفل بحالة هجوع ، أو عند انتهاء العلاج. (62، 63، 64)

الإنتانات الفيروسية ، وعلى الأخص الحماق ، قد تكون أيضاً مهددة للحياة عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي ، وعليه لابد من تطبيق لقاح الحماق لديهم في حال سلبية أضداد المرض لديهم . كما يمكن

تطبيقه إذا كان الطفل بحالة هجوع ، أو على جرعة منخفضة من العلاج بالستيروئيدات كل ثاني يوم ، دون وجود خطورة من تطبيقه . (31)

إذا كان الطفل موضوع على معالجة مثبتة للمناعة وغير ملقح، مع وجود قصة مثبتة للتعرض للحماق ، فإن الغلوبولين المناعي VZIG يجب أنيطبق خلال 96 ساعة من التعرض، لتقليلخطر الإصابة الجهازية بإنتان الحماق . (31)

إن استخدام الصادات الوقائية عند الإصابة بالتناذر النفروزي مختلف عليه . فاقترح تطبيقها عند المرضى ذوي الخطورة العالية ، خاصة وأن لقاح الرئويات لا يغطي جميع الذراري وذلك عند: الأعمار الأقل من سنتين ، مرضى التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيد ، مرضى التناذر النفروزي الناكس المتكرر ، وجود إصابة سابقة بالمكورات الرئوية . (65)

ثانيًا: الخثار Thromboembolism :

تُقدر خطورة الإصابة بالخثار عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي 1.8 - 5% (66) ، مع زيادة هذه النسبة عند مرضى التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيد ، مقارنةً بمرضى التناذر النفروزي الحساس على العلاج بالستيروئيد . (67)

إن العوامل المؤدية لزيادة خطورة تطور فرط الخثار تشمل التالي :

1 . زيادة اصطناع عوامل التخثر في الكبد (1 ، 2 ، 5 ، 7 ، 8 ، 10 ، 13) ، بالإضافة لزيادة ضياع العوامل المضادة للتخثر في البول (أنتي ترومبين 3) .

2 . زيادة تجمع الصفائح . 3 . فرط شحوم الدم . 4 . فرط اللزوجة والتي تعزى لزيادة مستويات الفيبرينوجين المفعول ولنقص الحجم داخل الأوعية . 5 . الاستخدام المفرط للمدرات في حالة الودمات الشديدة ، والتي تعد السبب الأهم المؤهب للخثار . (68)

إن معظم حالات الخثار هي وريدية المنشأ ، وإن أشيع أماكن الإصابة هي أوردة الطرفين السفليين العميقة ، الأوردة الفخذية الإليوية ، والوريد الأجوف السفلي .

خثرة الوريد الكلوي Renal Vein Thrombosis ، قد يتظاهر ببيلة دموية عيانية ، مع أو بدون قصور كلوي حاد، ويعتمد تشخيصه على إجراء إيكو دوبلر أو مرنان للأوعية الكلوية ، وذلك لنفي أو تأكيد التشخيص . (31)

الصمة الرئوية Pulmonary Emboli ، هو أيضًا اختلاط مميت ، إذا لم يتم تشخيصه باكراً (31).

خثار الأوردة الدماغية ، هو اختلاط نادر ، وأشيع ما يصيب الجيب السهمي Saggital Sinus (68).

إن حدوث الخثار ، كاختلاط للتناذر النفروزي ، يستدعي إجراء دراسة خثارية كاملة ، لنفي الحالات الوراثية المؤهبة للخثار مثل : (طفرة العامل الخامس لللايدن) .

العلاج : إن علاج الحالات الحادة عند الأطفال المصابين ، هو تسريب الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMW ، ثم تحويل الطفل إلى الوارفارين الفموي وذلك لمدة 6 أشهر ، حيث يتم البدء بالوارفارين الفموي قبل يومين من إيقاف تسريب الهيبارين الوريدي). كما أن هؤلاء الأطفال يجب أن يُوضعوا على معالجة وقائية مضادة للخثار ، عند حدوث نكسٍ للتناذر النفروزي بالمستقبل . (69)

ثالثاً : المرض القلبي الوعائي : (31)

يُلاحظ تطور الاختلاط القلبي الوعائي بشكلٍ متزايد عند إزمان المرض عند الأطفال لفترة طويلة تشمل عوامل الخطورة : ارتفاع الضغط الشرياني ، فرط شحوم الدم ، المعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات وبعض الأدوية المثبطة للمناعة ومن أهمها : السيكلوسبورين . (70)

وبناءً على هذه الموجودات ، فإن المعالجة لفرط شحوم الدم المزمن ، وارتفاع الضغط الشرياني عند الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيد ، أو في حال استمرار العلاج لفترة طويلة ، هو أمرٌ مستطاب .

رابعاً : العسرة التنفسية : (31)

- قد تحدث كاختلاطٍ للتناذر النفروزي نفسه ، أو كاختلاطٍ للمعالجة المطبقة له .
- في حال نقص مستويات الألبومين بشكلٍ شديد ، فإن انصباب الجنب محتمل التطور .
- إن تسريب الألبومين بشكلٍ سريعٍ ، مع استخدام غير كافٍ للمدرات ، يشكل عامل خطورة لتطور وذمة رئوية حادة ، بسبب نزوح السوائل بشكلٍ سريعٍ من الحيز الخلالي إلى الحيز الوعائي.
- الصمة الرئوية ، يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار ، عند أي طفلٍ مصابٍ بالتناذر النفروزي ، والذي يُطور أعراض عسرة تنفسية ، أو نقص أكسجة حاد خلال سير المرض .

خامساً : المرض العظمي :

إن المعالجة طويلة الأمد بالستيروئيدات وبجرعاتٍ عالية تُسبب نقصاً بالكتلة العظمية عند الأطفال وزيادة ارتشاف بالعظم ، مما يُعرض أطفال التناذر النفروزي لخطورة متزايدة لتطوير نقص بالكثافة العظمية وتمعدن العظام لديهم . ومن عوامل الخطورة الأخرى : ضياع البروتين الرابط للفيتامين D في البول (71) ، ونقص مستويات الفيتامين D في المصل (72) . بناءً على هذه الموجودات ، فإن المعالجة بمشتقات الفيتامين D قد يكون مفيداً عند أطفال التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيد ، والذين هم على خطورة عالية لتطور المرض الكلوي المزمن .

سادساً : القصور الكلوي الحاد :

هو اختلاط غير شائع للتناذر النفروزي عند الأطفال . تشمل الأسباب الكامنة وراء ذلك : (31)

- 1 . نقص التروية الكلوية التالي لنقص الحجم الوعائي .
 - 2 . النخر الأنبوبي الحاد التالي لنقص التروية الكلوية .
 - 3 . خثرة الوريد الكلوي .
 - 4 . الودمة بالخلل الكلوي مع تغير وتبدل بنفوذية الكبد .
- وُجد أنه في حال تطور شح البول لدى طفلٍ مصابٍ بالتناذر النفروزي قليل التبدلات ، فإن التبدل بنفوذية الكبد يلعب الدور الأعظم وراء ذلك مقارنةً بنقص التروية الكلوية كسببٍ للقصور الكلوي الحاد . (73)

سابعاً : اختلاطات أخرى : (31)

قصور الدرق تحت السريري ، انغلاف الأمعاء ، الاختلاطات المرافقة للعلاج طويل الأمد بالستيروئيدات .

استطبابات الخزعة الكلويةRenal Biopsy Indications: (31)

- 1 . الأطفال بأعمار أقل من سنة ، وأكبر من 11 سنة .
- 2 . البيلة الدموية العيانية .
- 3 . ارتفاع الضغط الشرياني المستمر .
- 4 . استمرار القصور الكلوي الحاد ، مع ارتفاع ثابت بأرقام البولة والكرياتنين ، بغياب نقص الحجم داخل الوعاء .
- 5 . انخفاض مستويات المتممة C3 (النفروز الثانوي) .
- 6 . التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيدات SRNS.
- 7 . التناذر النفروزي المعتمد على العلاج بالستيروئيدات SDNS و التناذر النفروزي الناكس المتكرر FRNS ، قبل بدء العلاج البديل بالأدوية المثبطة للمناعة .
- 8 . اجراء خزعات كلوية للمتابعة كل سنتين عند الاستمرار بالعلاج البديل بالأدوية المثبطة للمناعة كدواء السيكلوسبورين .

Infections Cellulitis Disseminated Varicella Infection	Peritonitis
Cardiovascular Hyperlipidemia Coronary artery disease	Hypertension
Respiratory Pleural effusion	Pulmonary embolism
Hematologic Anemia	Venous thrombosis(more common) or arterial (less common)
Gastrointestinal	Intussusception
Renal	Acute renal failure Renal vein thrombosis
Endocrinologic Hypothyroidism , clinical and subclinical (more common in CNS)	Reduced Bone mineral density
Neurologic	Cerebral venous thrombosis
Treatment Related	
General	Infection , Hypertension
Steroids	Growth Impairment , Posterior capsular cataracts, Reduced bone Density , Avascular necrosis of femoral head .
Alkylating Agents	Hemorrhagic cystitis , dose - related oligospermia and premature Ovarian failure, increased risk of malignancy .
Calcineurin inhibitors	Gingival hyperplasia,hirsutism,hyperkalemia ,encephalopathy
Mycophenolate mofetil (MMF)	Nausea , vomiting ,diarrhea , dose – related leukopenia, Constipation, headache

Figure13: جدول يوضح أهم اختلاطات التناذر النفروزي⁽³¹⁾

العلاج : Treatment

يقسم العلاج إلى قسمين :

أولاً : العلاج العرضي .

ثانياً : العلاج النوعي .

أولاً : العلاج العرضي Symptomatic management :

1 . الحمية : تشمل الحمية المطلوبة عند مرضى التناذر النفروزي : (3)

- ❖ حمية عالية البروتين : حيث يكون الوارد من البروتين حوالي 130-140 % من الوارد اليومي المطلوب (= Recommended Dietary Allowance RDA) وذلك نسبة للعمر
- ❖ تحديد الوارد الملحي منصوص به من أجل الوقاية ولعلاج الوذمات ، مع حمية ذات وارد ملحي قليل جداً في حال كانت الوذمات شديدة .
- ❖ تحديد الوارد من السوائل : وهو مطلوب في حال نقص صوديوم المصل المتوسط إلى الشديد (صوديوم المصل > 125 مك / ل) .
- ❖ التقليل من الدسم المشبعة أمرٌ مهم للغاية في العلاج العرضي .
- ❖ يُفضل استهلاك الكربوهيدرات على شكل النشاء أو دكسترين المالتوز ، والابتعاد عن السكر الذي وُجد أنه يزيد من اضطرابات الشحوم .

2 . النشاط الفيزيائي: لا داعي لتحديد النشاط الفيزيائي لدى طفل النفروز ، وذلك لخطورة تطور الاختلاطات المرافقة للختار.

3. نقص الحجم الوعائي : (31:3) يحدث كنتيجة لضياع البروتين الشديد في البول ، كما يمكن تحريضه في بعض الأحيان في حال الاستخدام الجائر للمدرات .

التدبير :

تطبيق الألبومين 20 % بمقدار 1 - 2 غ / كغ ، وتسريبه على مدى 3-4 ساعات مع تقسيمه إلى جرعات تعطى كل 6-8 ساعات ، أو يُعطى بشكل تسريب مستمر مع مراقبة عدد ضربات القلب وعدد مرات التنفس والضغط الدموي، ثم يُتبع بتطبيق مدر العروة الفيورسيميد بجرعة 1-2 مغ /كغ ، وذلك بعد التأكد من تصحيح نقص الحجم الوعائي لتجنب زيادة نقص الحجم في حال استمرار وجوده .

استطبابات تطبيق الألبومين :

- 1 . الوذمات الشديدة . 2 . الحبن الشديد . 3 . انصباب الجنب .
- 4 . وذمة الأعضاء التناسلية . 5 . نقص الحجم الوعائي .

4 . المدرات Diuretics :

- ❖ يجب تطبيقها فقط في حالات الوذمات الشديدة وذلك بعد تصحيح نقص الحجم الوعائي المرافق للتناذر النفروزي (3)
- ❖ إن المدرات الأشيع استخدامًا هي مدرات العروة ، وأهمها الفيورسيميد الذي يعمل بشكل أساسي على ناقل $Na-K-2CL$ في القسم الصاعد الثخين من عروة هائلة . لوحظ عند مرضى التناذر النفروزي أن هناك عدة عوامل تؤثر على فعاليته ، وذلك كونه عالي الارتباط بالبروتين $Highly Protein Bounded$ ، وعليه فإن نقص ألبومين المصل سيؤدي لانخفاض معدل وصول الفيورسيميد إلى الأنبوب المعوج القريب وطرحه ضمن لمعة الأنبوب والقيام بتأثيره المطلوب . كما أن نقص ألبومين المصل سيؤدي لزيادة المستوى المصلي للدواء الحر وزيادة نزوحه مع السوائل إلى الحيز الخلالي (74) ومن الأسباب المحتملة الأخرى لتعنيذ الكلية على الاستجابة للفيورسيميد عند مرضى التناذر النفروزي هو البيلة البروتينية الغزيرة ، مما يؤدي لارتباط ألبومين البول مع المدر ضمن لمعة الأنبوب ونقص كمية الدواء الحر المطلوب تأثيره على القسم الصاعد الثخين من عروة هائلة (74) و للتغلب على هذه العوامل تم اقتراح التالي :

 - 1 . زيادة جرعة المدر .
 - 2 . تطبيقه بالترافق مع الألبومين .

- 3 . تطبيقه بالترافق مع المدرات التي تؤثر على الأنبوب البعيد .
- ❖ سريريًا : إن الجرعات الفعالة من الفيورسيميد الوريدي عند مرضى التناذر النفروزي مع وظيفة كلوية طبيعية تتراوح من 0.5-1 مغ / كغ كل 6-12 ساعة . وبشكل بديل عند تطبيق الفيورسيميد بالترافق مع الألبومين الذي يُحسن من فعاليته الدوائية ، يؤدي بالتالي إلى زيادة الحجم الوعائي ، وبالتالي تحسين التروية الكلوية ، وزيادة وصول الدواء للكلية وقيامه بالتأثير المطلوب . (75-76)
- ❖ في حال عدم فعالية الفيورسيميد لوحده ، هناك طريقة أخرى ، وهي تطبيقه بالترافق مع المدرات التيازيديّة ، التي تؤثر بشكل أولي على الأنبوب البعيد .
- كما يمكن تطبيقه مع السبيرونولاكتون بجرعة (5-10 مغ / كغ) ، أو الأميلوريد بجرعة (0.2-0.5 مغ / كغ) في حال كرياتنين المصل ضمن الحدود الطبيعية . (77)
- ❖ عند تطبيق المدرات ، لابد من مراقبة التأثيرات الجانبية لها بشكل لصيقوهي : (75)
- 1 . زيادة خطورة تطور الخثار .
 - 2 . الاضطرابات الشاردية مثل : نقص البوتاسيوم والقلاء الاستقلابي ، فرط كالسيوم البول والكلاس الكلوي .
 - 3 . السمية السمعية وخاصةً عند استخدام مدرات العروة .
- ❖ العلاج غير الدوائي للوذمات قد يكون فعالاً في بعض الحالات ويشمل :
- 1 . رفع الأطراف إلى مستوى القلب أو أعلى منه ، يؤدي لزيادة الضغط السكوني ضمن الأنسجة ، وبالتالي إعادة توزيع سوائل الوذمة ونزوحها من جديد للحيز الوعائي . بالإضافة لذلك رفع الصفن في حال وذمة الصفن الشديدة . (78)
 - 2 . من الطرق الآمنة والفعالة أيضاً ، مع أن استخدامها غير منتشر ، هو غمر الجسم بالماء حتى العنق . لأنه لوحظ أن هذه العملية تؤدي لزيادة الحجم الوعائي وبالتالي زيادة الإدرار والصادر البولي ، ونقص مستويات ADH والرينين والألدوستيرون ومستويات النورإيبينفرين في الجهاز الدوراني . (78)
 - 3 . في حال الوذمات الشديدة مع التطور لانصباب مرافق بالجانب وتطور الحبن ، فإنه يستطب إجراء بزل الجنب وبزل الحبن كعلاج عرضي .

5 . فرط الخثار : (3)

إن مرضى التناذر النفروزي مع نقص شديد بمستوى ألبومين المصل على خطورة عالية لتطوير الاختلاطات الخثارية .

يتم الوقاية من هذه الاختلاطات بتطبيق التالي :

- ❖ الحركة والنشاط الفيزيائي .
- ❖ تدبير نقص الحجم الوعائي المرافق لنقص ألبومين المصل ، والذي يؤدي لزيادة فرط اللزوجة بالدم .
- ❖ تطبيق الوارفارين بشكل وقائي عند المرضى الذين هم على خطورة عالية ، مع مستويات ألبومين المصل > 20 غ / ل ، ومستويات الفيبيرينوجين بالمصل < 6 غ / ل ، أو مستويات الأنتي ترومبين 3 بالمصل > 70 % عن الحد الطبيعي . كما يمكن تطبيق جرعة منخفضة من الأسبرين 5 مغ / كغ .
- ❖ يمكن تطبيق الهيبارين في حال تطور الصمات ، إما لوحده أو بالترافق مع العوامل الحالة للخرثرة .

6 . الأدوية الخافضة للضغط الدموي : (3)

يجب ضبط أي ارتفاع للضغط الشرياني الدموي ، ويمكن استخدام إما حاصرات بيتا أو حاصرات الكلس لتدبير الحالات الحادة من ارتفاع الضغط الدموي . ويتم تحويلها إلى مثبطات الخميرة القلبية للأنجيوتنسين ACEI في حال استمرار ارتفاع الضغط الشرياني الدموي ، بالإضافة لفعاليتها المعروفة في تخفيف البيلة البروتينية .

7 . فرط شحوم الدم :

- ❖ استمرار فرط شحوم الدم عند مرضى التناذر النفروزي ، يُعد عامل خطورة للتصلب العصيدي ، وقد يلعب دوراً هاماً في ترقى القصور الكلوي المزمن . (3)

❖ فرط شحوم الدم عند مرضى النفروز يشمل ارتفاع الكوليسترول الكلي ، VLDL كوليسترول LDL ، كوليسترول ، الغليسيريدات الثلاثية ، والليبوبروتين A ، هذا بالإضافة لتناقص مستويات HDL كوليسترول . (79 ، 80)

❖ فرط شحوم الدم يكون عابراً عند مرضى النفروز الحساس على الستيروئيد ، وعادةً ما تعود مستوياته للسواء بمجرد هجوع المرض ، على العكس من مرضى النفروز المعند على العلاج بالستيروئيد ، الذين يتميزون بوجود ارتفاع ثابت بمستويات شحوم الدم ، والتي تُعد عامل خطورة واضح لتطور الاختلالات القلبية الوعائية ، وأذية كبدية متروقية عند البالغين ، (81-85) وبالتالي فإن استخدام الأدوية الخافضة للشحوم عند مرضى التناذر النفروزي المعند يلعب دوراً هاماً في التخفيف من خطورة تطور هذه الاختلالات على المدى البعيد .

