

## سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک: مطالعه کلینیکوپاتولوژی در مرکز آموزشی - درمانی کودکان تبریز

دکتر فخرالسادات مرتضوی<sup>۱</sup>

تاریخ دریافت ۸۴/۰۶/۰۶، تاریخ پذیرش ۸۵/۰۳/۰۳

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک (INS)<sup>۲</sup> شایع‌ترین بیماری گلوبروولی کودکان است. خصوصیات بالینی و هیستوپاتولوژیک این بیماری بر حسب شرایط محیطی و ژنتیکی متفاوت است. هدف این مطالعه آن است که مشخصات بالینی و در صورت نیاز به نمونه‌برداری از کلیه، مشخصات پاتولوژیک این بیماری در کودکان مراجعه کننده به بیمارستان کودکان تبریز را بررسی و نتایج آن را با سایر مطالعات، مورد مقایسه قرار دهد.

**مواد و روش‌ها:** از مهر ۱۳۷۸ الی اسفند ۱۳۸۳، از بین ۱۰۳ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک که به مرکز فوق مراجعه نمودند، ۷۷ بیمار با تشخیص INS، از نظر مشخصات دموگرافیک، نحوه پاسخ به درمان، میزان عود، هیستوپاتولوژی و سرانجام بیماری مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهایی که برای نمونه برداری از کلیه در نظر گرفته شد عبارتند از: مقاومت به استروئید، وجود هماتوری آشکار، پرفشاری خون، نارسایی کلیه، کاهش سطح سرمی کمپلمان و سن زیر یک سال و بالاتر از ده سال. همچنین بیماران با عود مکرر یا وابسته به استروئید نیز در صورتی که نیاز به داروهای سایتو توکسیک داشتند، نمونه برداری شدند.

**یافته‌ها:** سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک ۷/۷٪ (۷۷ از ۱۰۳ بیمار) کل بیماران را تشکیل می‌دهد که متوسط سن آن‌ها هنگام شروع بیماری ۴/۶±۲/۷ سال و نسبت جنس مذکر به مونث ۲/۱ می‌باشد. ۷۶/۶٪ از آن‌ها به درمان استاندارد با پردنیزولون پاسخ دادند و ۲۳/۴٪ مقاوم به پردنیزولون بودند. فراوانی گروه سنی بالای ۸ سال و نیز سن متوسط شروع بیماری در گروه مقاوم به استروئید به طور معنی‌داری بیشتر از گروه حساس به استروئید بود (p<۰/۰۵). در بیماران حساس به استروئید عود در ۵۸/۶٪ و وابستگی به استروئید در ۲۰/۶٪ بیماران مشاهده شد. در ۳۵ مورد که تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند گلوبرولولواسکلروز فوکال و سگمنتال و سندرم نفروتیک با تغییرات ناچیز به ترتیب بیشترین فراوانی را داشتند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، INS درصد کمتری از کل موارد سندرم نفروتیک کودکان را در مقایسه با منابع غربی شامل می‌گردد ولی از نظر پراکندگی سنی و جنسی و نیز نحوه پاسخ به استروئید مشابه آن‌ها می‌باشد. همچنین هرچه سن شروع بیماری بالاتر باشد، احتمال عدم پاسخ به استروئید بیشتر است.

**کل واژگان:** سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک، بیماری با تغییرات ناچیز، گلوبرولولواسکلروز فوکال و سگمنتال، پاسخ به استروئید

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره چهارم، ص ۳۰۹-۳۰۴، زمستان ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: تبریز- خیابان ششگلان، مرکز آموزشی و درمانی کودکان، بخش کلیه، دکتر فخرالسادات مرتضوی، تلفن: ۰۶-۲۲۶۲۵۰

### مقدمه

NS کودکان از نوع ایدیوپاتیک است که از نظر هیستولوژی به سه نوع سندرم نفروتیک با تغییرات ناچیز (MCNS)<sup>۳</sup>، گلوبرولولواسکلروز فوکال و سگمنتال (FSGS)<sup>۴</sup> و پرولیفراسیون منتشر مزانژیال (DMP)<sup>۵</sup> تقسیم می‌گردد. ۱۰٪ موارد NS در کودکان ثانویه به بیماری‌های سیستمیک، عفونت‌ها، داروها، بدخیمی‌ها و یا سایر بیماری‌های گلوبروولی می‌باشد (۲). شایع‌ترین نوع NS در کودکان MCNS است که بیشتر از ۹۵٪ آن‌ها به استروئید پاسخ