❖ تُعد الستاتينات (HMGCoA) أكثر خافضات الشحوم استخداماً عند الأطفال ، حيث لوحظ في عدة دراسات انخفاض واضح في مستويات الكوليسترول الكلي و LDL كوليسترول ، دون تغير واضح في مستويات HDL كوليسترول . (86)

❖ المعالجة آمنة دون آثار جانبية مُلاحظة عند الأطفال ، مع أن استخدامها على المدى الطويل غير مُثبت عند الأطفال عكس البالغين ، الذين يُبدون تحملاً جيداً للدواء على المدى البعيد مع آثار جانبية قليلة تشمل : ارتفاع خمائر الكبد وكرياتنين كيناز ، وبشكلٍ نادرٍ الإسهال . (87)

8 . الإنتانات والتمنيع :

- ❖ الوقاية من الإنتانات ، يُعد حجر أساس مهم عند جميع مرضى التناذر النفروزي.
- ❖ يمكن تطبيق لقاح الرئويات وهو لا يترافق مع خطورة عالية للنكس . (88)
- ❖ في حالات التهاب البريتوان الجرثومي البدئي يجب البدء بتغطية انتانية واسعة الطيف ، ضد المكورات الرئوية والجرثام سلبية الغرام ، بعد أخذ عينات من سائل البريتوان للفحص والزرع . (3)

❖ الحماق هو مرض خطير عند مرضى النفروز الموضوعين على علاج يومي بالستيروئيدات ، أو الموضوعين على مثبطات المناعة كعلاج بديل ، وبالتالي فإنه يجب تحري الحالة المناعية للمريض والتصرف بحسبها . في حال التعرض يجب تطبيق الأسكلوفير بشكل باكرٍ .

إن لقاح الحماق آمن وفعال ، عند دخول الطفل بحالة هجوع ، أو حتى إن كان على جرعة منخفضة من الستيروئيد كل ثاني يوم . (90:89)

9 . متفرقات :

1 . إن استقلاب الكالسيوم قد يتبدل عند مرضى التناذر النفروزي ، بشكلٍ تالي لضياع 25-هيدروكسي كولي كالسيفرول في البول مع البروتين الحامل له . وعليه فإن العلاج الوقائي بمشتقات فيتامين D قد يكون مفيداً ، ولكنه لا يقي بشكلٍ كاملٍ من الضياع العظمي . (91)

2. يجب تحري الحالة الدرقية عند مرضى التناذر النفروزي المثبت وجود قصور درق لديهم ، لضياع البروتينات الرابطة لليود في البول .

ثانياً : العلاج النوعي Specific Treatment :

لقد تم اعتماد الستيروئيدات كخط أول في علاج التناذر النفروزي البدئي منذ بدايات 1950 م . (31)

إن العلاج بالستيروئيدات هو العلاج البدئي في كل حالات التناذر النفروزي ، بغض النظر عن النمط النسيجي . إن معظم مرضى التناذر النفروزي يستجيبون على العلاج بالستيروئيدات بنسبة 80% ، حتى عند نكس المرض فإن الغالبية العظمى يُبدون الاستجابة نفسها للعلاج في كل مرة خلال سير المرض . فقط 1-3% من المستجيبين على العلاج بالستيروئيدات يصبحون معندين عليه بمرحلة لاحقة ويُدعون عندها : Late-non responders . (92)

أ . العلاج البدئي (العلاج بالستيروئيدات) :

يتم تصنيف التناذر النفروزي بناءً على الاستجابة على العلاج بالكورتيزون إلى :

Steroid-sensitive Nephrotic

1 . التناذر النفروزي الحساس على الستيروئيد

: (SSNS)Syndrom

هو بالتعريف : دخول المريض بحالة هجوع كاستجابة تامة على المعالجة بالكورتيزون لوحده⁽³¹⁾.

2 . التناذر النفروزي المعند على الستيروئيد Steroid-resistant Nephrotic Syndrom (SRNS):

هو بالتعريف : فشل دخول المريض بحالة هجوع كاستجابة على العلاج بالستيروئيد لمدة ثمانية أسابيع⁽⁹⁴⁻⁹³⁾، مع وجود اختلاف بين المؤلفين كتعريف ثابت ، فالبعض يُعرفه : فشل دخول المريض بحالة هجوع بعد تطبيق البريديزون بجرعة 60 مغ/م/2/اليوم لمدة أربعة أسابيع. والبعض الآخر يُعرفه : فشل دخول المريض بحالة هجوع بعد تطبيق البريديزون بجرعة 60 مغ/م/2/اليوم لمدة أربعة أسابيع ، يتلوها ثلاثة نبضات وريدية من الميتيل بريدينزولون بجرعة 1000 مغ/م/2 كل ثاني يوم ، مع استمرار بقاء البيلة البروتينية .⁽⁹⁶⁻⁹⁵⁾

Steroid-dependent Nephrotic Syndrom

3. التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد

: (SDNS)

هو بالتعريف : وجود استجابة تامة على العلاج بالكورتيزون ، مع دخول المريض بحالة هجوع تام بعد أربعة أسابيع من العلاج اليومي ، يتلوه حدوث نكسين متتاليين على الأقل إما خلال التخفيض ، أو خلال أسبوعين من إيقاف العلاج بالكورتيزون. هذه المجموعة تُوضع على جرعة منخفضة مستمرة من الكورتيزون كل ثاني يوم لمدة 6 أشهر، وذلك لتجنب حدوث النكس .⁽⁹⁷⁾

4 . التناذر النفروزي الناكس المتكرر Frequent Relapse Nephrotic Syndrome (FRNS):

هو بالتعريف : وجود استجابة تامة على العلاج بالكورتيزون ودخول المريض بحالة هجوع تام ، يتلوه حدوث نكسين أو أكثر خلال ستة أشهر من إيقاف العلاج الأولي بالكورتيزون ، أو نكس لأربع مرات أو أكثر خلال 12 شهر.⁽⁹⁷⁾

مرضى التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد SDNS ، والتناذر النفروزي الناكس المتكرر FRNS لديهم خطورة متزايدة لتطوير اختلاطات التناذر النفروزي واختلاطات المعالجة المطولة بالكورتيزون والأدوية المثبطة للمناعة ، مع وجود احتمالية مرافقة لتطور المرض نحو القصور الكلوي المزمن أو النهائي .

Figure 14: Definitions used in Idiopathic Nephrotic Syndrome ^(98,99,100,101)	
Classification	Definition
Nephrotic Syndrome	Edema, proteinuria >40 mg/m ² /hr or protein/creatinine ratio 0.2g/mmol(2 g/g) or 50 mg/kg/day , or 3-4+on urine dipstick , Hypoalbuminemia <25g/L (2.5mg/100mL).
Remission	Urinary protein excretion 4 mg/m ² /hr or 0-trace of protein on urine dipstick or protein/creatinine ratio<0.02 g/mmol(<0.2g/g) for 3 consecutive days.
Initial responder	Attainment of complete remission within initial 8 weeks of Corticosteroid therapy .
Initial non-responder/steroid resistance	Failure to achieve remission during initial 8 weeks of Corticosteroid therapy .
Relapse	Urinary protein >40 mg/m ² /hr or protein/creatinine ratio >0.2 g/mmol (2g/g) or 2+ protein or more on urine dipstick for 3 consecutive days .
Infrequent relapse	One relapse within 6 months of initial response or one to three relapses in any 12 months period .
Frequent relapse	Two or more relapses within 6 months of initial response or four or more relapses within 12 months period.
Steroid dependence	Two consecutive relapses during corticosteroid therapy or within 14 days of ceasing therapy .
Late non-responder	Proteinuria for >8 weeks following one or more remissions .

علاج التناذر النفروزي الحساس على الستيروئيد :

- يتم البدء مباشرة بالعلاج بالستيروئيدات فور تشخيص المرض عند طفلٍ فوق عمر السنة وأصغر من 11 سنة ، دون وجود ارتفاع بالضغط الشرياني ، بيلة دموية عيانية ، أعراض خارج كلوية ، مع مستويات المتممة ضمن السوي .

- على الرغم من أن المعالجة بالستيروئيدات يتم البدء بها غالباً فور تشخيص التناذر النفروزي، إلا أن الهجوع العفوي قد يحدث في 5% من الحالات خلال أسبوع أو أسبوعين من بدء المرض ، وعليه فإنه من الممكن التأخير ببدء العلاج وذلك لعدة أيام ، وذلك لوجود حالات مثبتة من الهجوع العفوي .⁽¹⁰²⁾

- يجب علاج أي إنتان مرافق قبل البدء بالستيروئيدات ، وذلك لتجنب حدوث زيادة بشدة الإنتان خلال فترة العلاج ، كما أن الإنتان الخفي قد يكون سبباً في التعنيد على العلاج بالستيروئيدات .⁽¹⁰³⁾

- البريدنيزون هو الدواء المفضل بالعلاج ، مقارنة بالبريدنيزولون ، على الرغم من أن البريدنيزولون يتميز بخاصيته الذوابة في الماء ، مما يجعله سهل الاستخدام عند الأطفال ، ولكن لوحظ أنه يؤخر تحقيق الهجوع مقارنة بنفس الجرعة العلاجية المطبقة من البريدنيزون .

- بروتوكول العلاج حسب **(ISKDC) International Study Of Kidney Disease in children** يُسمى بالبروتوكول القياسي **(Standard Regimen)** ، والذي يتم البدء به في علاج الهجمة الأولى من المرض ، وتم اعتباره كنظام أساسي تقارن به الأنظمة الأخرى المستخدمة في علاج التناذر النفروزي الحساس على الستيروئيد .

يتضمن البروتوكول تطبيق البريدنيزون بجرعة 60 مغ/م²/اليوم (الجرعة العظمى 80 مغ / اليوم) ، مقسمة على جرعتين ، وذلك لمدة أربعة أسابيع بشكل يومي ، متبوع ب 40 مغ/م²/اليوم (الجرعة العظمى 60 مغ / اليوم) ، مقسمة على جرعتين لمدة ثلاثة أيام متتالية فقط كل أسبوع ، وذلك لمدة أربعة أسابيع أخرى .⁽¹⁰⁴⁾

- حسب الدراسة الألمانية **(The Arbeitsgemeinschaft fur padiatrische Nephrologi (APN)** ، وُجد أن تخفيض الدواء كالتالي : 40 مغ/م² / اليوم كل ثاني يوم لمدة أربعة أسابيع ، يتوافق مع نسبة نكس أقل عند مرضى التناذر النفروزي ، مع انخفاض تواتر النكس عند المريض نفسه .⁽¹⁰⁵⁾

كما وُجد أنه يمكن إعطاء البريدنيزون ، كل ثاني يوم بجرعة صباحية وحيدة ، عوضاً عن تقسيمه لجرعتين. وُجد أن الاستجابة على العلاج في معظم الحالات يحدث خلال 10-15 يوم (الوسطي 11 يوم) .

بالنسبة إلى **ISKDC** ، يدخل حوالي 90% من الأطفال في مرحلة الهجوع خلال أربعة أسابيع من بدء العلاج بالبريدنيزون ، بينما حوالي 10% منهم سوف يحققون الهجوع خلال 6-8 أسابيع من بدء العلاج ،⁽¹⁰⁴⁾ والبعض الآخر منهم سوف يحققون الهجوع خلال 8-12 أسبوع من بدء العلاج اليومي بالبريدنيزون^(106:107) . ولكن بتطاول مدة العلاج اليومي بالستيروئيدات سوف يزيد خطورة تطور التأثيرات الجانبية المرافقة لها. بالتالي وبشكلٍ بديل ، عند المرضى الذين لم يحققوا الهجوع بعد أربعة أسابيع من بدء العلاج اليومي بالبريدنيزون ، فإنه يمكن تطبيق 3 أو 4 نبضات وريدية من الميثيل بريدنيزولون بجرعة

(1 غ/م/2/اليوم) كل ثاني يوم . فُوجد أنه بتطبيق هذا البروتوكول ، تم التخفيف من التأثيرات الجانبية للبريدنيزون ، عوضاً عن إطالة مدة العلاج اليومي به فوق الأربعة أسابيع ، وسرعة دخول هؤلاء المرضى بحالة الهجوع التام . (108)

- **APN** ، قارنت بين البروتوكول القياسي وبين تطبيق البريدنيزون بجرعة 60 مغ/م/2/اليوم بشكل يومي لمدة ستة أسابيع ، متبوع بـ 40 مغ/م/2/اليوم ، كل ثاني يوم لمدة ستة أسابيع أخرى (105) ، فوجدت بأن معدل النكس خلال 12 شهر من إيقاف العلاج عند تطبيق البروتوكول الثاني وهو ما يُسمى : **البروتوكول المطول** ، كان أقل مقارنة به عند تطبيق البروتوكول القياسي (36% VS 61%).

- لوحظ بتطبيق البروتوكول القياسي ، أنه تصل نسبة نكس التناذر النفروزي عند الأطفال حوالي 50-70% ، بينما بتطبيق البروتوكول المطول ، لوحظ انخفاض نسبة النكس حتى 25-30% ، وذلك عند تخفيض البريدنيزون على مدى ثلاثة أشهر أو أكثر . كما لوحظ انخفاض عدد الأطفال الذين يُبدون نكساً متكرراً للمرض عند تطبيق البروتوكول المطول لديهم بالعلاج .

- لا يوجد معلومات حتى الآن تُظهر أن العلاج لمدة تزيد عن سبعة أشهر قد تكون مفيدة .
- لوحظ أن تخفيض جرعة البريدنيزون بشكليطية بتطبيق البروتوكول المطول ، يشكل وقايةً من تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري ، مما يحافظ على هجوع المرض لفترة طويلة ويخفف من معدل النكس (109)

- وُجد بعدة دراسات أن إضافة مثبط مناعة كالسيكلوسبورين بشكلٍ مرافقٍ للعلاج البدئي بالستيروئيد لم يُغير من معدل النكس عند مرضى النفروز الحساس على الستيروئيد ، وذلك بمتابعتهم لمدة سنتين . (110)

علاج التناذر النفروزي الناكس :

- حوالي 30% من الأطفال سوف يطورون هجمة واحدة فقط من المرض ، ويحدث الشفاء لديهم بشكلٍ مؤكد بعد تطبيق شوطاً واحداً من الستيروئيدات ، و بقاء الهجوع بشكلٍ مستمرٍ لمدة 18-24 شهر بعد إيقاف العلاج سوف يعكس الشفاء المؤكد ، وخطر حدوث النكس لاحقاً يكون منخفضاً بشكلٍ كبيرٍ .
حوالي 10-20% من الأطفال سوف ينكسون بعد عدة أشهر من إيقاف العلاج بالستيروئيدات ، وذلك خلال أكثر من ثلاثة أشهر ، مع حدوث الشفاء لديهم بشكلٍ تام ، بعد 3 أو 4 هجمات من المرض ، والتي تستجيب للعلاج بالستيروئيدات فقط . (3)

النسبة الباقية من الأطفال وهي 50-60% سوف يُبدون نكسًا بمجرد إيقاف العلاج بالستيروئيدات أو عند بدء تخفيضها . إن خطورة النكس أكبر عند الأطفال بأعمار أقل من خمس سنوات عند بدء المرض ، وعند الأطفال الذكور، وهؤلاء يُبدون اعتمادًا على المعالجة بالستيروئيدات وصعوبات كثيرة خلال العلاج . (3)

- يتم علاج التناذر النفروزي الناكس بالبدء بالبريدينيرون بجرعة 60 مغ/م/2/اليوم (الجرعة العظمى 80 مغ / اليوم) ، مقسم على جرعتين ، ويستمر العلاج لمدة 3 أيام متتالية بعد تحقيق الهجوع (غياب البيلة البروتينية) ، متبوع ب 40 مغ /م/ 2 / اليوم جرعة صباحية وحيدة كل ثاني يوم ، حسب البروتوكول القياسي (ISKDC) . (104)

هناك عدة آراء تختلف حول ضرورة البدء بالعلاج بالبريدينيرون مباشرة بعد تأكيد وجود البيلة البروتينية بالبول لمدة 3 أيام متتالية ، وذلك لتجنب الاختلاطات المرافقة للوحدات التالية لنكس المرض (111)، أو أن يتم تأخير العلاج لعدة أيام (98) ، وذلك لإمكانية حدوث الشفاء بشكل عفوي وزوال البيلة البروتينية ، وذلك بنسبة تتراوح بين 15-30 % من الحالات ، دون الحاجة لوضع المريض على البريدينيرون مرة أخرى . (112-113)

لا يوجد هناك أدلة على أن تأخير العلاج لعدة أيام سوف يؤخر تحقيق الهجوع ، وبالتالي فإنه لا مانع من الانتظار عدة أيام قبل البدء بالعلاج ، خاصة إذا كان الطفل الناكس بحالة عامة جيدة مع غياب الوذمات .

- عند مرضى النفروز المعتمد على الستيروئيد ، يتم البدء بالبريدينيرون بجرعة 60 مغ/م/2/اليوم ، بشكل يومي حتى غياب البيلة البروتينية في البول ، ثم استمرار العلاج اليومي مدة 4-5 أيام ، ومن ثم البدء بالتخفيض التدريجي للبريدينيرون كل ثاني يوم ، حتى الوصول إلى جرعة تعادل 10 مغ/م/2/اليوم ، والاستمرار بها مدة 8-12 شهر ، وهي جرعة جيدة التحمل من قبل معظم الأطفال ، لضمان بقاء الطفل بحالة هجوع لفترة طويلة وتجنب حدوث النكس . (3)

- إن دور الإنتان التنفسي العلوي في تحريض نكس التناذر النفروزي أصبح ملموسًا بشكل واضح في الفترات الأخيرة ، حيث تصل نسبة نكس التناذر النفروزي المسبوق بالإنتان حوالي 71 % مقارنة ب 45 % فقط من قصة إنتان تنفسي علوي مثبتة تلاها تطور التناذر النفروزي بعدها . (114)

التأثيرات الجانبية للستيروئيدات :

1 . أشيع التأثيرات الجانبية ، وأكثرها تواترًا هي سحنة كوشينغ والبدانة . (115)

2 . ارتفاع الضغط الشرياني . (115)

- 3 . تباطؤ النمو .
- 4 . الاضطرابات العينية : أهمها الساد الخلفي ، وارتفاع ضغط العين . (117،116)
- 5 . التغيرات السلوكية : أهمها العنف ، فرط النشاط ونقص الانتباه ، واضطرابات النوم . (118)
- 6 . ترقق العظام ونقص تمعدنها : تكون إصابة العظم الاسفنجي أكثر شدة من العظم القشري ، ولوحظ أن أكثر الكسور شيوعاً عند الأطفال المعالجين بالستيروئيدات هي كسور الفقرات . (119)

ب . العلاج البديل (العلاج بمثبطات المناعة) :

يستطب العلاج البديل للتناذر النفروزي عند الأطفال في الحالات التالية :

- 1 . التناذر النفروزي المعند على الستيروئيد SRNS .
 - 2 . التناذر النفروزي الناكس المتكرر FRNS .
 - 3 . التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد SDNS ، وذلك في الحالات التالية :
- ❖ عند حدوث النكس على البريدينزون بجرعة < 0.5 مغ / كغ كل ثاني يوم ، بالإضافة لواحد أو أكثر من الحالات التالية :
- 1 . مطاوعة سيئة على العلاج من قبل الأهل والطفل .
 - 2 . تأثيرات جانبية شديدة وغير مقبولة على العلاج بالستيروئيدات .
 - 3 . وجود خطورة عالية لحدوث سمية : الداء السكري، الأطفال الذكور وعند قرب مرحلة البلوغ .
 - 4 . زيادة بعدد مرات النكس للمرض ، مع شدة الاختلاطات المرافقة له : قصور كلوي حاد ، فرط الخثار ، انتانات شديدة خلال سير المرض .
- ❖ عند حدوث النكس على البريدينزون بجرعة < 1 مغ / كغ كل ثاني يوم .

يتم إعطاء الأدوية المقترحة في العلاج البديل بالتوافق مع البريدينزون ، حسب البروتوكولات العلاجية وبعد أن يتم اجراء خزعة كلية لمريض النفروز .

الأدوية المستخدمة في العلاج البديل في التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SDNS) والتناذر النفروزي الناكس المتكرر (FRNS) :

1 . Levamisole :

- ❖ أول ما وُصف في التناذر النفروزي عند الأطفال كان بعام 1980 م .⁽¹²⁰⁾
- ❖ هو دواء مضاد للديدان مع خواص معدلة للمناعة .⁽¹²¹⁾ عُرف عنه أنه يقلل معدل النكس عند مرضى التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد SDNS.⁽¹²²⁻¹²⁶⁾
- ❖ الجرعة العلاجية : 2.5 مغ / كغ كل ثاني يوم ، لمدة 6-24 شهر .⁽¹²⁷⁾
- ❖ جيد التحمل من قبل معظم الأطفال .
- ❖ لا يتم استخدامه بشكل واسع لعدم توفره بشكل كبير .
- ❖ التأثيرات الجانبية : نقص العدلات ، الطفح الجلدي ، الاختلاطات العصبية وأهمها : فقدان الذاكرة والاختلاجات ، وفرط النشاط .^(128،129)
- ❖ فعاليته العلاجية مماثلة للسيكلوفوسفاميد عند مرضى FRNS و SDNS .⁽¹³⁰⁾

2 . الأدوية المؤلكة Alkylating Agents :

- ❖ تم استخدام الأدوية المؤلكة لمدة تزيد عن الأربعين سنة عند مرضى النفروز ، لتحقيق هجوع طويل الأمد .⁽³⁾
- ❖ أول ما وُصف استخدامها كان بعام 1963م⁽¹³¹⁾ للسيكلوفوسفاميد ، و1966م⁽¹³²⁾ للكلورامبوسيل
- ❖ السيكلوفوسفاميد بجرعة 2-3 مغ / كغ يوميًا ، والكلورامبوسيل بجرعة 0.2 مغ / كغ يوميًا ، لمدة 8 أسابيع ، أدت لانخفاض نسبة النكس بنسبة 70 % ، عند مرضى النفروز الناكس المتكرر FRNS ، لمدة 6-12 شهر من إيقاف العلاج .⁽¹³³⁻¹³⁷⁾
- ❖ لا يوجد فرق في الفعالية بين السيكلوفوسفاميد والكلورامبوسيل حسب دراسات مقارنة أجريت بينهما .⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾
- ❖ تم إجراء دراسة متابعة لأطفال التناذر النفروزي الموضوعين على الأدوية المؤلكة ، وذلك لتحري معدل النكس لديهم بعد سنتين وخمس سنوات متابعة⁽¹⁴¹⁾، فكانت النسب كالتالي :

1. في التناذر النفروزي الناكس المتكرر : كانت نسبة النكس بعد 2 و 5 سنوات متابعة هي : 72 % و 36 % على التوالي .
2. في التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد : كانت نسبة النكس بعد 2 و 5 سنوات متابعة هي : 40 % و 24 % على التوالي .

من أهم الأدوية المؤكدة المستخدمة في علاج التناذر النفروزي :

أولاً: السيكلوفوسفاميد Cycophosphamide :

- ❖ إن فعالية السيكلوفوسفاميد في تحقيق الهجوع والوقاية من النكس ، تم إثباتها منذ فترة تزيد عن الأربعين سنة . (142)
- ❖ حسب ISKDC، لوحظ انخفاض معدل النكس من 88 % عند مرضى التناذر النفروزي الناكس المتكرر FRNS المعالجين بالبريدينزون فقط ، حتى 48 % عند تشارك البريدينزون مع السيكلوفوسفاميد ، وذلك بعد فترة متابعة تصل حتى 22 شهر . (137)
- ❖ لوحظ زيادة فترة الهجوع عند تشارك السيكلوفوسفاميد مع الستيروئيدات ، بالمقارنة مع إعطاء السيكلوفوسفاميد لوحده (137، 143، 144)
- ❖ وُجد أن السيكلوفوسفاميد أقل فعالية عند مرضى النفروز SDNS مقارنة بمرضى النفروز FRNS . (145) بالإضافة لارتفاع معدل النكس لدى مرضى النفروز FSGS ، حيث تصل نسبة النكس حتى 73 % ، أو مرضى النفروز المنمي الميزانشيمي MPGN ، مقارنة بمرضى النفروز قليل التبدلات MCNS حيث تصل نسبة النكس حتى 22 % . (146)
- ❖ يتم إعطاء السيكلوفوسفاميد إما بجرعة علاجية فموية وهي 2 مغ / كغ / اليوم مدة 12 أسبوع ، أو بجرعات نبضية وريدية وهي 500 مغ / 2 / شهرياً لمدة 6 أشهر ، مع تحقيق هجوع بنسبة أعلى بتطبيق النبضات الوريدية (73 %) ، مقارنة بالعلاج الفموي (38 %) وذلك بعد 6 أشهر من إيقاف العلاج . (147)
- ❖ في حال تم إعطاء السيكلوفوسفاميد كعلاج فموي تكون مدة العلاج 12 أسبوع فقط ، وبجرعة

2 مغ / كغ / اليوم بحيث تكون الجرعة التراكمية 168 مغ / كغ ، دون تكرار الشوط العلاجي ،
أي يُطبق لمرة واحدة فقط .⁽³¹⁾

❖ لا يوجد فرق في الفعالية العلاجية للسيكلوفوسفاميد عند إعطائه لمدة 8 أسابيع أو 12 أسبوع .⁽¹⁴⁴⁾

❖ التأثيرات الجانبية : تُقسم إلى :

1 . تأثيرات حادة أهمها : تثبط نقي العظم ، التهاب المثانة النزفي ، الحاصة الدوائية ، الإنتان ،
والاضطرابات الهضمية .⁽³⁾

2 . تأثيرات مزمنة أهمها : الخباثات ، التليف الرئوي ، العقم وخاصة عند الذكور ، حيث أن
الجرعة التراكمية التي قد تؤدي لقلة أو انعدام النطاف تتراوح ما بين 150-250 مغ/كغ ، وهذه
السمية على الأقنار عكوسة بإيقاف الدواء .⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾

ثانيًا : الكلورامبوسيل Chlorambucil :⁽³⁾

❖ وُجد أن إعطاء الكلورامبوسيل لمدة 2.5- 12 أسبوع ، عند مرضى التناذر النفروزي ، يترافق
بمعدل نكس بنسبة 13% .

❖ الجرعة العلاجية : 0.2 مغ/كغ/اليوم فمويًا لمدة 8-12 أسبوع ، الجرعة التراكمية العظمى 12 مغ / كغ.

❖ التأثيرات الجانبية : أقل تأثيراتٍ جانبيةٍ مقارنةً بالسيكلوفوسفاميد ، وتشمل :

1 . التأثيرات الحادة : نقص العدلات ونقص الصفيحات وهي عكوسة خلال 1-3 أسابيع ،
التهاب الدماغ تالي للإنتان بفيروس الحصبة .

2 . التأثيرات المزمنة : أهمها الخباثات ، العقم عند الذكور وقد يكون انعدام النطاف غير
عكوس عند تجاوز الجرعة التراكمية 10-20 مغ/كغ .

3 . السيكلوسبورين Cyclosporine :

❖ من أهم الأدوية في المجموعة العلاجية Anti-Calceinur Agents .

❖ تم اعتماد السيكلوسبورين في علاج النفروز الناكس المتكرر والنفروز المعتمد على الستيروئيد
منذ عام 1985 .⁽¹⁵¹⁾

- ❖ أثبتت عدة دراسات أن السيكلوسبورين يخفض نسبة حدوث النكس عند 75-90% من مرضى النفروز SDNS . (152)
- ❖ معظم حالات النكس تحدث عند إيقاف العلاج بالسيكلوسبورين ، أو عند بدء تخفيضه ، وذلك بنسبة 50% من الحالات ، وعليه يمكن اعتبار هؤلاء المرضى كمرضى معتمدين على السيكلوسبورين .
- ❖ وُجد أن استخدام السيكلوسبورين لوحده سوف يزيد معدل النكس بعد إيقاف العلاج به ، مما يستدعي تطبيقه مع البريدينزون من أجل الحفاظ على هجوع المرض . (153)
- ❖ لا يوجد فرق في الفعالية العلاجية بين السيكلوسبورين والأدوية المؤكلمة ، حسب عدة دراسات مقارنة أجريت بينهما . (138,139,154,155)
- ❖ التأثيرات الجانبية : هامة وتشمل : (3)
- 1 . السمية الكلوية : أهمها التليف الخلالي ، عند العلاج به لمدة 4 سنوات أو أكثر .
- 2 . ارتفاع الضغط الدموي .
- 3 . فرط بوتاسيوم الدم .
- 4 . الشعرانية وضخامة اللثة .
- 5 . نقص مغنيزيوم الدم .
- ❖ بسبب التليف الخلالي التالي لاستخدام السيكلوسبورين ، وذلك عندما تكون مدة العلاج به أكثر من 4 سنوات ، فإنه يُنصح بأن تكون مدة العلاج به أقل من سنتين ، أو أن يتم إجراء خزعة كلية سنويًا في حال استمرار العلاج به (156)، خاصة وأن التغيرات الخلالية قد تحدث بغياب اضطراب وظائف الكلية . (157)
- ❖ الجرعة البدئية في العلاج : 4-6 ملغ / كغ / اليوم ، مُقسم على جرعتين ، مع إجراء عيار للمستوى المصلي للسيكلوسبورين أسبوعيًا ، للوصول إلى مستوى مصلي علاجي وهو 100-150 ml/ng ، مع إجراء معايرة شهرية له للتأكد من ثبات مستواه المصلي ، مع استمرار العلاج به مدة 6-12 شهر .
- ❖ يمكن خفض ثلث الجرعة العلاجية من السيكلوسبورين ، وذلك بإشراكه مع الكيتوكونازول ، من أجل خفض الكلفة المادية للدواء ، كما لوحظ فائدة إشراكهما في خفض الأذية الكلوية . (158)

4 : Tacrolimus.

- ❖ من أدوية المجموعة العلاجية Anti-Calceinur Agents .
- ❖ التاكروليموس ليس أفضل من السيكلوسبورين في علاج التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيدات SDNS . (159)
- ❖ من أهم التأثيرات الجانبية : الداء السكري المعتمد على الأنسولين العكوس بإيقاف الدواء . (160)

5 . Azathioprine :

- ❖ لا يوجد دراسات مؤكدة حتى الآن تُظهر فعاليته في تخفيض معدل النكس . (161-163)

6 . Mycophenolatemofetile (Celcept) :

- ❖ خلال السنوات العشر الأخيرة وُجد أن MMF أظهر فائدة علاجية عند مرضى النفروز SDNS ، حيث لوحظ أنه تم إنقاص أو إيقاف العلاج بالستيروئيدات عند 40-75% من الأطفال . (164،165)
- ❖ تزايد استخدامه بشكلٍ واسعٍ عند مرضى النفروز SDNS و FRNS ، كخط ثانٍ تالي للمعالجة بالأدوية المؤلكة والسيكلوسبورين ، عند عدم وجود تحسن واضح عليها .
- ❖ أظهرت عدة دراسات إمكانية استخدام MMF عند مرضى التناذر النفروزي SDNS لفترة طويلة تزيد عن 12 شهر . (3)
- ❖ لوحظ حدوث النكس تالي لإيقاف العلاج ب MMF ، كما ترافق بمعدل نكس عالي إذا كان المستوى المصلي له > 2.5 مكغ / مل . (166)
- ❖ ينصح العديد من المؤلفين باستخدام MMF عند مرضى التناذر النفروزي SDNS ، بشكلٍ مرافق للستيروئيدات ، عوضاً عن استخدام الأدوية المؤلكة ، وذلك عند المرضى الذين يشكون من التأثيرات الجانبية للأدوية المؤلكة .
- ❖ الأطفال الذين ينكسون باستخدام MMF لوحده ، فإن استخدامه بالتشارك مع السيكلوسبورين يحافظ على الهجوع مع الحاجة لجرعاتٍ علاجية أقل من السيكلوسبورين ، وبالتالي

التخفيف من درجة الأذية الكلوية كاختلاطٍ تالي للمعالجة بالسيكلوسبورين وتحسن واضح بوظيفتها .⁽¹⁶⁶⁾

- ❖ الجرعة العلاجية : 450-600 مغ / م² / اليوم x 2 (الجرعة العظمى 1000 مغ / اليوم) أو 15 مغ / كغ / اليوم ، وذلك لمدة 12 -24 شهر .
- ❖ التأثيرات الجانبية ⁽³⁾: الاضطرابات الهضمية (الإسهال ، الألم البطني) ، الاضطرابات الدموية وهي نادرة .



7 . Mizoribine :⁽¹⁶⁷⁾

- ❖ يتم استخدامه بشكلٍ واسعٍ في اليابان عند أطفال النفروز SSNS .
- ❖ استخدامه بجرعة 3-5 مغ / كغ / اليوم ، أدى إلى انخفاض بنسبة النكس حوالي 5%.

8 . Rituximab :

- ❖ هو ضد وحيد النسيلة (monoclonal anti-body) ضد مستضد (CD20) الموجود على سطح الخلايا البائية ، يعمل على استهلاك الخلايا البائية ، وبالتالي يتم استخدامه في العديد من الأورام كاللمفومات والأمراض المتواسطة بالمناعة .⁽¹⁶⁸⁾
- ❖ أول ما وُصف استخدامه في علاج التناذر النفروزي عام 2004م⁽¹⁶⁹⁾، وذلك عند أطفال التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SDNS) والمعدن على الستيروئيد (SRNS) ، حيث حقق نسبة هجوع عند 70-85% من الحالات .
- ❖ الجرعة العلاجية : 1-4 حقن وريدية بجرعة 375 مغ/ م²/أسبوعاً لمدة أربعة أسابيع، حيث تستمر فترة الهجوع 9-28 شهر بعد العلاج .⁽³⁾
- ❖ يتم تقدير الفعالية العلاجية لـ Rituximab بقياس مقدار الخلايا البائية الجائلة في الدوران ، بعد بدء تطبيق العلاج به .
- ❖ يُحدث الـ Rituximab تثبيط للخلايا البائية خلال فترة تتراوح بين ثلاثة شهور وحتى السنتين (وسطياً ستة شهور) ، وبالتالي فإنّ وضع المريض على معالجة وقائية بالباكتريم هو أمرٌ مستطاب خلال هذه الفترة .⁽¹⁷⁰⁾
- ❖ استطبابات استخدام الـ Rituximab تشمل التالي :⁽¹⁶⁸⁾

1. أطفال التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SDNS) الذين يطورون تأثيرات جانبية شديدة على العلاج بالستيروئيدات وأهمها : الساد ، البدانة ، ترقق العظام .

2. أطفال التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SDNS) مع الحاجة لاستخدام دوائين أو أكثر من الأدوية المثبطة للمناعة لضمان بقاء الطفل بحالة هجوع، وبالرغم من ذلك تطویر النكس عدة مرات أو حدوث تأثيرات جانبية شديدة مرافقة للعلاج الدوائي .

3. أطفال التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SRNS) ، حيث يغلب أن تكون له فائدة في حال تم تحقيق هجوع المرض لدى المرضى قبل بدء العلاج به باستخدام الأدوية الأخرى المثبطة للمناعة .

❖ مضادات استطباب استخدام ال Rituximab تشمل التالي : (168)

● مضادات الاستطباب المطلقة :

1. الارتكاس التأقي (Anaphylaxis) .

2. أطفال التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد (SRNS) التالي لوجود طفرات جينية لديهم .

● مضادات الاستطباب النسبية :

1. الارتكاس التحسسي التالي لتسريب الدواء (هو أمرٌ شائع ، ويتم تدبيره بتسريب الدواء بشكلٍ بطيء مع إعطاء معالجة دوائية مضادة للارتكاس التحسسي) .

2. وجود بيلة بروتينية غزيرة مستمرة رغم المعالجة المكثفة بالأدوية المثبطة للمناعة .