سندرم نفروتیک (NS)<sup>۳</sup> که با پروتئینوری، هیپوآلبومینمی، هیپرلیپیدمی و ادم مشخص می‌گردد، از بیماری‌های ناشایع دوران کودکی است. میزان بروز آن ۲-۳ مورد به ازای هر صد هزار کودک و شیوع جمعی آن ۱۶ درصد هزار می‌باشد (۲،۱). با این وجود به علت مشکلات درمانی، عوارض دارویی و عودهای مکرر، از علل شایع مراجعه به مراکز نفروژنی اطفال به شمار می‌رود. حدود ۹۰٪

<sup>۱</sup> استادیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسؤل)

<sup>۲</sup> Idiopathic nephrotic syndrome

<sup>۳</sup> Minimal Change Nephrotic Syndrome

<sup>۴</sup> Focal Segmental Glomerulosclerosis

<sup>۵</sup> Diffuse Mesangial Proliferation

سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک: مطالعه کلینیکوپاتولوژی در مرکز آموزشی - درمانی کودکان تبریز

ده سال، کاهش سطح سرمی کمپلمان، پرفشاری خون و نارسایی کلیه. همچنین بیماران با عود مکرر یا وابسته به استروئید نیز در صورتی که نیاز به داروهای سایتو توکسیک داشتند، نمونه برداری شدند. نمونه برداری در ۲ مورد به علت سن پایین به صورت باز (از طریق جراحی) و در بقیه موارد با سوزن تروکات از طریق پوست (پرکوتانوس) توسط نفرولوژیست اطفال انجام گردید. از هر بیمار ۲ نمونه گرفته شد و تمام نمونه‌ها پس از رنگ آمیزی با ۴ روش، به وسیله میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌هایی که بافت کلیه طبیعی و یا افزایش بسیار خفیف سلول‌های مزانژیال داشتند به عنوان MCNS، نمونه‌هایی که در بعضی از گلوبومرول‌ها اسکروز قطع‌های (segmental) داشتند به عنوان FSGS و مواردی که در آن‌ها افزایش ماتریکس همراه با تکثیر منتشر سلول‌های مزانژیال مشاهده می‌شد، به عنوان DMP تلقی شدند. در صورتی که نمونه‌ای فاقد تعداد گلوبومرول کافی بود از بررسی کنار گذاشته می‌شد. بیمارانی که در بدو مراجعه اندیکاسیون نمونه برداری نداشتند، تحت درمان با پردنیزولون خوراکی با پروتکل استاندارد توصیه شده توسط ISKDS<sup>1</sup> (۱،۲) قرار گرفتند. بیمارانی که به استروئید پاسخ ندادند، پس از انجام بیوپسی کلیه در صورتی که از نوع INS بودند تحت درمان با یک یا چند تا از داروهای ایمونوساپرسیو به ترتیب سیکلوفسفاماید (۳-۲ mg/kg) به مدت ۱۲-۸ هفته، پالس متیل پردنیزولون (به صورت انفوزیون وریدی یک روز در میان با دوز ۳۰ mg/kg تا ۶ دوز و سپس کاهش تدریجی بر اساس پروتکل مندوزا) (۸) و سیکلوسپورین (با دوز ۶ mg/kg-۳) قرار گرفتند. همراه با داروهای فوق پردنیزولون نیز به صورت یک روز در میان به مقدار ۱ mg/kg-۰/۵ تجویز می‌شد. تمام بیماران پس از ترخیص در فواصل منظم هر هفته تا هر ماه به طور سرپایی در کلینیک نفرولوژی اطفال پی‌گیری شدند و ضمن معاینه بالینی و کنترل یافته‌های آزمایشگاهی (از جمله پروتئین ادرار ۲۴ ساعته، اوره و کراتینین) اطلاعات مربوط به هر بیمار در فرم مخصوص جمع‌آوری گردید. بیمارانی که مراجعه کافی برای پی‌گیری نداشتند و نیز بیمارانی که در بدو مراجعه در مرحله نارسایی مزمن کلیه بودند از مطالعه خارج شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید. تعاریف به کار رفته در این بررسی عبارتند از:

می‌دهند، لذا اغلب موارد INS در کودکان برخلاف بالغین، نیازی به انجام نمونه برداری از کلیه ندارند (۲). بیمارانی که به استروئید پاسخ می‌دهند، گرچه ممکن است دچار عودهای مکرر و عوارض ناشی از مصرف طولانی استروئید شوند، ولی در مجموع پیش‌آگهی خوبی در آینده دارند. در حالی که بیماران مقاوم به استروئید در معرض خطر نارسایی مزمن کلیه بوده و ۲۰-۱۰٪ علل نارسایی پیشرفته کلیه در کودکان را تشکیل می‌دهند (۳) و FSGS شایع‌ترین بیماری گلوبومرولی منجر به نارسایی مزمن کلیه در کودکان محسوب می‌گردد (۵،۴). نقش اختلافات نژادی، ژنتیکی و محیطی در پیش‌آگهی، فراوانی انواع و نحوه پاسخ به استروئید به خوبی شناخته شده است (۱). به طوری که در سیاه پوستان آفریقا بر خلاف کشورهای اروپائی و آمریکا NS ثانویه شایعتر است و اغلب آن‌ها مقاوم به استروئید می‌باشند (۶). در ایران نیز مطالعات مختلفی در این زمینه انجام شده و بیشترین تعداد بیمار گزارش شده از مرکز طبی کودکان تهران بوده است. در این بررسی ۷۹/۲٪ بیماران به استروئید پاسخ داده و ۲۰/۸٪ آن‌ها مقاوم به استروئید خوراکی بودند و ۶/۶٪ بیماران سرانجام دچار نارسایی مزمن کلیه شدند (۷). با توجه به عوارض دراز مدت بیماری و مشاهده نتایج متفاوت گزارش شده از مراکز مختلف نفرولوژی و با توجه به این که تا کنون بررسی مشابهی در تبریز به طور اختصاصی در کودکان انجام نشده است، برآن شدیم تا مشخصات INS را در کودکان مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز که یک مرکز ارجاعی می‌باشد، مورد بررسی قرار داده و نتایج آن را با سایر مراکز مقایسه نماییم.

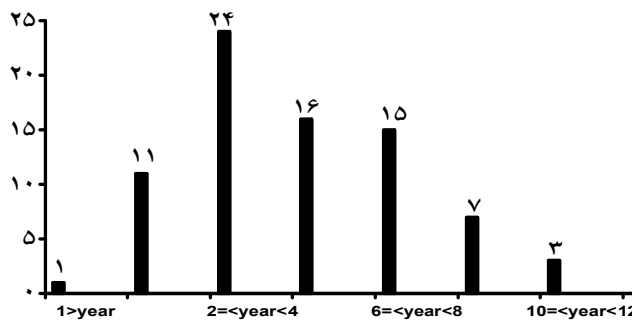
## مواد و روش

این مطالعه یک بررسی توصیفی - تحلیلی مقطعی بوده و روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری آسان می‌باشد. به طوری که کلیه بیمارانی که از مهر ۱۳۷۸ الی اسفند ۸۳ با معیارهای سندرم نفروتیک (پروتئینوری بیشتر از  $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$ ، آلبومین سرم کمتر از  $5/2 \text{ g/dl}$  و کلسترول بیشتر از  $250 \text{ mg/dl}$  و ادم) به مرکز فوق مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی بیماری‌های سیستمیک علاوه بر معاینات بالینی برای تمام بیماران آزمایش C3, C4, ANA و HBS.Ag درخواست گردید. معیارهایی که برای نمونه برداری از کلیه در نظر گرفته شد عبارتند از: مقاومت به استروئید، وجود هماتوری آشکار، سن زیر یک سال و بالاتر از

<sup>1</sup> International Study of Kidney Disease in Children

دکتر فخرالسادات مرتضوی

۱۲ سال با میانگین سنی  $7/2 \pm 4/6$  سال بوده و بیشترین فراوانی در فاصله سنی بین ۶-۲ سال قرار دارد ( نمودار).



نمودار: توزیع پراکنده سنی در ۷۷ بیمار

با سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک

از نظر توزیع جنسی ۵۲ نفر (۷۷/۵٪) مذکر، ۲۵ نفر (۳۲/۵٪) مونث و نسبت مذکر به مونث ۲/۱ می باشد.