❖ التأثيرات الجانبية : خفيفة وعابرة . (3)

علاج التناذر النفروزي المعند على الستيروئيد :

- ❖ لوحظ أن السبب الوراثي يلعب دوراً هاماً في التعنيد على العلاج بالستيروئيدات والأدوية المثبطة للمناعة ، وفشل المريض في تحقيق هجوع المرض .⁽¹⁷¹⁾
- ❖ الإنذار ضعيف ، مع تطور التناذر النفروزي نحو القصور الكلوي النهائي عند نسبة كبيرة من الأطفال حوالي 50 % .
- ❖ لوحظ أن أشيع نمط نسيجي يتميز بالتعنيد على العلاج بالستيروئيدات ومُشخص بإجراء الخزعة الكلوية هو تصلب الكبد البؤري القطعي FSGS ، وبنسبة قليلة النفروز قليل التبدلات MCNS .⁽¹⁷¹⁾
- ❖ التشخيص الوراثي الباكر لأنماط التناذر النفروزي المعنّدة على العلاج بالستيروئيدات تلعب دوراً هاماً في تجنب تعرض المرضى للتأثيرات الجانبية للستيروئيدات والأدوية المثبطة للمناعة ، لعدم فعاليتها العلاجية لديهم وضرورة وضعهم على علاج بديل عرضي فقط .⁽¹⁷¹⁾
- ❖ يحدث نكس التناذر النفروزي عند 30-40 % من المرضى التالي لإجراء زرع كلية لديهم ، والمعند على جميع البروتوكولات العلاجية .⁽¹⁷¹⁾

❖ طرق العلاج المقترحة تشمل :

1. Pulse Methylprednisilone :

- ❖ الجرعة العلاجية : 30 مغ / كغ / اليوم وريدياً كل ثاني يوم لمدة أسبوعين ، ثم أسبوعياً لمدة 8 أسابيع ، ثم كل ثاني أسبوع لمدة 8 أسابيع ، ثم شهرياً لمدة 9 أشهر ، ثم كل ثاني شهر لمدة 6 أشهر ، بالترافق مع البريديزون الفموي ، وعند الضرورة يمكن إضافة السيكلوفوسفاميد أو الكلورامبوسيل .⁽¹⁷²⁾
- ❖ في دراسة راجعة أجريت على 11 طفلاً ، وُجد أن العلاج بالميتيل بريدنيزولون هو آمن وفعال في تحقيق الهجوع .⁽¹⁷³⁾
- ❖ تشمل التأثيرات الجانبية : الغثيان خلال تسريب الدواء ، ببطء النمو والإنتان والساد على المدى البعيد .⁽³⁾

2 . الأدوية المؤكدة : (3)

- ❖ ذات فائدة علاجية قليلة في علاج التناذر النفروزي المعند على الستيروئيدات ، وبالرغم من ذلك لازالت تستخدم حتى الآن ، إما لوحدها أو بالتشارك مع الستيروئيدات .
 - ❖ يتم استخدام السيكلوفوسفاميد أكثر من الكلورامبوسيل .
 - ❖ لوحظ أن تحقيق الهجوع يكون أفضل عند : (3)
 - 1 . المرضى الذين يُبدون استجابة جزئية على العلاج بالستيروئيدات .
 - 2 . المرضى الذين أبدوا استجابة بدئية تامة على العلاج بالستيروئيدات ، ثم تلاه بمرحلة متأخرة تعنيد تام عليها Late non-responders .
 - 3 . مرضى النفروز قليل التبدلات المعند على العلاج بالستيروئيدات .
- وذلك بالمقارنة مع التعنيد على العلاج بالستيروئيدات منذ البداية ، أو مرضى النفروز FSGS ، حيث يكون تحقيق الهجوع صعباً .
- ❖ وُجد أن العلاج الوريدي بالسيكلوفوسفاميد بشكل نبضات وريدية ، أفضل من العلاج الفموي في تحقيق الهجوع عند مرضى التناذر النفروزي .

3 . Vincristine و Azathioprine :

- ❖ لم يُظهروا أي فائدة علاجية عند مرضى التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيدات (161)

4 . Tacrolimus :

- ❖ فعال وجيد التحمل من قبل معظم الأطفال ، مع تحقيق هجوع كامل عند 81 % منهم ، وهجوع جزئي عند 13 % منهم (174)

5 . (Celcept) Mycophenolatemofetile :

- ❖ لا يوجد معلومات أكيدة على فائدته العلاجية في علاج النفروز المعند على الستيروئيد.
- ❖ وُجد أن تشاركه مع الميتيل بريدينزولون و ACEI يُخفف من البيلة البروتينية (175)

6 . السيكلوسبورين : (171)

- ❖ أظهر فائدة علاجية أفضل عند ترافقه مع الستيروئيدات .
- ❖ الآلية : تثبيط الاستجابة المناعية الخلوية للخلايا اللمفاوية التائية ، وذلك بتثبيطه لإنتاج عدد من السيتوكينات المفعلة لها وأهمها : IL-2 ، مما يؤدي بالنتيجة لذلك لتثبيط الاستجابة المناعية الخلوية وعدم إنتاج الأضداد .
- ❖ لوحظ ارتفاع مستويات السيتوكين IL-2 خلال وجود البيلة البروتينية ، وعودة مستوياته للسواء عند تحقيق الهجوع .
- ❖ وُجد أن السيكلوسبورين له خواص مخففة للبيلة البروتينية بآلية مستقلة لا علاقة لها بخواصه المثبطة للمناعة .

7 . العلاج العرضي Anti-proteinuric Agents:

- ❖ يتم اعتماده عند فشل جميع محاولات العلاج السابقة عند مرضى التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيدات .
- ❖ يعتمد بشكل أساسي على التخفيف من البيلة البروتينية الغزيرة عند مرضى النفروز .
- ❖ من أهم الأدوية المستخدمة :

1 . NSAIDs Non-Steroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDS) :

- ❖ أهمها : الإندوميتاسين .
- ❖ تخفف من البيلة البروتينية ، ولكن لوحظ ترافق استخدامها بشكل واضح مع انخفاض بمعدل الرشح الكبي .
- ❖ تظهر التأثيرات الجانبية لها بشكل واضح ، في حال وجود أذية كلوية ثابتة ، ولكنها عادة عكوسة بإيقاف الدواء . (176)

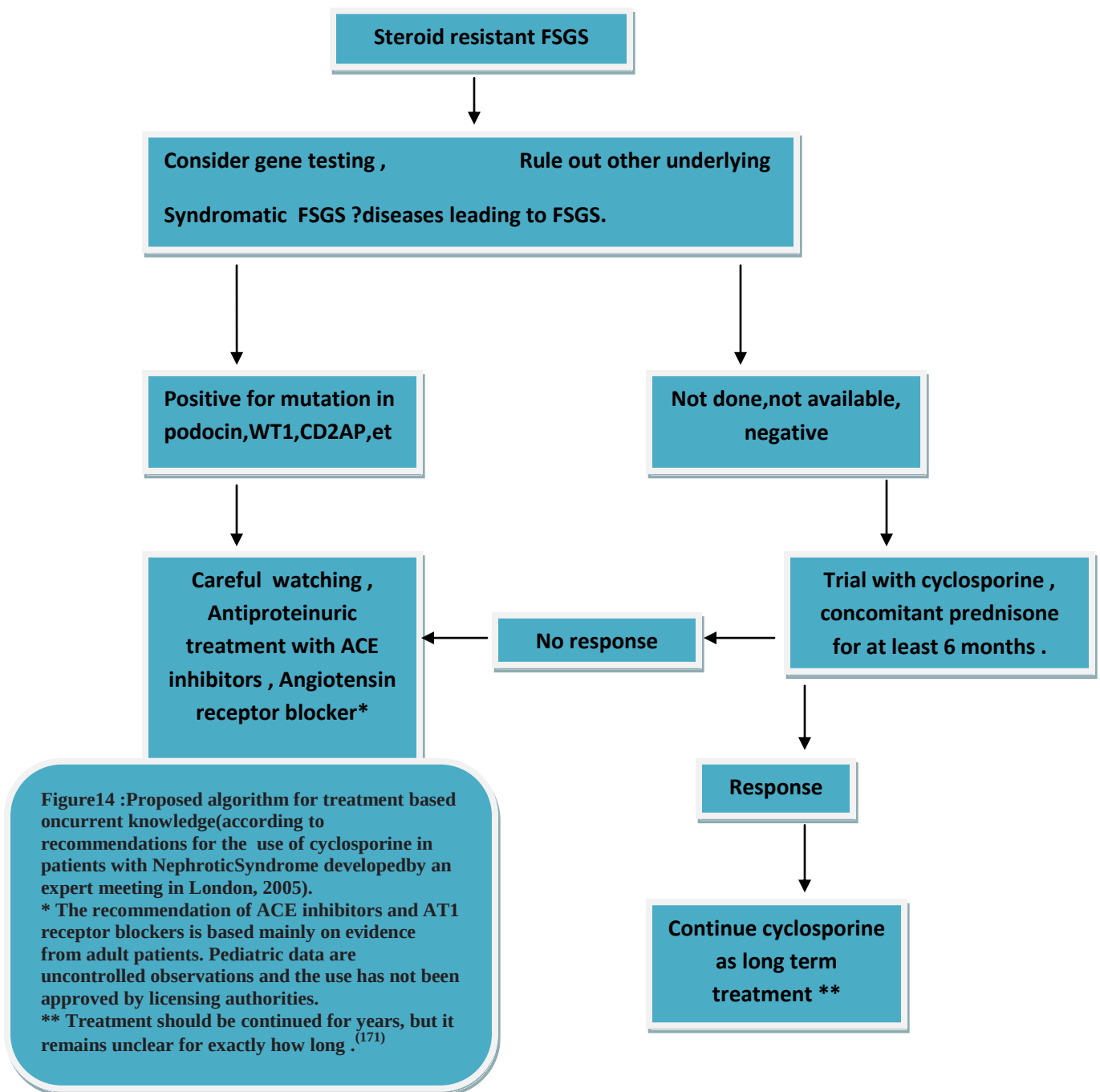
2 . الأدوية الخافضة للشحوم : (3)

- ❖ لوحظ أن ارتفاع شحوم الدم المرافق للنفروز المعند على الستيرويد سوف يسرع الترقى نحو التصلب الكبي ، وبالتالي يتم استخدام هذه الأدوية كعلاج عرضي هام خلال سير المرض .

3 . مثبطات الخميرة القالبية للأنجيوتنسين ACEIs ، مثبطات مستقبلات الأنجيوتنسين

: ARBs

- ❖ تزايد استخدامها بشكل واسع في الفترة الأخيرة عند استمرار البيلة البروتينية ، وفي ضبط الضغط الشرياني عند مرضى النفروز SRNS و SDNS . (31)
- ❖ الآلية : تنقص معدل الرشح الكبي ، تنقص الضغط السكوني عبر الوعاء ، وتعدل من نفوذية الغشاء القاعدي الكبي ، وبالنتيجة لها تأثيرات واضحة وجلية في تخفيف البيلة البروتينية (177،178،179) .
- ❖ في عدة دراسات أجريت على الإينالابريل وهو واحد من ACEIs ، وُجد أن خواصه المخففة للبيلة البروتينية لها علاقة بجرعته حيث : الجرعة المنخفضة تخفف البيلة البروتينية بنسبة 33% ، بينما الجرعة العالية منه تخفف البيلة البروتينية بمقدار 52% . (180)
- ❖ الكابتوبريل وهو واحد من ACEIs ، يُخفف من البيلة البروتينية بمقدار 50 % ، دون ترافقه مع انخفاض بمعدل الرشح الكبي عند مرضى النفروز SRNS . (181)
- ❖ لوحظ أن مشاركة ACEIs و ARBs يُخفف من البيلة البروتينية بشكل واضح ، دون ترافقه مع انخفاض بمعدل الرشح الكبي كتأثير مرافق لها . (182)



الإنذار Prognosis:

- 1 . إن أهم عامل إنذاري في الحفاظ على الوظيفة الكلوية على المدى الطويل في التناذر النفروزي هو الاستجابة البدئية على العلاج بالستيروئيدات ، وغياب البيلة البروتينية ، بغض النظر عن النمط النسيجي للتناذر النفروزي المشخص بالخزعة الكلوية .
- 2 . حوالي 80% من الأطفال المشخصين حديثاً بالتناذر النفروزي البدئي ، يستجيبون على العلاج بالستيروئيدات ويدخلون في حالة هجوع تام .⁽¹⁸³⁾
- 3 . إن الاستجابة على المعالجة بالستيروئيدات تختلف تبعاً للنمط النسيجي المشخص بالخزعة الكلوية ، مع نسبة 93% من الأطفال المشخصين كنفروز قليل التبدلات بالخزعة الكلوية يُبدون استجابة تامة على العلاج بالستيروئيدات ، مقارنةً بـ 56% منهم المشخصين باعتلال الكلية IgM ، و 30% منهم المشخصين بـ FSGS ، و 7% منهم المشخصين بالتهاب الكبد والكلية المنمي الغشائي MPGN ، وصفر% منهم المشخصين باعتلال الكلية الغشائي .⁽¹⁸³⁾ هذا بالإضافة إلى أن تواتر الاستجابة على المعالجة بالستيروئيدات يتناقص مع التقدم بالعمر منذ بدء تشخيص المرض .
- 4 . إن نكس التناذر النفروزي شائع ضمن مجموعة الأطفال المشخصين بالتناذر النفروزي الحساس على الستيروئيد وذلك بنسبة 70% ، كما لوحظ أن تواتر النكس يتناقص مع التقدم بالعمر منذ بدء تشخيص المرض . حيث وُجد بدراسة مجموعة كبيرة من الأطفال المصابين بالنفروز قليل التبدلات تناقص تدريجي بعدد مرات النكس ، وذلك بعد 8 سنوات من بدء تشخيص المرض حيث توقف النكس نهائياً عند 80% منهم .⁽¹⁸⁴⁾
- 5 . إن حوالي 40-50% من مرضى التناذر النفروزي المعند على العلاج بالستيروئيدات ، سوف يصلون لمرحلة القصور الكلوي المزمن أو النهائي ، وذلك خلال 5 سنوات من بدء تشخيص المرض على الرغم من المعالجة بالأدوية المثبطة للمناعة .
- 6 . لوحظ نكس التناذر النفروزي من النمط المصلب البؤري القطعي في الكلية المزروعة بنسبة تقدر بحوالي 30% من الحالات ، مع ضياع الطعم عند حوالي 50% من المرضى .⁽¹⁸⁵⁾
- 7 . كنتيجة لعدة دراسات أجريت على مدى عدة سنوات وُجد أن علاج النوبة الأولى من التناذر النفروزي يجب أن يكون بالستيروئيدات ، ولمدة لا تقل عن 6 أشهر وذلك لتخفيف معدل النكس .⁽¹⁸⁶⁾
- 8 . على الرغم من أن 50% من مرضى SSNS سوف يطورون نكس المرض عدة مرات ، مما يستدعي وضعهم على معالجة بالستيروئيدات بالإضافة للأدوية المثبطة للمناعة ، فإن الوظيفة الكلوية سوف تبقى ضمن الحدود الطبيعية ، وترتبط شدة المرض عندها بالاختلاطات المرافقة للأدوية من أجل بقاء المريض بحالة هجوع .⁽¹⁸⁶⁾

القسم العملي

* خلفية البحث وأهميته :

إن التناذر النفروزي البدئي (Idiopathic Nephrotic Syndrom) هو أشيع مرض يصيب الكبد الكلوية عند الأطفال . حوالي 80 % من الحالات تعزى إلى المرض قليل التبدلات (MCNS =

Disease MinimalChange) والنسبة العظمى تستجيب على المعالجة بالكورتيزون .

إن التناذر النفروزي البدئي المستجيب على المعالجة بالكورتيزون (الحساس على الكورتيزون) يعتبر سليم نسبياً ، حيث أن تطوره نحو المرحلة النهائية من القصور الكلوي نادر ، وحوالي 80% من هؤلاء الأطفال يدخلون في مرحلة هجوع طويل الأمد عفوي في الطفولة المتأخرة . (187،188)

لكن المرض في بدايته يتصف بالنكس المتكرر ، وهذا يضع الطفل أمام خطورة الإختلاطات الحادة مثل الإنتان ، نقص حجم الدم والخرثرات ، بالإضافة لذلك فإن النكس المتكرر يؤدي لإستخدام الكورتيزون بأشواط علاجية متكررة مما يؤدي لظهور آثاره الجانبية ، وقد نضطر لإستخدام مثبطات المناعة التي تضم الأدوية المؤلكلة (Alkylating Agents) كالسيكلوفوسفاميد للسيطرة على المرض . (189،190)

إن النموذج المثالي للمعالجة بالكورتيزون في الهجمة الأولى للتناذر النفروزي عند الأطفال هو الذي يحقق هجوع سريع للمرض (غياب البيلة البروتينية مع غياب الودمات) ، ويجب أن يكون قادر على الوقاية من النكس المتكرر ، الذي يتطلب إستخدام مثبطات المناعة كخط ثاني للمعالجة ، من ناحية أخرى يجب ألا يكون شديد بحيث يؤدي الى ظهور آثار جانبية هامة للكورتيزون.

إن أول بروتوكول قياسي (standard regimen) للمعالجة بالكورتيزون وضع من قبل الدراسة العالمية لأمراض الكلية عند الأطفال ((International Study of Kidney Disease in ChildrenISKDC)) في العام 1960 م ، وهو يتألف من بريدينزولون بجرعة 60 مغ/م2 (جرعة عظمى 80 مغ) تعطى يومياً مقسمة

على جرعتين لمدة 4 أسابيع تتبع بجرعة 40 مغ/م2 (جرعة عظمية 60 مغ) مقسمة على جرعتين تعطى على مدى 3 أيام متتالية بالأسبوع لمدة 4 اسابيع . (191)

العديد من المراكز أجرت تعديلات محدودة على هذا البروتوكول حيث أن جرعة 40 مغ/م2 أعطيت كل ثاني يوم بجرعة وحيدة خلال ال 4 أسابيع الثانية من الشوط العلاجي ، وهذا ما يسمى بالبروتوكول القياسي الذي يستخدم بشكل واسع . (192)

يوجد حاليًا أدلة واضحة بأن تعزيز المعالجة بالكورتيزون (مدة أطول) في الهجمة الأولى للتناذر النفروزي قد تنقص نسبة النكس اللاحقة للمرض . وفقاً لدراسة أجريت عام 2004 م ، فإن الأطفال الذين يتلقون معالجة بالكورتيزون لمدة 3 أشهر أو أكثر خلال الهجمة الأولى من المرض ، كانت لديهم نسبة نكس أقل بعد 12 شهر من الهجمة الأولى من أولئك الذين تلقوا شوط علاجي قياسي (8 أسابيع) ولكنه لم يكن واضحاً فيما إذا كان هناك نقص في حدوث مرض معتمد على الكورتيزون أو نقص في استخدام مثبطات مناعة كخط ثاني للمعالجة . (193)

وأبعد من ذلك فإن الدراسات ذكرت ظهور بعض الآثار الجانبية الهامة ، حيث كان تفسير الترابط بين زيادة مدة المعالجة بالكورتيزون وظهور الآثار الجانبية صعب .

على ضوء ذلك ، فإنه لا يوجد إجماع عالمي حول البروتوكول المثالي للمعالجة بالكورتيزون في الهجمة الأولى للمرض . حيث أن الجرعة الكلية ومدة المعالجة بالكورتيزون الأفضل التي تحقق هجوع طويل الأمد مع حدوث آثار جانبية أقل لم تحدد بعد . لذلك فإنه من الضروري إجراء دراسة لتحديد بروتوكول المعالجة الأفضل . هذه الدراسة ستقارن بروتوكول علاجي بالبريدنيزولون مع تخفيض بطيء خلال (16 أسبوع) مع البروتوكول العلاجي القياسي (8 أسابيع) المقترح من قبل ISKDC.

* أهداف البحث :

* الأهداف الأولية :

تحديد فيما إذا كان البروتوكول المطول (16 أسبوع) للمعالجة بالبريدنيزولون يطيل الفترة الزمنية قبل حدوث أول نكس ، وهي الفترة الزمنية الممتدة من إيقاف المعالجة الناجحة وحتى حدوث النكس ، عند الأطفال الذين لديهم هجمة أولى من تناذر نفروزي حساس على الكورتيزون .

* الأهداف الثانوية :

تحديد فيما إذا كان البروتوكول المطول (16 أسبوع) للمعالجة بالبريدنيزولون :

- 1 . ينقص نسبة النكس .
- 2 . ينقص نسبة الأطفال الذين يطورون نكس متكرر أو مرض معتمد على الكورتيزون.
- 3 . يترافق مع زيادة حدوث آثار جانبية للمعالجة بالكورتيزون .
- 4 . ينقص الحاجة لاستخدام مثبطات المناعة كخط ثاني وثالث للمعالجة كالسيكلوفوسفاميد ، السيكلوسبورين ، تاكروليموس ، MMF .

* تصميم البحث وطرائقه :

* تصميم الدراسة : دراسة مستقبلية تجريبية ، دراسة مقارنة .

* مكان وزمان الدراسة :

سيتم إنجاز الدراسة في مشفى الأطفال الجامعي بدمشق ، بدراسة مستقبلية تجريبية للأطفال المصابين بالهجمة الأولى من التناذر النفروزي الحساس على الكورتيزون ، خلال الفترة الزمنية الممتدة من

1-3-2013 ولغاية 1-3-2015 .

* مجموعة الدراسة :

تشمل الدراسة الأطفال الذين يطورون الهجمة الأولى من تناذر نفروزي حساس على الكورتيزون والذين يحققون الشروط التالية :

1. بروتين / كرياتينين في عينة بول عشوائية أكثر من 2 مغ / مغ ، حيث تؤخذ العينة من البول الصباحي الباكر .

2. عيار ألبومين المصل أقل من 2,5 غ / دل .

3. العمر أكبر من سنة وأصغر من 13 سنة عند تشخيص المرض .

4. الطفل لم يتلق معالجة سابقة بالكورتيزون أو بمثبطات المناعة لأي سبب كان .

5. لا يوجد دليل على وجود مرض جهازى أو تعرض لأدوية قد تترافق مع حدوث هجمة أولى من تناذر نفروزي حساس على الكورتيزون .

6. موافقة مكتوبة على الدخول بالدراسة (informed consent) مع ذكر التاريخ والتوقيع ،حيث يشرح للأهل

هدف الدراسة والفوائد والآثار الجانبية المحتملة للمعالجة .

* سيتم استبعاد أي طفل من الدراسة في حال توفرت لديه إحدى النقاط التالية :

1 . إذا كان لديه تبدلات تشريحية مرضية غير المرض قليل التبدلات Minimal Change Disease في حال كانت أجريت له خزعة كلية .

2. إذا كان لديه قصة سابقة لمطووعة قليلة أو عدم الالتزام بالمعالجة الدوائية .

3. إذا كان لديه آثار جانبية معروفة سابقا على البريدنيزولون .

* طريقة الدراسة :

* المرحلة الأولى : في بداية الدراسة فإن جميع الأطفال سوف يعالجون بشكل متماثل بالبريدنيزولون

60 مغ/م2 / اليوم (جرعة عظمى 80 مغ) لمدة 4 أسابيع . ثم نحدد فيما إذا كان لديهم إستجابة على الكورتيزون في نهاية ال 4 أسابيع . حيث تعرّف الإستجابة بغياب البيلة البروتينية (بروتين بفحص البول سلبى أو أثر لثلاثة أيام متتالية أو بروتين / كرياتنين في عينة بول عشوائية أقل من 0,5 مغ / مغ) .

جميع الأطفال الذين طوّروا إستجابة على الكورتيزون يدخلون ضمن الدراسة حيث نقوم بأخذ موافقة خطية من الأهل للدخول ضمن الدراسة . الأطفال الذين لا يطوّرون إستجابة بعد 4 أسابيع من المعالجة بالكورتيزون يستبعدون من الدراسة .

* المرحلة الثانية : الإختيار العشوائى : سيتم إختيار الطفل بشكل عشوائى لتطبيق أحد البروتوكولين

المذكورين سابقاً للمعالجة بالبريدنيزولون المذكورين سابقاً بدءاً من بداية الأسبوع الخامس .

* المرحلة الثالثة : تبدأ من بداية الأسبوع الخامس حيث يطبق أحد البروتوكولين التاليين :

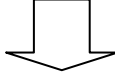
البروتوكول القياسي :

بعد استكمال المرحلة الأولى من المعالجة (بريدنيزولون 60 مغ/م²/اليوم - جرعة عظمية 80 مغ - لمدة أربعة أسابيع) ، يخفض البريدنيزولون ببداية الأسبوع الخامس الى 40 مغ/م² (جرعة عظمية 60 مغ) كل ثاني يوم (معالجة متناوبة) لمدة 4 أسابيع ثم نوقف المعالجة . حيث أن المدة الزمنية الكاملة للمعالجة 8 أسابيع خلال المراحل الثلاثة للدراسة .

البروتوكول المطول :

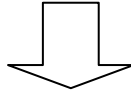
بعد استكمال المرحلة الأولى من المعالجة (بريدنيزولون 60 مغ/م²/اليوم - جرعة عظمية 80 مغ - لمدة أربع أسابيع) ، فإننا ننتقل للمعالجة المتناوبة كل ثاني يوم بالبريدنيزولون 60 مغ/م² (جرعة عظمية 80مغ) تخفض بشكل تدريجي خلال مدة 12 أسبوع ثم نوقف المعالجة .حيث أن المدة الزمنية الكاملة للمعالجة 16 أسبوع خلال المراحل الثلاثة للدراسة .

طفل لديه هجمة أولى من التناذر النفروزي

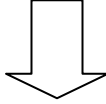


بريدنيزولون 60 مغ/م2 /اليوم

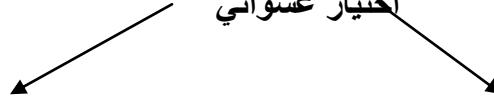
(جرعة عظمى 80 مغ) لمدة 4 أسابيع



استجابة



اختيار عشوائي



بروتوكول قياسي للمعالجة

بريدنيزولون 40 مغ/م2

(جرعة عظمى 60 مغ)

كل ثاني يوم (معالجة متناوبة)

لمدة 4 أسابيع ثم إيقاف

بروتوكول مطول للمعالجة

بريدنيزولون 60 مغ/م2

(جرعة عظمى 80 مغ)

كل ثاني يوم (معالجة متناوبة) لمدة أسبوعين

50 مغ/م2 كل ثاني يوم لمدة أسبوعين

40 مغ/م2 كل ثاني يوم لمدة أسبوعين

30 مغ/م2 كل ثاني يوم لمدة أسبوعين

20 مغ/م2 كل ثاني يوم لمدة أسبوعين

10 مغ/م2 كل ثاني يوم لمدة أسبوعين

ثم إيقاف

*المتابعة:

ستتم متابعة الأطفال المشاركين بالدراسة بزيارات متابعة كل أسبوعين حتى الأسبوع الثامن ، ثم كل شهر حتى الشهر السادس ، ثم كل 2 – 3 أشهر حتى نهاية الدراسة .

في كل زيارة سيتم التركيز على ما يلي :

* فحص سريري كامل ، طول ووزن وضغط شرياني ، مطاوعة الأهل والمريض للمعالجة ، تسجيل أي إستشارة طبية أو أي دواء آخر يطبق للمريض .

* تحاليل دموية : تعداد عام وصيغة ، شوارد ، بولة ، كرياتنين ، سكر دم على الريق ، بروتينات الدم ، ألومين ، بروتين / كرياتنين في عينة بول عشوائية من بول مأخوذ في الصباح الباكر ، فحص بول وراسب .

* يجب التركيز في كل زيارة على حدوث النكس (الذي يعرف بنكس البيلة البروتينية : بروتين بفحص البول +++ أو أكثر لمدة 3 أيام متتالية أو وذمات معممة مع بروتين بفحص البول +++ أو أكثر ، أو بروتين / كرياتنين في عينة بول عشوائية أكثر من 2 مغ/مغ) .

* التركيز على ظهور الآثار الجانبية للبريدنيزولون من خلال :

- الطول ، الوزن (مخططات النمو) .

- مؤشر كتلة الجسم BMI (Body Mass Index) = الوزن (كغ)/مربع الطول (م²).

- علامات تناذر كوشينغ .

- شعرانية ، تشققات جلدية .

- ارتفاع الضغط الشرياني .

- بيلة سكرية (بفحص البول) مع معايرة سكر الدم على الريق .

- استشارة عينية كل 6 أشهر لمراقبة تطور الساد .

- حدوث إنتان فيروسي أو جرثومي أو فطري .

* نتائج الدراسة :

* تقدير النتائج الأولية :

مقارنة الفترة الزمنية الممتدة من نهاية المعالجة الناجحة حتى حدوث أول نكس للمرض عند المرضى الموضوعين على البروتوكول المطول (16 أسبوع) من المعالجة بالبريدنيزولون ، مع أولئك الموضوعين على البروتوكول القياسي (8 أسابيع) من المعالجة بالبريدنيزولون .

* تقدير النتائج الثانوية :

مقارنة بين البروتوكول المطول والبروتوكول القياسي من حيث :

1. نسبة النكس .
2. نسبة الأطفال الذين طوّروا نكس متكرر لتناذر نفروزي حساس على الكورتيزون (النكس المتكرر يعرف بحدوث نكسين أو أكثر للمرض خلال الستة أشهر الأولى التالي لإيقاف العلاج الأولي للهجمة الأولى للمرض أو حدوث 4 حالات نكس أو أكثر خلال أي مدة زمنية ممتدة 12 شهر) .
3. نسبة الأطفال الذين طوّروا تناذر نفروزي معتمد على الكورتيزون (معرف بحدوث نكسين متتاليين أو أكثر أثناء تخفيض جرعة الكورتيزون أو خلال 14 يوم من إتمام المعالجة بالكورتيزون) .
4. نسبة الأطفال الذين احتاجوا معالجة بخط ثاني أو ثالث من مثبطات المناعة .
5. نسبة الأطفال الذين طوّروا آثار جانبية شديدة للمعالجة بالكورتيزون .

* تم إدراج المعلومات الخاصة بكل طفل خلال فترة المتابعة ضمن الاستمارة التالية :

							تاريخ الزيارة
							الوزن
							الطول
							BMI
							الضغط الشرياني
							WBC
							الخصاب
							Na
							K
							Ca
							TP
							Alb
							بولة
							كرياتنين
							سكر دم عالريق
							بيلة سكرية بفحص البول
							آحين/كرياتنين بعينة بول عشوائية
							ظهور آثار جانبية

* النتائج Results :

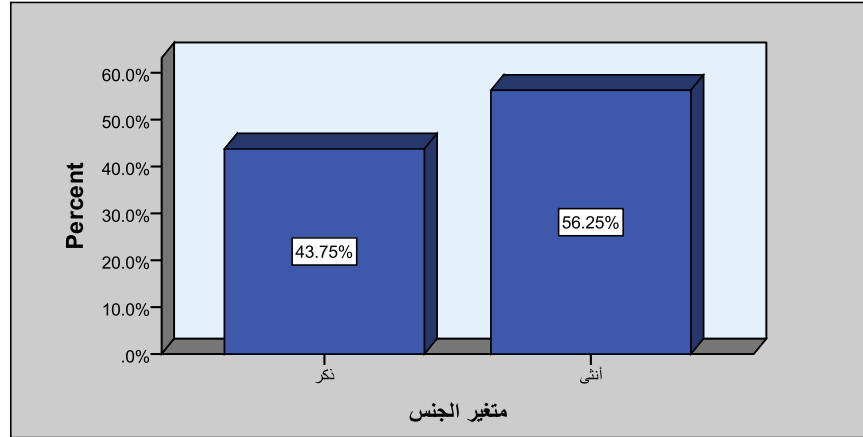
1 - النسب المئوية للإصابة بالمرض لدى الأطفال حسب الجنس :

شملت عينة الدراسة 16 طفلاً (7 ذكور و 9 إناث) تم توزيعهم بشكل عشوائي بين كلا البروتوكولين العلاجيين كما هو موضح بالجدول التالي :

البروتوكول المستخدم	عدد الذكور	عدد الإناث	العدد الكلي
البروتوكول المطول	5	4	9
البروتوكول القياسي	2	5	7
العدد الكلي	7	9	16
النسبة المئوية	%43.75	%56.25	%100.0

الجدول رقم (1)

يظهر توزيع أطفال عينة الدراسة بين كلا البروتوكولين حسب الجنس



شكل بياني يوضح النسبة المئوية لأطفال عينة الدراسة حسب الجنس

2- الإحصائيات الوصفية للمعالم الحيوية للمصابين بالمرض قبل المعالجة:

البروتوكول المستخدم	متوسط العمر بالسنوات	متوسط الوزن/كغ	متوسط الضغط الدموي ملم / زئبقي	متوسط البومين المصل غ / دل	متوسط الكوليسترول ملغ / دل	متوسط البولة ملغ / دل	متوسط الكرياتينين ملغ / دل
البروتوكول المطول	4.1	17.4	110/73	1.87	445.55	32.44	0.33
البروتوكول القياسي	4	16.6	103/65	1.65	453.39	36.42	0.42

الجدول رقم (2)

جدول الإحصائيات الوصفية للمعالم الحيوية للمصابين قبل البدء بالمعالجة

يظهر الجدول رقم 12 الإحصائيات الوصفية لكل من متغير العمر والوزن والمعالم الحيوية لعينة الدراسة من الأطفال المرضى قبل المعالجة بين كلا البروتوكولين العلاجيين ، مع ملاحظة عدم وجود فرق هام يُذكر بين كلتا العينتين .

3- دراسة الفرق في زمن حدوث النكس الأول بعد نهاية العلاج بالأيام حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج :

النتيجة عند مستوى دلالة 0.05	P - value	المتوسط الحسابي	البروتوكول المستخدم في المعالجة	
لا يوجد فرق جوهري	0.48	120.66	البروتوكول المطول	زمن حدوث النكس الأول بعد نهاية العلاج بالأيام
		114.33	البروتوكول القياسي	

الجدول رقم (3) : الفرق في زمن حدوث النكس الأول بعد نهاية العلاج بالأيام حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج

يظهر الجدول رقم 3 عدم وجود فرق جوهري في زمن حدوث النكس الأول بعد نهاية العلاج حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج لأن قيمة p - value بلغت 0.48 وهي اكبر من مستوى الدلالة 0.05 ، أي أن نوع البروتوكول لا يؤثر في زمن حدوث النكس الأول بعد نهاية العلاج .

4- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وعدد حالات النكس الإجمالية خلال فترة المتابعة :

Total	الحالة من حيث النكس				
	نكس	لا نكس			
9	6	3	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
100.0%	66.6%	33.3%	% of Total		
7	6	1	Count	البروتوكول القياسي	
100.0%	85.7%	14.3%	% of Total		

الجدول رقم (4) : الفرق بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وعدد حالات النكس

يُظهر الجدول رقم 4 أن النسبة المئوية لعدم حدوث النكس باستخدام البروتوكول المطول قد بلغت 33.3% ، وهي أعلى منها باستخدام البروتوكول القياسي حيث قد بلغت النسبة المئوية لعدم حدوث النكس عند أطفال عينة الدراسة 14.3% .

5- دراسة الفرق في عدد مرات حدوث النكس خلال أول ستة أشهر حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج:

البروتوكول المستخدم في المعالجة	لا نكس	نكس واحد	نكسين	نكس 3 مرات	النسبة المئوية الإجمالية لعدد مرات النكس	قيمة p-value	النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05
البروتوكول المطول	Count	5	1	3	0	0.69	لا يوجد فرق جوهري
	% of Total	55.6%	11.1%	33.3%	0%		
	Count	3	1	1	2		
	% of Total	42.9%	14.3%	14.3%	28.6%		
البروتوكول القياسي	Count	3	1	1	2		
	% of Total	42.9%	14.3%	14.3%	28.6%		

الجدول رقم (5) : الفرق في عدد مرات حدوث النكس خلال أول ستة شهور حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج

يظهر الجدول رقم 5 عدم وجود فرق جوهري في عدد مرات حدوث النكس خلال أول ستة أشهر حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج لأن قيمة P - value بلغت 0.69 وهي اكبر من مستوى الدلالة 0.05، أي أن نوع البروتوكول لا يؤثر في عدد مرات حدوث النكس خلال أول ستة شهور.

6- دراسة الفرق في عدد مرات حدوث النكس خلال 12 شهر حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج :

البروتوكول المستخدم في المعالجة	لا نكس	نكس واحد	نكسين	نكس 3 مرات	نكس 4 مرات	النسبة المئوية الإجمالية لعدد مرات النكس	قيمة p-value	النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05
البروتوكول المطول	3	3	2	1	0	66.6%	0.036	يوجد فرق جوهري
	33.3%	33.3%	22.2%	11.1%	0%			
	Count	Count	Count	Count	Count			
	% of Total	% of Total	% of Total	% of Total	% of Total			
البروتوكول القياسي	1	1	1	2	2	85.7%	0.036	يوجد فرق جوهري
	14.3%	14.3%	14.3%	28.6%	28.6%			
	Count	Count	Count	Count	Count			
	% of Total	% of Total	% of Total	% of Total	% of Total			

الجدول رقم (6) : الفرق في عدد مرات حدوث النكس خلال 12 شهر حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج

يظهر الجدول رقم 6 وجود فرق جوهري في عدد مرات حدوث النكس خلال 12 شهر حسب نوع البروتوكول المستخدم في العلاج لان قيمة P - value بلغت 0.036 وهي اصغر من مستوى الدلالة 0.05، وذلك الفرق كان لصالح البروتوكول القياسي ، أي أن نوع البروتوكول يؤثر في عدد مرات حدوث النكس خلال 12 شهر حيث أن البروتوكول القياسي شهد عدد مرات نكس أكثر من البروتوكول المطول .

7. دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وتأثيره في حدوث التناذر النفروزي
الناكس المتكرر :

النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05	قيمة P-value	العدد الكلي لعينة الدراسة	عدد حالات FRNS			
لا يوجد فرق جوهري	0.34	9	3	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
		100.0%	33.3%	% of Total		
		7	4	Count	البروتوكول القياسي	
		100.0%	57.1%	% of Total		
		16	7	Count	Total	
		100.0%	43.75%	% of Total		

الجدول (7) : نسبة التناذر النفروزي الناكس المتكرر بتطبيق البروتوكول المطول والبروتوكول القياسي

يُظهر الجدول رقم 7 وجود علاقة بين البروتوكول المستخدم في العلاج وتواتر حدوث النكس المتكرر للمرض عند أطفال عينة الدراسة ، حيث شهد البروتوكول القياسي زيادة نسبة تواتر النكس المتكرر (57.1%) ، مقارنة بالبروتوكول المطول (33.3%) ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.34$) وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) .