از ۷۷ بیمار مبتلا به INS، ۵۹ نفر (۷۶/۶٪) به درمان با استروئید خوراکی پاسخ دادند و ۱۸ نفر (۲۳/۴٪) مقاوم به استروئید بودند. ویژگی های دو گروه حساس و مقاوم به استروئید از نظر جنس، سن و هماتوری میکروسکوپی در جدول شماره ۱ مورد مقایسه قرار گرفته است. فراوانی گروه سنی بالای ۸ سال و نیز سن متوسط شروع بیماری در گروه مقاوم به استروئید به طور معنی داری بیشتر از گروه حساس به استروئید می باشد ( $p < 0/05$ ). در بیماران حساس به استروئید حداقل یکبار عود در ۳۴ بیمار (۵۸/۶٪) و حداقل ۳ بار عود در طی مدت پی گیری در ۱۴ بیمار (۲۴٪) و وابستگی به استروئید در ۱۲ بیمار (۲۰/۶٪) مشاهده گردید.

۱- سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک: بیمارانی در این دسته طبقه بندی شدند که یا به استروئید خوراکی پاسخ دادند و یا در بیوپسی کلیه یکی از سه پاتولوژی MCNS, FSGS, و یا DMP را داشتند.

۲- پاسخ به استروئید: کاهش پروتئین ادرار به کمتر از  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$  در طی ۶-۴ هفته از شروع پردنیزولون به مقدار  $260 \text{ mg/m}^2$  روزانه در ۳ دوز منقسم.

۳- مقاوم به استروئید: ادامه پروتئینوری به مقدار بیشتر از  $40 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$  پس از ۶-۴ هفته درمان با پردنیزولون با دوز فوق.

۴- عود: بروز مجدد پروتئینوری در حد  $3+$  همراه با ادم، پس از یک دوره بهبودی و قطع درمان.

۵- وابسته به استروئید: بروز عود در حین کاهش تدریجی دوز استروئید یا در عرض ۲۸ روز پس از قطع درمان (۱).

### یافته ها

از مهر ۱۳۷۸ الی اسفند ۱۳۸۳، ۱۰۳ بیمار مبتلا به NS در فاصله سنی ۱۵ روزگی تا ۱۴ سالگی (میانگین سنی ۵/۲۴ سال) به مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز مراجعه نمودند. سندرم نفروتیک در ۱۱ بیمار (۱۰/۶٪) ثانویه به بیماری های سیستمیک، در ۸ مورد (۷/۷٪) از نوع گلودرولونفریت ممبرانوپرولیفراتیو و در ۷ مورد (۶/۷٪) از نوع مادرزادی بود که پس از کنار گذاشتن موارد فوق ۷۷ بیمار (۷۴/۷٪) به عنوان سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک (INS) مورد بررسی قرار گرفتند.

طول مدت پی گیری بیماران بین ۴ ماه تا ۵/۵ سال و متوسط زمان پی گیری ۲/۸ سال می باشد. سن بیماران مبتلا به INS بین ۹ ماه تا

جدول شماره ۱: مقایسه دو گروه حساس و مقاوم به استروئید در بیماران مبتلا به INS

تعداد	مذکر	مونث	سن متوسط	سن بالاتر از ۸ سال	هماتوری میکروسکوپی
۵۹	۴۳ (۷۲/۸٪)	۱۶ (۲۷٪)	$4/06 \pm 2/25$	۳ مورد (۵٪)	۱۲ (۲۰/۳٪)
۱۸	۹ (۵۰٪)	۹ (۵۰٪)	$6/13 \pm 3/44$	۵ مورد (۲۷٪)	۶ (۳۳٪)
<i>p</i> .Value	$p > 0/05$	$p > 0/05$	$p < 0/05$	$p < 0/05$	$p > 0/05$

پس از آن DMP (۳۳٪) بود. شایعترین نوع پاتولوژی در بیمارانی که به علت عود مکرر تحت بیوپسی کلیه قرار گرفتند MCNS (۸۸٪) بود.

در ۳۵ بیمار بیوپسی کلیه به عمل آمد. علت انجام بیوپسی و نتایج هیستوپاتولوژی آنها در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. در بیماران مقاوم به استروئید شایع ترین نوع پاتولوژی FSGS (۵۶٪) و

جدول شماره ۲: علت انجام نمونه برداری کلیه و نتایج پاتولوژی در ۳۵ بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک

تعداد	MPGN	DMP	FSGS	MCNS	علت انجام نمونه برداری
۱۱	۸		۳		داشتن اندیکاسیون قبل از شروع استروئید
۱۵		۶	۷	۲	مقاومت به استروئید
۹			۱	۸	عود مکرر یا وابستگی به استروئید
۳۵	۸	۶	۱۱	۱۰	تعداد
٪۱۰۰	(٪۲۲/۸)	(٪۱۷)	(٪۳۱/۴)	(٪۲۸/۵)	درصد