8 . دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وتأثيره في حدوث التناذر النفروزي المعتمد على الستيرويد :

النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05	قيمة P-value	العدد الكلي لعينة الدراسة	عدد حالات SDNS من العينة			
لا يوجد فرق جوهري	0.37	9	1	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
		100.0%	11.1%	% of Total		
		7	2	Count	البروتوكول القياسي	
		100.0%	28.6%	% of Total		
		16	3	Count	Total	
		100.0%	18.75%	% of Total		

الجدول (8) : نسبة التناذر النفروزي المعتمد على الستيرويد بتطبيق البروتوكول المطول

والبروتوكول القياسي

يظهر الجدول رقم 8 نوع العلاقة بين البروتوكول المستخدم في العلاج ووجود اعتماد على الستيرويد عند أطفال عينة الدراسة ، حيث شهد البروتوكول القياسي نسبة اعتماد أعلى على العلاج (28.6%) ، مقارنة بالبروتوكول المطول (11.1%) ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.37$) وهي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) .

9. دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وتواتر ظهور التأثيرات الجانبية كاختلاط مرافق :

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج والشعرانية :

النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05	قيمة P-value	Total	طبيعي	الشعرانية			
لا يوجد فرق جوهري	0.94	9	5	4	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
		100%	55.5%	44.4%	% of Total		
		7	4	3	Count	البروتوكول القياسي	
		100%	57.1%	42.8%	% of Total		

الجدول رقم (9) : العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج والشعرانية

يُظهر الجدول رقم 9 زيادة تواتر ظهور الشعرانية باستخدام البروتوكول المطول عند أطفال عينة الدراسة بنسبة 44.4% ، مقارنة بأطفال البروتوكول القياسي حيث كانت نسبة ظهور الشعرانية 42.8% ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p=0.94$ وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05) .

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج و ارتفاع الضغط :

النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05	قيمة P-value	Total	لا ارتفاع ضغط	ارتفاع الضغط			
لا يوجد فرق جوهري	0.18	9	7	2	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
		100%	77.8%	22.2%	% of Total		
		7	7	0	Count	البروتوكول القياسي	
		100%	100%	0%	% of Total		

الجدول رقم (10) : العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وارتفاع الضغط

يُظهر الجدول رقم 10 زيادة تواتر ارتفاع الضغط عند أطفال البروتوكول المطول بنسبة 22.2% ، مع عدم حدوثه عند أطفال البروتوكول القياسي بنسبة 0% ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.18$ وهي أكبر من مستوى الدلالة 0.05) .

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وظهور سحنة كوشينغ :

النتيجة عند مستوى الدلالة 0.05	قيمة P-value	Total	سحنة كوشينغ				
			ظهور	عدم ظهور			
يوجد فرق جوهري	0.048	9	1	8	Count	البروتوكول المطول	البروتوكول المستخدم في المعالجة
		100.0%	11.1%	88.9%	النسبة المئوية		
		7	4	3	Count	البروتوكول القياسي	
		100.0%	57.1%	42.8%	النسبة المئوية		

الجدول رقم (11) :العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وسحنة كوشينغ

يُظهر الجدول رقم 11 ظهور سحنة كوشينغ عند أطفال البروتوكول المطول بنسبة أعلى 88.9% ، مقارنة بأطفال البروتوكول القياسي حيث كانت نسبة ظهور سحنة كوشينغ لديهم 42.8% ، مع وجود فارق إحصائي لصالح البروتوكول المطول ($p = 0.048$ وهي أصغر من مستوى الدلالة 0.05) ، أي أن البروتوكول المطول يؤدي لظهور سحنة كوشينغ بتواتر أعلى .

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج و زيادة الشهية :

كافة المرضى في كلا البروتوكولين قد ازدادت شهيتهم بنسبة 100% .

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج والبدانة :

كافة المرضى في كلا البروتوكولين لم تظهر عليهم البدانة بنسبة صفر% .

- دراسة العلاقة بين نوع البروتوكول المستخدم في العلاج وظهور اضطراب عاطفي :

كافة المرضى في كلا البروتوكولين لم يظهر عليهم أي اضطراب عاطفي بنسبة صفر % .

* المناقشة Discussion :

شملت عينة الدراسة لدينا 16 طفلاً ، تم توزيعهم بشكل عشوائي كالتالي : 9 أطفال خضعوا لتطبيق البروتوكول المطول (16 أسبوع) ، و 7 أطفال خضعوا لتطبيق البروتوكول القياسي (8 أسابيع) وذلك خلال فترة متابعة على مدى 20 شهراً فتبين لنا أن :

تبين لنا أن الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول باستخدام البروتوكول المطول كانت أطول بقليل وبلغت 120 يوم تقريباً ، مقارنةً باستخدام البروتوكول القياسي حيث بلغت 114 يوم تقريباً ، بما يعني أن البروتوكول المطول قد يؤخر الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول ، ولكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين العلاجيين حيث بلغت $p\text{-value} = 0.48$.

كما بلغت النسبة المئوية الإجمالية لحدوث النكس خلال فترة المتابعة (20 شهر) باستخدام البروتوكول المطول حوالي 66.6% ، وكانت أقل مقارنة باستخدام البروتوكول القياسي عند أطفال عينة الدراسة ، حيث بلغت النسبة المئوية لحدوث النكس 85.7% .

وبمقارنة عدد مرات النكس خلال أول ستة أشهر من المتابعة بعد نهاية العلاج الدوائي بالبريدينزون ، تبين أن عدد مرات النكس كانت أقل باستخدام البروتوكول المطول عند أطفال عينة الدراسة حيث بلغت النسبة المئوية لديهم 44.4% ، بينما بلغت 57.1% عند أطفال البروتوكول القياسي ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين العلاجيين حيث بلغت $p\text{-value} = 0.69$.

بينما وُجد أن النسبة المئوية لعدد مرات النكس خلال 12 شهر من المتابعة بعد نهاية العلاج الدوائي بالبريدنيزون كانت أقل باستخدام البروتوكول المطول حيث بلغت النسبة المئوية 66.6% عند أطفال عينة الدراسة ، بينما كانت 85.7% عند استخدام البروتوكول القياسي ، مع ملاحظة وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين العلاجين فقد بلغت قيمة $p=0.036$ ، حيث شهد البروتوكول القياسي عدد مرات نكس أكثر خلال فترة المتابعة (20 شهر) .

كما تبين لنا خلال دراستنا زيادة نسبة حدوث التناذر النفروزي الناكس المتكرر FRNS والتناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد SDNS باستخدام البروتوكول القياسي حيث بلغت النسبة المئوية 57.1% و 28.6% على التوالي ، مقارنةً باستخدام البروتوكول المطول حيث بلغت النسبة المئوية 33.3% و 11.1% على التوالي ، لكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين العلاجين .

لوحظ لدينا خلال دراستنا زيادة تواتر ظهور التأثيرات الجانبية المرافقة للعلاج بالستيروئيدات عند استخدام البروتوكول المطول خاصة زيادة ظهور الشعرانية وسحنة كوشينغ وارتفاع الضغط ، مع وجود فارق إحصائي هام لصالح البروتوكول المطول بزيادة تواتر ظهور سحنة كوشينغ ، حيث بلغت قيمة ($p=0.048$) ، مع زوال هذا الفارق الإحصائي نسبة للشعرانية وارتفاع الضغط بين كلا البروتوكولين العلاجين . لوحظ تساوي البدانة وزيادة الشهية و الاضطراب العاطفي بين كلا البروتوكولين العلاجين .

تبين لنا خلال دراستنا عدم الحاجة لاستخدام مثبطات المناعة كخط ثان للمعالجة عند أطفال عينة الدراسة ، حيث تم وضع أطفال التناذر النفروزي الناكس المتكرر والتناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد على البروتوكول المطول (16 أسبوع) مع الاستمرار بجرعة علاجية منخفضة (10 مغ/ م2 / اليوم أو 0,5 مغ/كغ/ اليوم) كل ثاني يوم وذلك لمدة 6 أشهر ، مع انخفاض واضح بعدد مرات النكس لديهم خلال فترة المتابعة .

* دراسات عالمية حول البروتوكولات العلاجية في التناذر النفروزي ومقارنتها بدراستنا الحالية :

أولا : دراسة المقارنة الأولى :

❖ تم إجراء دراسة مماثلة لدراستنا الحالية عند أطفال تتراوح أعمارهم ما بين 2 سنة و 15 سنة ، حيث تم قبولهم للاستشفاء Child Health Department Teaching Hospital Dr.Soetomo بصربيا ما بين 1 يناير 1997 م و 31 ديسمبر 2003 م ، ومصابون بالهجمة الأولى من التناذر النفروزي البدئي : (بيلة بروتينية < 40 مغ/2م/ساعة أو < 50 مغ/كغ/اليوم ، ألبومين المصل > 2.5 غ/دل ، وذمات ، مع أو بدون فرط شحوم الدم) ، مع تحقيق الطفل لكافة الشروط المطلوبة لدخوله ضمن مجموعة الدراسة . (194)

❖ تم تصنيف الأطفال المرضى بشكل عشوائي إلى مجموعتين :

1. المجموعة الأولى خضعت لتطبيق البروتوكول القياسي (Standard Regimen) حسب ISKDC ، حيث كانت الفترة العلاجية الكاملة بالبريدينزون هي 8 أسابيع . (195)

2. المجموعة الثانية خضعت لتطبيق البروتوكول المطول حسب APN ، حيث كانت الفترة العلاجية الكاملة بالبريدينزون هي 12 أسبوع . (196)

❖ تم متابعة الأطفال بشكل دوري ، كمرضى عيادة خارجيين في Dr.Soetomo Teaching Hospital في صربيا ، وذلك لمدة سنة على الأقل بعد إيقاف العلاج بالبريدينزون بشكل كامل ، مع استبعاد الأطفال الذين لم يدخلوا بمرحلة الهجوع بعد 4 أسابيع من العلاج اليومي بالبريدينزون ، أو الذين أبدوا مطاوعة سيئة على العلاج وعدم التزام تام به .

❖ تمت مقارنة الفترة الزمنية بين إيقاف العلاج بالبريدينزون وحتى حدوث النكس الأول بين كلا المجموعتين (تم تدبير النكس في كلا البروتوكولين العلابيين بتطبيق البريدينزون بجرعة 2 مغ/كغ/اليوم لمدة أسبوع حتى غياب البيلة البروتينية ، متبوع بجرعة 1.5 مغ /كغ كل ثاني يوم لمدة أربعة أسابيع (197)) ، كما تم

تسجيل عدد مرات النكس خلال 6 أشهر و 12 شهر من المتابعة ، بالإضافة لملاحظة التأثيرات الجانبية كاختلاط تالي للمعالجة بالستيروئيدات فكانت نتائج الدراسة كالتالي : (198)

1 . كان عدد الأطفال الداخلين في الدراسة 101 طفل ، حيث تم استبعاد 6 أطفال لوجود تعنيد على العلاج بالبريدنيزون ، و 14 طفل لسوء مطاوعتهم للعلاج ، ليصبح عدد الأطفال الكلي 81 طفل والذين تتراوح أعمارهم بين 2-15 سنة ، وتم تصنيفهم بشكل عشوائي إلى 33 طفل خضعوا لتطبيق البروتوكول المطول و 48 طفل خضعوا لتطبيق البروتوكول القياسي .

2 . صفات عينات الدراسة : الجنس، العمر ، الوزن ، الضغط الشرياني ، ألبومين المصل ، الكوليسترول ، البولة ، الكرياتينين حيث لم يُلاحظ فارق إحصائي هام يُذكر بين المجموعتين .

3 . فترة المتابعة كانت متماثلة بين المجموعتين ، وهي حوالي السنة .

4 . الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول كانت أطول عند أطفال البروتوكول المطول (وسطيًا 270 يوم) ، مقارنة بالبروتوكول القياسي (وسطيًا 240 يوم) ، دون وجود فارق إحصائي واضح بين المجموعتين ($p = 0.32$) .

6 . خلال سنة واحدة من إيقاف العلاج بالبريدنيزون ، وُجد أن 11 مريض من أصل 33 مريض

(33.3%) الذين خضعوا لتطبيق البروتوكول المطول ، و 22 مريض من أصل 48 مريض (43.8%) الذين خضعوا لتطبيق البروتوكول القياسي ، فإن معظمهم تعرض للنكس خلال الأشهر الستة الأولى .

7 . نسبة الأطفال الذين تعرضوا للنكس بتطبيق البروتوكول المطول بعد 6 أشهر و 12 شهر كانت (24.2%) و (33.3%) على التوالي ، و (33.3%) و (43.8%) وذلك بتطبيق البروتوكول القياسي على التوالي ، دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.51$) .

8 . وُجد أن التأثيرات الجانبية للستيروئيدات كانت أكثر تواترًا بتطبيق البروتوكول المطول مقارنةً بالبروتوكول القياسي وأكثرها شيوعاً بالترتيب : زيادة الشهية ، الشعرانية ، البدانة ، سحنة كوشينغ ، الاضطراب العاطفي ، وارتفاع الضغط الشرياني الدموي ، ودون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين . ($p > 0.01$) .

❖ **النتيجة :** وُجد أن البروتوكول المطول قد يؤخر حدوث النكس الأول عند المرضى ، كما قد يقلل عدد مرات النكس لديهم ، مقارنة بالبروتوكول القياسي ، ولكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.51$) . كما أظهرت هذه الدراسة زيادة تواتر حدوث التأثيرات الجانبية للعلاج بالاستيروئيدات عند استخدام البروتوكول المطول مقارنةً بالبروتوكول القياسي ، لكن دون وجود فارق إحصائي جوهري بين كلا البروتوكولين .

* مقارنة نتائج الدراسة المجراة في مشفانا و نتائج دراسة المقارنة الأولى :

1 . بمقارنة صفات عينة الدراسة بين كلا البروتوكولين في كلتا الدراستين ، وُجد أنه لا فروق هامة من حيث :

❖ عمر الإصابة : وُجد أن وسطي عمر الإصابة بدراستنا 4 سنوات تقريباً ، بينما بدراسة المقارنة فكان وسطي عمر الإصابة 6.5 سنوات تقريباً .

❖ الوزن : كان وسطي الوزن في دراستنا 17 كغ تقريباً ، بينما وسطي الوزن بدراسة المقارنة كان 19 كغ تقريباً .

❖ الضغط الدموي الشرياني : كان وسطي الضغط الدموي تقريباً بدراستنا 70/107 ، بينما وسطي الضغط بدراسة المقارنة كان 73/113 .

❖ ألبومين المصل : وُجد أن وسطي ألبومين المصل بدراستنا كان 1.7 غ/ل ، وبشكلٍ مماثلٍ له في دراسة المقارنة .

❖ البولة الدموية : وسطي البولة الدموية بدراستنا كان 34 ملغ/ دل ، بينما وسطي البولة الدموية بدراسة المقارنة 22 ملغ/ دل .

❖ كرياتينين المصل : وسطي كرياتينين المصل بدراستنا كان 0.35 ملغ/ دل ، بينما كان بدراسة المقارنة 0.7 ملغ/ دل .

❖ كوليسترول المصل : كان وسطي كوليسترول المصل بدراستنا 450 ملغ/ دل ، بينما وسطي كوليسترول المصل بدراسة المقارنة 488 ملغ/ دل .

2 . بمقارنة الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول بالأيام بعد إيقاف العلاج بالبريدينيرون بين كلا البروتوكولين في كلتا الدراستين ، لوحظ عدم وجود فارق إحصائي هام بينهما (p في دراستنا = 0.48) ، بينما (p في دراسة المقارنة = 0.32) ، على الرغم من أن الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول بين كلا البروتوكولين كانت أطول نسبياً باستخدام البروتوكول المطول مقارنةً بالبروتوكول القياسي في كلتا الدراستين .

3 . بمقارنة نسبة النكس بين كلا البروتوكولين في كلتا الدراستين وذلك بعد 6 أشهر و 12 شهر من إيقاف العلاج بالبريدينيرون ، وُجد أنه كانت أقل باستخدام البروتوكول المطول في كلتا الدراستين، ففي دراسة المقارنة كانت النسبة باستخدام البروتوكول المطول (24% و 33%) على التوالي مقارنة بالبروتوكول القياسي (33% و 43%) على التوالي ولكن دون وجود فارق إحصائي هام بين كلا البروتوكولين ($p = 0.51$) ، بينما في دراستنا فقد كانت نسبة النكس باستخدام البروتوكول المطول (44.4% و 66.6%) على التوالي ، بينما كانت (57.1% و 85.7%) باستخدام البروتوكول القياسي مع وجود فارق إحصائي هام في عدد مرات حدوث النكس خلال 12 شهر من إيقاف العلاج بالبريدينيرون حيث شهد البروتوكول القياسي عدد مرات نكس أكثر مقارنةً بالبروتوكول المطول ($p = 0.036$) .

4 . بمقارنة تواتر حدوث التأثيرات الجانبية التالية للعلاج بالستيروئيدات بين كلا البروتوكولين في كلتا الدراستين ، وُجد أنها أكثر تواتراً مع البروتوكول المطول مقارنةً بالبروتوكول القياسي وأهمها : الشعرانية وسحنة كوشينغ ، مع عدم وجود فارق إحصائي هام في دراسة المقارنة بين كلا البروتوكولين العلاجيين ($p < 0.01$) ، بالمقابل وجود فارق إحصائي لصالح البروتوكول المطول لدينا بترافقه بزيادة تواتر ظهور سحنة كوشينغ ($p = 0.048$) .