از ۱۸ بیمار مقاوم به استروئید، ۴ بیمار پی‌گیری کافی پس از بیوپسی نداشتند. از ۱۴ بیماری که تحت درمان با سایر داروهای ایمونوساپرسیو قرار گرفتند، ۵ بیماریه سیکلوفسفاماید و ۳ بیمار به پالس متیل پردنیزولون پاسخ دادند و ۵ بیمار که همگی از نوع FSGS بودند به هر سه داروی فوق مقاوم بودند که ۳ مورد از آنها به نارسایی مزمن کلیه رسیده و در ۲ مورد پروتئینوری در حد نفروتیک ادامه دارد. یک بیمار به علت عوارض عفونی فوت نمود. در ۶ مورد از ۷۷ مورد فوق، یک خواهر یا برادر مبتلا به NS در خانواده وجود داشت (۷/۸) و نحوه پاسخ به استروئید در افراد یک خانواده یکسان بود. ۲ مورد از ۶ مورد فوق دو قلو ی یکسان بودند.

بحث

سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در اساس بیماری دوران کودکی است و در کودکان ۱۵ برابر بالغین دیده می‌شود (۱). بیشترین فراوانی آن در سن بین ۶-۲ سالگی بوده و در جنس مذکر ۲ برابر جنس مونث دیده می‌شود (۱،۲). نتایج این بررسی از نظر توزیع سنی و جنسی با آمارهای فوق منطبق است. ولی در این مطالعه INS، ۷/۷۴ از کل موارد NS را تشکیل می‌دهد که کمتر از آمار کشورهای غربی (۹۰٪) است که می‌توان علت آن را به ارجاعی بودن این مرکز نسبت داد. به عبارت دیگر ممکن است بسیاری از موارد ساده و حساس به استروئید NS، به این مرکز ارجاع داده نشوند.

از نظر فراوانی انواع مختلف هیستوپاتولوژی، گرچه بعضی از مطالعات حاکی از افزایش فراوانی FSGS در کودکان و بالغین است (۹،۱۰)، ولی هنوز هم بر اساس آمار مراکز تحقیقاتی که در آنها نمونه‌برداری کلیه در تمام موارد NS اطفال انجام شده است،

از نظر پزشکی که بیمار مبتلا به NS را تحت درمان قرار می‌دهد، آنچه که بیشتر از نتیجه پاتولوژی در پیش‌آگهی اهمیت دارد، نحوه پاسخ به استروئید است. در این مطالعه میزان پاسخ به استروئید در بیماران با INS ۶/۷۷٪ است که مشابه بررسی گولاتی در هند (۷/۷۷٪) می‌باشد (۱۵). در حالی که در سیاه پوستان آفریقای جنوبی پاسخ به استروئید حتی در بیمارانی که پاتولوژی MCNS دارند، کمتر از ۵۰٪ می‌باشد (۶). به نظر می‌رسد عوامل نژادی و محیطی در نحوه پاسخ به استروئید موثر باشد. در بررسی گولاتی از هند جنس مذکر، سن بالای ۸ سال در شروع بیماری و وجود هماتوری میکروسکوپی از فاکتورهای پیش‌بینی کننده عدم پاسخ به استروئید بوده است (۱۵). در بررسی ما نیز فراوانی گروه سنی بالای

گسترده تری در آینده دارد.

بروز INS در اعضای یک خانواده شناخته شده است و گفته می‌شود بیماری در خواهر یا برادر فرد مبتلا در یک سن و با پاتولوژی و پروگنوز یکسان بروز می‌کند. بروز فامیلی INS در عربستان ۶٪ (۱۱) در این بررسی ۷/۴٪ و در منابع غربی ۳/۳٪ (۱) می‌باشد. بالاتر بودن فراوانی INS فامیلیال در این بررسی و نقش ازدواج‌های فامیلی در آن، به مطالعات وسیع‌تری نیاز دارد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که پراکندگی سنی و جنسی و نیز نحوه پاسخ به استروئید خوراکی و میزان عود در بیماران ما کمابیش مشابه کشورهای غربی است. همچنین نتایج پاتولوژی در بیمارانی که تحت نمونه‌برداری از کلیه قرار گرفته‌اند، مشابه نتایج گزارش شده از هند و عربستان و کاملاً متفاوت از نتایج کشورهای آفریقایی است.

در پایان لازم است از زحمات خانم دکتر بتول سیفی که در جمع‌آوری اطلاعات اولیه بیماران همکاری‌های ارزنده داشته‌اند، تشکر و قدردانی نمایم.

۸ و نیز سن متوسط در شروع بیماری، در گروه مقاوم به استروئید به طور معنی داری ( $p < 0.05$ ) بیشتر از گروه حساس به استروئید بود ولی از نظر فراوانی جنسی و هماتوری میکروسکوپی اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید.

اغلب بیمارانی که به استروئید پاسخ می‌دهند، زمانی پس از قطع دارو دچار عود مجدد بیماری می‌شوند. شیوع عود در مراکز مختلف بین ۷۵-۶۰٪ گزارش شده که نیمی از آن‌ها وابسته به استروئید می‌شوند (۱۶). در این مطالعه میزان عود (۵۸/۶٪) کمتر از سایر گزارش‌ها است که می‌توان آن را به مدت کوتاه‌تر پی‌گیری نسبت به سایر منابع مربوط دانست. همچنین میزان وابستگی به استروئید در این مطالعه ۲۰/۶٪، در مطالعه انجام شده در هند ۱۸/۱٪ (۱۵) و در مطالعه یاپ<sup>۱</sup> در سنگاپور ۶۱/۵٪ می‌باشد (۱۷). بیماران با عود مکرر و یا وابسته به استروئید به علت نیاز به مصرف طولانی استروئید در معرض خطر عوارض دارو به خصوص عفونت‌های مکرر، چاقی، کوتاهی قد و پرفشاری خون می‌باشند. تعیین فاکتورهای پیش‌بینی کننده بروز وابستگی به استروئید می‌تواند در کنترل طولانی مدت این بیماران مفید باشد و نیاز به بررسی‌های

## References:

- Niaudet P. Steroid –sensitive idiopathic nephrotic syndrome in childhood. in: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, (Editors). *Pediatric Nephrology*. 5<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. P. 541 – 561.
- Vogt BA, Avner ED. Conditions particularly associated with proteinuria. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Editors). *Nelson text book of pediatrics*. 17<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P. 1753 – 1757.
- Ichikawa I, Fogo A. Focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1996; 10 : 374 – 391.
- Tune BM, Lieberman E, Mendosa SA. Steroidresistant nephrotic focal segmental glomerulosclerosis: A treatable disease. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 772–778.
- Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Tejani A, Fine RN. Chronic renal insufficiency in children: The 2001 annual report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 796 – 804.
- Bhimma R, Coovadia HM, Adhikari M. Nephrotic syndrome in South African children changing perspectives over 20 years. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(4): 429 – 434 .
- مدنی ع، عطایی ن، فلک‌افلاکی ب. مطالعه کلینیکوپاتولوژی و نتایج درمانی در کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک اولیه مرکز طبی کودکان (۷۹-۱۳۶۰). *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران* ۱۳۸۲، سال ۶۱، شماره ۱. ص ۷۹ – ۷۱.
- Mendosa SA, Reznic VM, Griswold W. Treatment of steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis with pulse methylprednisolon and alkylating agents. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 303-307.
- Kari JA. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome in Western Saudia Arabia. *Saudia Med J* 2002; 23: 317 – 321.
- Kumar J, Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta RK. Histopathological spectrum of childhood nephrotic

<sup>1</sup> Yap

- syndrome in Indian children. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 657 – 660 .
11. Matto TK, Mahmood MA, Al Harbi MS. Nephrotic syndrome in Saudi children, clinicopathological study of 150 cases. *Pediatr Nephrol* 1990; 4(5): 517 -9.
  12. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A. Changing trends of histopathology in childhood nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 646 – 650.
  13. Bodaghi E, Vazirian S, Madani A, Shamsa AM, Afzali HM, Elmi F. Primary nephrotic syndrome in Iran: Clinicopathological study of 310 cases. *Int J Pediatr Nephrol* 1988; 7(3): 127 – 130.
  14. Gulati S, Sharma AP, Sharma RK, Gupta A, Gupta RK. Do current recommendations for kidney biopsy in nephrotic syndrome need modifications? *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 404 – 408.
  15. Gulati S, Kher V, Sharma RK, Gupta A. Steroid response pattern in Indian children with nephrotic syndrome. *Acta Pediatr* 1994; 83(5): 530-533.
  16. Constantinescu AR, Shah HB, Foote EF, Weiss LS. Predicting first year relapse in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2000; 105: 492 – 495 .
  17. Yap HK, Han EJS, Heng CK, Cong WK. Risk factors for steroid dependency in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1049 – 1052.