عدد المرضى	دراسة المقارنة	الدراسة المجراة في مشفانا
فترة المتابعة	81 طفل	16 طفل
الفترة الزمنية حتى حدوث النكس الأول بالأيام	12 شهر (سنة)	20 شهر
	البروتوكول المطول 270 يوم البروتوكول القياسي 240 يوم	البروتوكول المطول 120 يوم البروتوكول القياسي 114 يوم
P – value	0.32	0.48
نسبة النكس خلال أول ستة أشهر	البروتوكول المطول 24.2% البروتوكول القياسي 33.3%	البروتوكول المطول 44.4% البروتوكول القياسي 57.1%
P – value	0.51	0.69
نسبة النكس خلال 12 شهر	البروتوكول المطول 33.2% البروتوكول القياسي 43.8%	البروتوكول المطول 66.6% البروتوكول القياسي 85.7%
p- value	0.51	0.036
تواتر ظهور التأثيرات الجانبية	البروتوكول المطول أكثر من القياسي	البروتوكول المطول أكثر من القياسي
P - value	P > 0.01	وجود فرق إحصائي بالنسبة لتواتر ظهور سحنة كوشينغ

الجدول (12) : يوضح أوجه المقارنة بين الدراسة المجراة في مشفانا ودراسة المقارنة الأولى

ثانيًا : دراسة المقارنة الثانية :

- ❖ تم إجراء الدراسة الحالية في كوريا ، حيث تم نشر مقالة بعنوان (Nephrotic Syndrom: What's new ? , what's hot) وذلك عام 2012 م ، عن التهابات الكبد والكلية عند الأطفال ومن ضمنها تم دراسة التناذر النفروزي لدى الأطفال . (200،199)
- حيث تم أخذ عينة من الأطفال المصابين بالتناذر النفروزي ، وتطبيق الستيروئيد كعلاج فموي (البريدنزون ، البريدنزونولون ، أو deflazacort) بجرعة 60 مغ / م2 / اليوم أو 2 مغ / كغ / اليوم لمدة 4-6 أسابيع ، متبوع بجرعة 40 مغ / م2 / اليوم أو 1.5 مغ / كغ / اليوم كل ثاني يوم لمدة 12 أسبوع على الأقل ، مع تخفيضه خلال 2-5 أشهر بشكل تدريجي .
- ❖ وُجد بإجراء عدة دراسات عشوائية تجريبية (203،202،201) أن التخفيض البطيء للستيروئيدات خلال هذه الفترة لم يخفف من معدل النكس ومن تكرر حدوثه عند هؤلاء المرضى . (204،203،202)
- وبالتالي فإن العلاج المطول بالستيروئيدات لم يعد مستطابًا ، وتم وضع مضادات الكالسينيورين Calcineurin Inhibitors كعلاجٍ بديل في حالات التناذر النفروزي SDNS ، SRNS ، أو FRNS . (200،199)
- ❖ وُجد بإجراء عدة دراسات حالية تجريبية أن دواء Rituximab أظهر فعالية واضحة في تخفيف معدل النكس عند مرضى التناذر النفروزي SDNS (206،205) ، كما أنه فعال بنسبة 20% عند مرضى التناذر النفروزي SRNS (207) ، حيث يتم اعتباره حاليًا كدواء بديل في حال عدم الاستجابة على الستيروئيدات و مضادات الكالسينيورين في علاج التناذر النفروزي (208) ، على الرغم من أن فعاليته العلاجية في استمرار بقاء الهجوع تتناقص مع طول الفترة العلاجية ونكس المرضى بعد 6-9 أشهر من استمرار العلاج به . (209) فتم التركيز على فكرة وجود أضداد مضادة ل Rituximab (anti- RTX antibody) ، وفي هذه الحالات وُجد أن تطبيق دواء Ofatumumabhumanized anti-CD20 (monoclonal antibody) قد يكون فعالًا ، خاصة عند مرضى التناذر النفروزي SRNS المعندين على Rituximab . (210)

❖ وُجد أن الإنتان التنفسي العلوي يُعرض نكس التناذر النفروزي في 75% من الحالات . (211) في ثلاث دراسات تجريبية على عدد من المرضى أظهرت انخفاض معدل النكس لديهم ، وذلك بتطبيق جرعة يومية من البريديزون (0.5 مغ / كغ / اليوم) لمدة 5-7 أيام خلال فترة الإنتان الفيروسي (212-214)، بالإضافة لذلك وُجد أن تطبيق الزنك بجرعة 10 مغ / اليوم حسب (RDA) أظهر انخفاض معدل النكس بنسبة 20% . (215)

* مقارنة نتائج الدراسة المجراة في مشفانا ونتائج دراسة المقارنة الثانية :

بمقارنة دراستنا مع الدراسة المجراة في كوريا ، لوحظ وجود اختلاف واضح بين كلتا الدراستين حيث أظهرت الدراسة لدينا فعالية البروتوكول المطول (16 أسبوع) مقارنة بالبروتوكول القياسي (8 أسابيع) في تأخير حدوث النكس الأول وفي تخفيف نسبة حدوث النكس وتكراره خلال 6 أشهر و 12 شهر من المتابعة ، بينما أظهرت الدراسة المجراة في كوريا على عدد من المرضى أن التخفيض البطيء للستيروئيدات خلال 2-5 أشهر بشكل تدريجي لم يخفف من معدل حدوث النكس ومن تكراره لديهم وعليه فإن العلاج المطول بالستيروئيدات لم يعد مستطبا ، وتم وضع مضادات الكالسينيورين كعلاج بديل في حالات التناذر النفروزي المعتمد على الستيروئيد والناكس المتكرر .

* الخلاصة Conclusion :

التناذر النفروزي البدئي هو مرض سليم نسبيا ، تُعزى 80% من حالاته إلى المرض قليل التبدلات ، والذي يستجيب في 80% من الحالات على العلاج بالكورتيزون ، ولكن يتصف ببدايته بالنكس المتكرر بنسبة تصل حتى 70% من الحالات .

وُجد باستخدام البروتوكول المطول بدراستنا أنه قد يُؤخر حدوث النكس الأول ، كما أنه قد يُخفف معدل حدوث النكس مقارنةً بالبروتوكول القياسي ، ولكن مع زيادة تواتر ظهور التأثيرات الجانبية كاختلاط مرافق للعلاج به على المدى البعيد .

* التوصيات :

1. استخدام البروتوكول المطول في علاج الهجمة الأولى من التناذر النفروزي الحساس على الكورتيزون ، مع ضرورة المراقبة وتجنب الآثار الجانبية للكورتيزون .
2. ضرورة الالتزام بالحمية الغذائية خلال فترة سير المرض حسب (RDA) ، وخاصة مع تطبيق البروتوكول المطول لتجنب فرط سكر الدم ، واحتباس الملح والماء المؤدي لارتفاع الضغط الشرياني بشكلٍ مرافقٍ .
3. الاهتمام بتدبير الاختلالات المرافقة للتناذر النفروزي والعلاج بالكورتيزون بالبروتوكول المطول : كفرط شحوم الدم ، الاختلالات الخثارية ، ارتفاع الضغط الشرياني ، وفرط سكر الدم .
4. التأكيد على إعطاء مشتقات فيتامين D والكالسيوم خلال فترة العلاج بالستيروئيدات ، لتجنب حدوث ترقق العظام ونقص تمعدنها كاختلاط مرافق للعلاج المطول بالكورتيزون .
5. ضرورة إجراء فحص عيني متكرر كل 6 أشهر خلال فترة العلاج لمراقبة تطور الساد كاختلاط مرافق للعلاج بالبروتوكول المطول على المدى الطويل .
6. إعطاء جرعة منخفضة من الكورتيزون 10مغ /م 2 كل ثاني يوم لمدة ستة أشهر، للمرضى الذين يطورون تناذر النفروزي ناكس متكرر أو معتمد على جرعات منخفضة من الكورتيزون ، وذلك كمحاولة لتجنب نكس المرض لديهم .

References

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney International*.1978;13(2):159–165. [\[PubMed\]](#)
2. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629–639.
3. Pediatric Nephrology Sixth Edition :Section 5: Glomerular Disease: Idiopathic Nephrotic Syndrome in children :Clinical Aspects , Patrick Niaudet . Olivia Boyer .
4. Clinical Pediatric Nephrology Second Edition :Part 3: Parenchymal Diseases : Nephrotic Syndrome , Rudolph P Valentini and William E Smoyer.
5. Barnett HL, Edelmann CM, Greifer I. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the international study of kidney disease in children. *Journal of Pediatrics*. 1981;98(4):561–564. [\[PubMed\]](#)
6. Churg J, Habib R, White RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children: a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet* 1970;760(1):1299–1302.
7. Powell HR. Relationship between proteinuria and epithelial cell changes in minimal lesion glomerulopathy. *Nephron* 1976;16 (4):310–317.
8. Morita M, White RH, Coad NA, Raafat F. The clinical significance of the glomerular location of segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1990;33(5):211–219.
9. Habib R, Gubler MC. Focal sclerosing glomerulonephritis. *Perspect Nephrol Hypertens* 1973;1(Pt 1):263–278.
10. Jenis EH, Teichman S, Briggs WA, Sandler P, Hollerman CE, Calcagno PL et al. Focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 1974;57(5):695–705.
11. Hyman LR, Burkholder PM. Focal sclerosing glomerulonephropathy with segmental hyalinosis. A clinicopathologic analysis. *Lab Invest* 1973;28(5):533–544.
12. Nagi AH, Alexander F, Lannigan R. Light and electron microscopical studies of focal glomerular sclerosis. *J Clin Pathol* 1971;24(9):846–850.
13. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43(2):368–382.

14. Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M, Habib R. The significance of pure diffuse mesangial proliferation in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1978;10(5):171–179.
15. **Pediatric Nephrology Sixth Edition : Section 5: Glomerular Disease: Congenital Nephrotic Syndrome** ,Hannu Jalanko . Christer Holmberg.
16. Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric nephrology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
17. Nash MA et al: The nephrotic syndrome. In Edelmann CMJ, editor: *Pediatric kidney disease*, Boston, 1992, Little, Brown, and Company.
18. McEnery PT, Strife CF: Nephrotic syndrome in childhood. Management and treatment in patients with minimal change disease, mesangial proliferation, or focal glomerulosclerosis, *Pediatr Clin North Am* 29 (4):875-94, 1982.
19. Srivastava T, Simon SD, Alon US: High incidence of focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic syndrome of childhood, *Pediatr Nephrol* 13 (1):13-18, 1999.
20. Bonilla-Felix M et al: Changing patterns in the histopathology of idiopathic nephrotic syndrome in children, *Kidney Int* 55 (5):1885-90, 1999.
21. Filler G et al: Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis* 42 (6):1107-13, 2003.
22. Sharples PM, Poulton J, White RH: Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians, *Arch Dis Child* 60 (11):1014-17, 1985.
23. Coovadia HM, Adhikari M, Morel-Maroger L: Clinico-pathological features of the nephrotic syndrome in South African children, *Quarterly Journal of Medicine* 48 (189):77-91, 1979.
24. Abdurrahman MB et al: Clinicopathological features of childhood nephrotic syndrome in northern Nigeria, *Quarterly Journal of Medicine* 75 (278):563-76, 1990.
25. ISKDC: Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis, *Kidney Int* 13:159-65, 1978.
26. Sorof JM et al: Age and ethnicity affect the risk and outcome of focal segmental glomerulosclerosis, *Pediatr Nephrol* 12 (9):764-68, 1998.
27. ISKDC: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significances of histopathologic variants of minimal change, *Kidney Int* 20 (6):765-71, 1981.

28. Abdurrahman MB et al: Clinicopathological features of childhood nephrotic syndrome in northern Nigeria, *Quarterly Journal of Medicine* 75 (278):563-76, 1990.
29. Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M: Nephrotic syndrome in South African children: changing perspectives over 20 years, *Pediatr Nephrol* (4):429-34, 1997.
30. Doe JY et al: Nephrotic syndrome in African children: lack of evidence for ‘tropical nephrotic syndrome’? *Nephrol Dial Transplant* 21 (3):672-76, 2006.
31. COMPREHENSIVE PEDIATRIC NEPHROLOGY ISBN: 978-0-323-04883-5 Copyright © 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc, Chapter 12 : Nephrotic Syndrome.
32. Smoyer WE, Mundel P: Regulation of podocyte structure during the development of nephrotic syndrome, *J Mol Med* 76 (3-4):172-83, 1998.
33. White RH, Glasgow EF, Mills RJ: Clinicopathological study of nephrotic syndrome in childhood, *Lancet* 1 (7661):1353-59, 1970.
34. Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD: Glomerular permselectivity: barrier function based on discrimination of molecular size and charge, *Am J Physiol* 234 (6):F455-60, 1978.
35. Kitano Y, Yoshikawa N, Nakamura H: Glomerular anionic sites in minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis, *Clin Nephrol* 40 (4):199-204, 1993.
36. Van den Born J et al: A monoclonal antibody against GBM heparin sulfate induces an acute selective proteinuria in rats, *Kidney Int* 41(1):115-23, 1992.
37. Hogg RJ et al: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: Recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE), *Pediatrics* 105 (6):1242-49, 2000.
38. Lenkkeri U et al: Structure of the gene for congenital nephrotic syndrome of the Finnish type (NPHS1) and characterization of mutations, *Am J Hum Genet* 64 (1):51-61, 1999.
39. Ruf RG et al: Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome, *JASN* 15 (3):722-32, 2004.
40. Weber S et al: NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence, *Kidney Int* 66 (2):571-79, 2004 .

41. Carrie BJ, Salyer WR, Myers BD: Minimal change nephropathy: an electrochemical disorder of the glomerular membrane, *Am J Med* 70 (2):262-68, 1981.
42. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function, *Lancet* 2 (7880):556-60, 1974.
43. Meyrier A: Mechanisms of disease: focal segmental glomerulosclerosis, *Nat Clin Prac Nephrol* 1 (1):44-54, 2005.
44. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE: Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child, *N Engl J Med* 344 (5):386-87, 2001.
45. Sasdelli M et al: Cell mediated immunity in idiopathic glomerulonephritis, *Clin Ex Immunol* 46 (1):27-34, 1984.
46. Dantal J et al: Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome, *N Engl J Med* 330 (1):7-14, 1994.
47. Savin VJ et al: Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis, *N Engl J Med* 334 (14):878-83, 1996.
48. Topaloglu R et al: T-cell subsets, interleukin-2 receptor expression and production of interleukin-2 in minimal change nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 8 (6):649-52, 1994.
49. Yan K et al: The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome, *Nephron* 79 (3):274-80, 1998.
50. Starling EH: The fluids of the body. Chicago, Kemer Herter Lectures, 1908.
51. (From Schrier RW, Fassett RG: A critique of the overfill hypothesis of sodium and water retention in the nephrotic syndrome, *Kidney Int* 53 (5):1111-17, 1998).
52. Vaziri ND, Kaupke CJ, Barton CH, Gonzales E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992;92(1):35-40.
53. Sato KA, Gray RW, Lemann J, Jr. Urinary excretion of 25-hydroxyvitamin D in health and the nephrotic syndrome. *J Lab Clin Med* 1982;99(3):325-330.
54. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Alberti R, Valles M. Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1990;323(9):579-584.

55. Thabet MA, Salcedo JR, Chan JC. Hyperlipidemia in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1993;7(5):559–566 .
56. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2003;63(5):1964–1976.
57. Kaysen GA: Nonrenal complications of the nephrotic syndrome, *Annu Rev Med* 45:201-10, 1994.
58. Harris RC, Ismail N: Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, *Am J Kidney Dis* 23 (4):477-97, 1994.
59. Krensky AM, Ingelfinger JR, Grupe WE: Peritonitis in childhood nephrotic syndrome: 1970-1980, *American Journal of Diseases of Children* 136 (8):732-36, 1982.
60. Hingorani SR, Weiss NS, Watkins SL: Predictors of peritonitis in children with nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 17 (8):678-82, 2002.
61. Castellote J et al: Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips, *Hepatology* 37 (4):893-96, 2003.
62. Spika JS et al: Serum antibody response to pneumococcal vaccine in children with nephrotic syndrome, *Pediatrics* 69 (2):219-23, 1982.
63. Overturf GD: American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis, *Pediatrics* 106 (2 Pt1):367-76, 2006.
64. Hsu K et al: Population-based surveillance for childhood invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 24 (1):17-23, 2005.
65. McIntyre P, Craig JC: Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome, *J Paediatr Child Health* 34 (4):314-17, 1998.
66. Citak A et al: Hemostatic problems and thromboembolic complications in nephrotic children, *Pediatr Nephrol* 14 (2):138-42, 2000.
67. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB: Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996), *Pediatr Nephrol* 15 (1-2):74-78, 2000.
68. Gangakhedkar A et al: Cerebral thrombosis in childhood nephrosis, *J Paediatr Child Health* 41 (4):221-24, 2005.

69. Andrew M et al: Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients, *J Pediatr* 132 (4):575-88, 1998.
70. Eddy AA, Symons JM: Nephrotic syndrome in childhood, *Lancet* 362 (9384):629-39, 2003 .
71. Auwerx J et al: Decreased free 1,25-dihydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome, *Nephron* 42 (3):231-35, 1986.
72. Weng FL et al: Vitamin D insufficiency in steroid-sensitive nephrotic syndrome in remission, *Pediatr Nephrol* 20 (1):56-63, 2005.
73. Vande Walle J et al: ARF in children with minimal change nephrotic syndrome may be related to functional changes of the glomerular basal membrane, *Am J Kidney Dis* 43 (3):399-404, 2004.
74. Brater DC: Diuretic therapy, *N Engl J Med* 339 (6):387-95, 1998.
75. Eades SK, Christensen ML: The clinical pharmacology of loop diuretics in the pediatric patient, *Pediatr Nephrol* 12 (7):603-16, 1998.
76. Haws RM, Baum M: Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome, *Pediatrics* 91 (6):1142-46, 1993.
77. Doucet A, Favre G, Deschenes G. Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome: therapeutic implications. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):1983–1990.
78. Puschett JB: Pharmacological classification and renal actions of diuretics, *Cardiology* 84(suppl 2):4-13, 1994.
79. Rascher W et al: Diuretic and hormonal responses to head-out water immersion in nephrotic syndrome, *J Pediatr* 109 (4):609-14, 1986.
80. Querfeld U et al: Lipoprotein(a) serum levels and apolipoprotein(a) phenotypes in children with chronic renal disease, *Pediatr Res* 34 (6):772-76, 1993.
81. Veverka A, Jolly JL: Recent advances in the secondary prevention of coronary heart disease, *Expert Rev of Cardiovasc Ther* 2 (6):877-89, 2004.
82. Moorhead JF, Wheeler DC, Varghese Z: Glomerular structures and lipids in progressive renal disease, *Am J Med* 87 (5N):12N-20N, 1989.
83. Keane WF: Lipids and the kidney, *Kidney Int* 46 (3):910-20, 1994.

84. Samuelsson O et al: Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of insufficiency progression of human chronic renal, *Nephrol Dial Transplant*12 (9):1908-15, 1997.
85. Taal MW: Slowing the progression of adult chronic kidney disease: therapeutic advances, *Drugs* 64 (20):2273-89, 2004.
86. Sanjad SA, al-Abbad A, al-Shorafa S: Management of hyperlipidemia in children with refractory nephrotic syndrome: the effect of statin therapy, *J Pediatr*130:470-74, 1997.
87. Olbricht CJ et al: Simvastatin in nephrotic syndrome. Simvastatin in Nephrotic Syndrome Study Group, *Kidney Int Suppl*71:S113-16, 1999.
88. Taylor B, Andrews N, Stowe J, Hamidi-Manesh L, Miller E. No increased risk of relapse after meningococcal C conjugate vaccine in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92(10):887–889.
89. Alpay H, Yildiz N, Onar A, Temizer H, Ozcay S. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002;17(3):181–183.
90. Furth SL, Arbus GS, Hogg R, Tarver J, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with nephrotic syndrome: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003;142 (2):145–148.
91. Bak M, Serdaroglu E, Guclu R. Prophylactic calcium and vitamin D treatments in steroid-treated children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21(3):350–354.
92. Trainin EB, Boichis H, Spitzer A, Edelmann CM, Jr., Greifer I. Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1975;87(4):519–523.
93. ISKDC: The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone, *J Pediatr*98 (4):561-64, 1981.
94. Niaudet P: Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children. In Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors: *Pediatric nephrology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
95. ISKDC: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significances of histopathologic variants of minimal change, *Kidney Int*20 (6):765-71, 1981.
96. Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M: Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome, *Advances in Nephrology from the Necker Hospital*28:43-61, 1998.

97. Schulman SL et al: Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns, *J Pediatr* 113 (6):996-1001, 1988.
98. Consensus statement on management and audit potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a Workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians [Review], *Arch Dis Child* 70(2):151-57, 1994.
99. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM Jr, Greifer I, Kobayashi O et al: Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the International Study of Kidney Disease in Children, *Lancet* 1(7654):959-61, 1970.
100. Hogg RJ, Portman RJ, Milliner D, Lemley KV, Eddy A, Ingelfinger J: Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE), *Pediatrics* 105(6):1242-49, 2000.
101. Indian Pediatric Nephrology Group IAoP: Consensus statement on management of steroid sensitive nephrotic syndrome [Review], *Indian Pediatr* 38(9):975-86, 2001.
102. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(5):824–832.
103. Sharples PM, Poulton J, White RH. Steroid responsive nephrotic syndrome is more common in Asians. *Arch Dis Child* 1985;60(11):1014–1017.
104. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98(4):561–564.
105. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of “Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie”. *Lancet* 1979;1(8113):401–403.
106. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978;13(2):159–165.
107. Schlesinger ER, Sultz HA, Mosher WE, Feldman JG. The nephrotic syndrome. Its incidence and implications for the community. *Am J Dis Child* 1968;116(6):623–632.

108. Murnaghan K, Vasmant D, Bensman A. Pulse methylprednisolone therapy in severe idiopathic childhood nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984;73(6):733–739.
109. Leisti S, Hallman N, Koskimies O, Perheentupa J, Rapola J, Vilska J. Association of postmedication hypocortisolism with early first relapse of idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* 1977;2 (8042):795–796.
110. Hoyer PF, Brodeh J. Initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children: prednisone versus prednisone plus cyclosporine A: a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):1151–1157.
111. Brodehl J: The treatment of minimal change nephrotic syndrome: lessons learned from multicentre co-operative studies [Review], *Eur J Pediatr*150(6):380-87, 1991.
112. Wingen AM, Müller-Wiefel DE, Scharer K: Spontaneous remissions in frequently relapsing and steroid dependent idiopathic nephrotic syndrome, *Clin Nephrol*23(1):35-40, 1985.
113. Narchi H: Nephrotic syndrome relapse: need for a better evidence based definition, *Arch Dis Child*89(4):395, 2004.
114. MacDonald NE, Wolfish N, McLaine P, Phipps P, Rossier E. Role of respiratory viruses in exacerbations of primary nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986;108(3):378–382.
115. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC: Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. Update of Cochrane Database Syst Rev: CD001533, 2004; PMID:15106158 [Review], *Cochrane Database of SystRev*: CD001533, 2005.
116. Ng JS, Wong W, Law RW, Hui J, Wong EN, Lam DS: Ocular complications of paediatric patients with nephrotic syndrome, *Clin Experiment Ophthalmol*29(4):239-43, 2001.
117. Brocklebank JT, Harcourt RB, Meadow SR: Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome, *Arch Dis Child*57(1):30-34, 1982.
118. Hall AS, Thorley G, Houtman PN: The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol*18(12):1220-23, 2003.
119. Munns CF, Cowell CT: Prevention and treatment of osteoporosis in chronically ill children [Review], *J Musculoskel NeuronalInteract*5(3):262-72, 2005.
120. Tanphaichitr P, Tanphaichitr D, Sureeratanan J, Chatasingh S: Treatment of nephrotic syndrome with levamisole, *J Pediatr*96(3 Pt 1):490-93, 1980.

121. Davin JC, Merkus MP: Levamisole in steroid-sensitive nephrotic syndrome of childhood: the lost paradise? [Review], *Pediatr Nephrol*20:10-14, 2005.
122. Drachman R, Schlesinger M, Alon U, Mor J, Etzioni A, Shapira H et al. Immunoregulation with levamisole in children with frequently relapsing steroid responsive nephrotic syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(5):721–726.
123. Mehta KP, Ali U, Kutty M, Kolhatkar U. Immunoregulatory treatment for minimal change nephrotic syndrome. *Arch Dis Child*1986;61(2):153–158.
124. Mongeau JG, Robitaille PO, Roy F. Clinical efficacy of levamisole in the treatment of primary nephrosis in children. *Pediatr Nephrol*1988;2(4):398–401.
125. Niaudet P, Drachman R, Gagnadoux MF, Broyer M. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with levamisole. *Acta Paediatr Scand* 1984;73(5):637–641.
126. Boyer O, Moulder JK, Grandin L, Somers MJ. Short- and long-term efficacy of levamisole as adjunctive therapy in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(4):575–580.
127. Levamisole for corticosteroid-dependent nephrotic syndrome in childhood. British Association for Paediatric Nephrology. *Lancet*1991;337(8757):1555–1557.
128. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999;13(7):602–603.
129. Palcoux JB, Niaudet P, Goumy P. Side effects of levamisole in children with nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1994;8(2):263–264.
130. Donia AF, Ammar HM, El Agroudy A, Moustafa F, Sobh MA: Long-term results of two unconventional agents in steroiddependent nephrotic children, *Pediatr Nephrol*20:1420-25, 2005.
131. Coldbeck JH: Experience with alkylating agents in the treatment of children with nephrotic syndrome, *Med J Aust*2:987-89, 1963.
132. Grupe WE, Heymann W: Cytotoxic drugs in steroid-resistant renal disease. Alkylating and antimetabolic agents in the treatment of nephrotic syndrome, lupus nephritis, chronic glomerulonephritis, and purpura nephritis in children, *American Journal of Diseases of Children*112(5):448-58, 1966.
133. Grupe WE, Makker SP, Ingelfinger JR: Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome, *N Eng J Med*295(14):746-49, 1976.

134. Chiu J, McLaine PN, Drummond KN: A controlled prospective study of cyclophosphamide in relapsing, corticosteroid-responsive, minimal-lesion nephrotic syndrome in childhood, *J Pediatr*82(4):607-13, 1973.
135. Alatas H, Wirya IG, Tambunan T, Himawan S: Controlled trial of chlorambucil in frequently relapsing nephrotic syndrome in children(a preliminary report), *J Med Asso Thai* 61(suppl)1:222-28, 1978.
136. Barratt TM, Soothill JF: Controlled trial of cyclophosphamide in steroid-sensitive relapsing nephrotic syndrome of childhood, *Lancet*2(7671):479-82, 1970.
137. Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with nephrotic syndrome. Report of the International Study of Kidney Disease in Children, *Lancet* 2(7878):423-47, 1974.
138. Durkan A, Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Non-corticosteroid treatment for nephrotic syndrome in children. Update of Cochrane Database Syst Rev: CD002290, 2001; PMID: 116871550 [Review], Cochrane Database of Syst Rev: CD002290, 2005.
139. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC: Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Kidney Int* 59(5):1919-27, 2001.
140. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie: Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence, *N Eng J Med*306(8):451-44, 1982.
141. Latta K, von Schnakenburg C, Ehrich JH: A meta-analysis of cytotoxic treatment for frequently relapsing nephrotic syndrome in children, *Pediatr Nephrol*16(3):271-82, 2001.
142. Coldbeck JH. Experience with alkylating agents in the treatment of children with the nephrotic syndrome. *Med J Aust*1963;2987-989.
143. Cameron JS, Chantler C, Ogg CS, White RH. Long-term stability of remission in nephrotic syndrome after treatment with cyclophosphamide. *Br Med J* 1974;4(5935):7-11.
144. Dundon S, O'Callaghan U, Raftery J. Stability of remission in minimal lesion nephrotic syndrome after treatment with prednisolone and cyclophosphamide. *Int J Pediatr Nephrol* 1980;1(1):22-25.
145. Effect of cytotoxic drugs in frequently relapsing nephrotic syndrome with and without steroid dependence. *N Engl J Med*1982;306(8):451-454.
146. Siegel NJ, Gaudio KM, Krassner LS, McDonald BM, Anderson FP, Kashgarian M. Steroid-dependent nephrotic syndrome in children: histopathology and relapses after cyclophosphamide treatment *Kidney Int* 1981;19(3):454-459.

147. Prasad N, Gulati S, Sharma RK, Singh U, Ahmed M. Pulse cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19(5):494–498.
148. Hsu AC, Folami AO, Bain J, Rance CP. Gonadal function in males treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *Fertil Steril* 1979;31(2):173–177.
149. Penso J, Lippe B, Ehrlich R, Smith FG, Jr. Testicular function in prepubertal and pubertal male patients treated with cyclophosphamide for nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1974;84(6):831–836.
150. Trompeter RS, Evans PR, Barratt TM. Gonadal function in boys with steroid-responsive nephrotic syndrome treated with cyclophosphamide for short periods. *Lancet* 1981;1(8231):1177–1179.
151. Tejani A, Phadke K, Nicastri A, Adamson O, Chen CK et al: Efficacy of cyclophosphamide in steroid-sensitive childhood nephrotic syndrome with different morphological lesions, *Nephron*41(2):170-73, 1985.
152. Niaudet P, Habib R. Cyclosporine in the treatment of idiopathic nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 1994;5(4):1049–1056.
153. Hulton SA, Neuhaus TJ, Dillon MJ, Barratt TM. Long-term cyclosporin A treatment of minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1994;8(4):401–403.
154. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S et al: Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroiddependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial, *Nephrol DialTransplant*8(12):1326-32, 1993.
155. Niaudet P: Comparison of cyclosporin and chlorambucil in the treatment of steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. The French Society of Paediatric Nephrology, *Pediatr Nephrol*6(1):1-3, 1992.
156. Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K et al: Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome, *Kidney Int*61(5):1801-05, 2002.
157. Niaudet P, Broyer M, Habib R: Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children, *Clin Nephrol*35 (suppl)1: S31-6, 1991.
158. El Hussein A, El Basuony F, Mahmoud I, Donia A, Hassan N et al: Co-administration of cyclosporine and ketoconazole in idiopathic childhood nephrosis, *Pediatr Nephrol* 19:976-81, 2004.

159. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(7):1848–1854.
160. Dittrich K, Knerr I, Rascher W, Dotsch J. Transient insulinddependent diabetes mellitus in children with steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome during tacrolimus treatment *Pediatr Nephrol* 2006;21(7):958–961.
161. Abramowicz M, Barnett HL, Edelmann CM, Jr., Greifer I, Kobayashi O, Arneil GC et al. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. A report for the international study of kidney disease in children. *Lancet* 1970;1(7654):959–961.
162. Barratt TM, Cameron JS, Chantler C, Counahan R, Ogg CS, Soothill JF. Controlled trial of azathioprine in treatment of steroid-responsive nephrotic syndrome of childhood. *Arch Dis Child* 1977;52(6):462–463.
163. Durkan AM, Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Immunosuppressive agents in childhood nephrotic syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Kidney Int* 2001;59(5):1919–1927.
164. Afzal K, Bagga A, Menon S, Hari P, Jordan SC. Treatment with mycophenolate mofetil and prednisolone for steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2007;22(12):2059–2065.
165. Ulinski T, Dubourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2005;20(4):482–485.
166. Mendizabal S, Zamora I, Berbel O, Sanahuja MJ, Fuentes J, Simon J: Mycophenolate mofetil in steroid/cyclosporine-dependent/ resistant nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 20:914-19, 2005.
167. Honda M: Nephrotic syndrome and mizoribine in children [Review], *Pediatr Int* 44(2):210-16, 2002.
168. The Royal Children's Hospital Melbourne , Rituximab treatment in Nephrotic Syndrome .
169. Benz K, Dotsch J, Rascher W, Stachel D. Change of the course of steroid-dependent nephrotic syndrome after rituximab therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:794-7.
170. Sato M, Ito S, Ogura M, et al. Atypical *Pneumocystis jiroveci* pneumonia with multiple nodular granulomas after rituximab for refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013;28:145-9.

- 171. COMPREHENSIVE PEDIATRIC NEPHROLOGY ISBN: 978-0-323-04883-5 Copyright © 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc, Chapter 16: Steroid – Resistant Nephrotic Syndrome . Peter F. Hoyer, Udo Vester, and Jan Ulrich Becker .**
- 172. Mendoza SA, Reznik VM, Griswold WR, Krensky AM, Yorgin PD, Tune BM. Treatment of steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolone and alkylating agents *Pediatr Nephrol* 1990;4(4):303–307.**
- 173. Yorgin PD, Krasher J, Al-Uzri AY. Pulse methylprednisolone treatment of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001;16(3):245–250.**
- 174. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19(3):281–287.**
- 175. Montane B, Abitbol C, Chandar J, Strauss J, Zilleruelo G. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003;18(8):772–777.**
- 176. Kleinknecht C, Broyer M, Gubler MC, Palcoux JB. Irreversible renal failure after indomethacin in steroid-resistant nephrosis. *N Engl J Med* 1980;302(12):691.**
- 177. Trachtman H, Gauthier B: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on proteinuria in children with renal disease, *J Pediatr* 112 (2):295-98, 1998.**
- 178. Milliner DS, Morgenstern BZ: Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroidresistant nephrotic syndrome, *PediatrNephrol* 5 (5):587-90, 1991.**
- 179. Delucchi A et al: Enalapril and prednisone in children with nephrotic-range proteinuria, *Pediatr Nephrol* 14:1088-91, 2000.**
- 180. Bagga A et al: Enalapril dosage in steroid-resistant nephrotic syndrome, *Pediatr Nephrol* 19 (1):45-50, 2004.**
- 181. Milliner DS, Morgenstern BZ. Angiotensin converting enzyme inhibitors for reduction of proteinuria in children with steroidresistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991;5(5):587–590.**
- 182. MacKinnon M et al: Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data, *Am J Kidney Dis* 48 (1):8-20, 2006.**
- 183. ISKDC: Primary nephrotic syndrome in children: clinical significances of histopathologic variants of minimal change, *Kidney Int* 20 (6):765-71, 1981.**

184. Tarshish P et al: Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children, *JAM Soc Nephrol* 8 (5):769-76, 1997.
185. Salomon R, Gagnadoux MF, Niaudet P: Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children, *Transplantation* 75 (6):810-14, 2003.
186. COMPREHENSIVE PEDIATRIC NEPHROLOGY ISBN: 978-0-323-04883-5 Copyright © 2008 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc, Chapter 15 : Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome, Elisabeth M. Hodson, Stephen I. Alexander, and Nicole Graf .
187. British Association of Paediatric Nephrology. Consensus statement on management and potential for steroid responsive nephrotic syndrome. Report of a workshop by the British Association for Paediatric Nephrology and Research Unit, Royal College of Physicians. *Arch Dis Child* 1994;70:151-157.
188. Trompeter RS, Lloyd BW, Hicks J, White RH, Cameron JS. Long-term outcome for children with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* 1985;1:368-70.
189. Brodehl J. Conventional therapy for idiopathic nephrotic syndrome in children. *Clinical nephrology* 1991;35(S1): S8-15.
190. ISKDC. Controlled trial of azathioprine in children with nephrotic syndrome. *Lancet* 1970;1:959-61.
191. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:S3-16 .
192. Ksiazek J, Wyszynska T. Short versus long initial prednisolone treatment in steroid sensitive nephrotic syndrome in children. *Acta Paediatrica* 1995; 84:889-93 .
193. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
194. Alatas H, Tambunan T, Trihono PP, and Pardede SO, 2005. Konsensus tata laksana sindrom nefrotik idiopatik pada anak. Jakarta: UK Nefrologi Ikatan Dokter Anak Indonesia, pp. 1-20 .
195. International Study of Kidney Disease in Children, 1981, Niaudet P, (2004) .
196. Ehrich JH, and Brodehl J, 1993. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Eur J Pediatr* 152, pp357-61.

197. International Study of Kidney Disease in Children, 1982. Early identification of frequent relapsers among children with minimal change nephrotic syndrome. *J Pediatr* 101, pp. 514-8.
198. Long versus Standard Initial Steroid Therapy for Children , Mohammad Sjaifullah Noer , Department of Child Health Airlangga University School of Medicine Dr. Soetomo Teaching Hospital, Surabaya .
199. Chapter 3: Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:163-71.
200. Chapter 4: Steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Kidney Int Suppl* (2011) 2012;2:172-6.
201. Hoyer PF. New lessons from randomized trials in steroid-sensitive nephrotic syndrome: clear evidence against long steroid therapy *Kidney . Int* 2015;87:17-9.
202. Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, et al. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int* 2015;87:225-32.
203. Sinha A, Saha A, Kumar M, Sharma S, Afzal K, Mehta A, et al. Extending initial prednisolone treatment in a randomized control trial from 3 to 6 months did not significantly influence the course of illness in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2015;87:217-24.
204. Teeninga N, Kist-van Holthe JE, van Rijswijk N, de Mos NI, Hop WC, Wetzels JF, et al. Extending prednisolone treatment does not reduce relapses in childhood nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:149-59.
205. Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, et al. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;384:1273-81.
206. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, et al. Rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, open-label, noninferiority, randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jan 15 [Epub]. [http:// dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080799](http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2014080799).
207. Trachtman H, Savin VJ. Galactose treatment in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2014;29:931.
208. Sinha A, Bhatia D, Gulati A, Rawat M, Dinda AK, Hari P, et al. Efficacy and safety of rituximab in children with difficult-to-treat nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:96-106.
209. Fujinaga S, Hirano D. Risk factors for early relapse during maintenance therapy after a single infusion of rituximab in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:491-2.
210. Basu B. Ofatumumab for rituximab-resistant nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:1268-70.

211. Uwaezuoke SN. Steroid-sensitive nephrotic syndrome in children: triggers of relapse and evolving hypotheses on pathogenesis. *Ital J Pediatr* 2015;41:19.
212. Sinha A, Bagga A, Gulati A, Hari P. Short-term efficacy of rituximab versus tacrolimus in steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012;27:235-41.
213. Mattoo TK, Mahmoud MA. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;85:343-5.
214. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2008;93:226-8.
215. Arun S, Bhatnagar S, Menon S, Saini S, Hari P, Bagga A. Efficacy of zinc supplements in reducing relapses in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1583-6.
-