

بررسی رابطه وزن زمان تولد با پیش آگهی کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک: یک مطالعه چند مرکزی

سیدابوالحسن سیدزاده^{1*}، حمیدرضا توحیدی²، احمدرضا نیکی بخش³، هاشم محمود زاده³، حسین عماد ممتاز⁴، رضا دلیرانی⁵،
فرشید کمپانی⁶، اکرم سلیمانی⁷

- 1-دانشیار، مرکز تحقیقات ارولوژی - نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- 2- دستیار فوق تخصصی، مرکز تحقیقات ارولوژی - نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- 3- دانشیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران
- 4- استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
- 5- استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
- 6- استادیار، گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، اهواز، ایران
- 7- کارشناس ارشد آمار زیستی، مرکز تحقیقات ارولوژی - نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: 91/5/1 تاریخ پذیرش: 91/8/24

چکیده

زمینه و هدف: سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک یکی از بیماری‌های مزمن در کودکان محسوب می‌شود. به همین دلیل شناسایی فاکتورهای مؤثر در سیر و پیش آگهی این بیماران بسیار حائز اهمیت است. از این میان تأثیر وزن پایین تولد، به دلیل کاهش تعداد نفرون مادرزادی و هیپرفیلتراسیون گلوبولینی بسیار مورد توجه است. این مطالعه به منظور بررسی تأثیر وزن پایین زمان تولد بر سیر و پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک مادرزادی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی 170 بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک از مراکز کرمانشاه، ارومیه، اهواز، همدان و قزوین با توجه به وزن زمان تولد به دو دسته وزن پایین زمان تولد (کمتر از 2500 گرم) و وزن طبیعی زمان تولد (گرم >2500) تقسیم شدند و سیر بالینی این بیماران با توجه به پرونده‌های موجود بررسی شد.

یافته‌ها: در بررسی این بیماران، 22 بیمار در گروه وزن پایین زمان تولد و 148 بیمار در گروه وزن طبیعی زمان تولد قرار گرفتند. بعد از بررسی‌های آماری، به جز ارتباط وزن پایین زمان تولد با سن تظاهر بیماری ($p=0/014$)، ارتباط دیگری بین وزن پایین زمان تولد و سیر بالینی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک یافت نشد.

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج این مطالعه، وزن پایین زمان تولد به جز در مورد سن تظاهر بیماری، ارتباطی با سیر و پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در مقایسه با گروه وزن طبیعی زمان تولد، ندارد.

واژگان کلیدی: وزن پایین زمان تولد، سندرم نفروتیک، سرانجام بیماران

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، بلوار زکریا، بیمارستان امام رضا (ع) مرکز تحقیقات ارولوژی، نفرولوژی

Email: asayezadeh@kums.ac.ir

مقدمه

می‌شود که با ایجاد اثرات منفی بر روی پودوسیت‌ها همراه است (5، 7).

پودوسیت‌ها لایه احشایی کپسول بومن را تشکیل می‌دهند و در سندرم نفروتیک تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در بیماران سندرم نفروتیک با وزن تولد پایین، به علت اختلالات قبلی در پودوسیت‌ها، شدت و مدت دفع پروتئین ادراری، افزایش پیدا می‌کند (5).

این مطالعه با توجه به نبودن مطالعات مشابه در ایران به منظور بررسی اثرات وزن کم زمان تولد بر روی سیر و پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک در کودکان ایرانی انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی تعداد 170 نفر از کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک ایدوپاتیک که تحت درمان و پی‌گیری قرار داشتند، با توجه به وزن زمان تولد در دو گروه وزن کم زمان تولد و وزن طبیعی زمان تولد تقسیم شدند. با توجه به تعداد کم بیماران با شرایط ورود به مطالعه در کرمانشاه از شهرهای همدان، تبریز، اهواز، ارومیه و قزوین نیز برای نمونه‌گیری استفاده شد. روش انتخاب نمونه‌ها از مراکز فوق روش در دسترس یا آسان بود. حجم نمونه مورد نیاز (برای سطح اطمینان $95\% = 1 - \alpha$ و توان آزمون $80\% = 1 - \beta$) حداقل 150 نفر به دست آمد. سپس با استفاده از اطلاعات استخراج شده از پرونده‌های بیماران شامل سن تظاهر بیماری، پاسخ به درمان، موارد عود، نوع داروهای استفاده شده و مدت پی‌گیری، مورد بررسی قرار گرفتند. بیمارانی که اطلاعات ثبت شده در پرونده ناقص بود و یا همکاری مناسب جهت پی‌گیری یا مصرف داروهای تجویز شده نداشتند، از مطالعه خارج شدند. بعد از آن اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 16، ثبت شد و سپس نتایج توصیفی شامل درصد و میانگین ارائه گردید. برای مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه وزن کم و وزن طبیعی از آزمون‌های مربع کای و دقیق

سندرم نفروتیک به عنوان یکی از بیماری‌های مهم کلیه در کودکان با دفع پروتئین حد نفروتیک و هیپرکلسترولمی و ادم مشخص می‌شود (1-3). اکثر کودکان مبتلا به سندرم نفروتیک در دسته ایدوپاتیک قرار می‌گیرند و در حدود 90 درصد این بیماران پاسخ مناسب به درمان با کورتون دارند که این خود از فاکتورهای مهم در پیش بینی سیر بیماری محسوب می‌شود (1، 2).

شیوع بالای عود بیماری (80-60 درصد) و همچنین موارد مقاوم به درمان، باعث مشکلات درمانی و نگرانی‌های شدید والدین در مورد پیش آگهی و آینده کودکانشان می‌شود (1-3).

پس توانایی در پیش‌گویی سیر بیماری و پیش آگهی بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک تأثیر قابل ملاحظه‌ای در اتخاذ و انتخاب روند درمانی صحیح و کاستن از نگرانی‌های بیماران و والدین آنها دارد (2، 4). اما متأسفانه به جز مواردی مثل تعداد عودهای بیماران در 6 ماه اول و پاسخ اولیه به کورتون که جهت پیش‌گویی سیر بیماری تا حدی ارزشمند می‌باشد، سایر تلاش‌های صورت گرفته جهت تطابق مشخصات کلینیکی و آزمایشگاهی با سیر و پیش آگهی بیماران قابل استناد نیست (3، 4).

بنابراین بررسی‌های کنونی بر روی شناسایی عوامل خطر مؤثر در پیش‌گویی سیر و روند غیرمطلوب سندرم نفروتیک کودکان متمرکز شده است. از این میان وزن کم زمان تولد با افزایش خطرات بعدی از نظر چاقی، مقاومت به انسولین و بیماری‌های قلبی عروقی و فشار خون همراه بوده است (4، 5).

در سال 1980 برای اولین بار ارتباط وزن کم زمان تولد با کاهش تعداد نفرون مادرزادی مطرح شد که خود باعث افزایش خطرات بعدی از نظر بیماری‌های کلیوی می‌شود (6، 7).

در واقع اینگونه تصور می‌شود که تغییرات همودینامیک که در نوزادان با وزن پایین تولد (low Birth Weight-LBW) رخ می‌دهد منجر به اسکروز گلوبومرول

فیشر استفاده شد و برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه وزن کم و وزن طبیعی از آزمون تی استفاده شد. پروتکل درمانی شامل 60 میلی گرم پردنیزولون به ازای هر متر مربع سطح بدن تا 28 روز و سپس 40-45 میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن به صورت یک روز در میان تا 4 هفته بود و بعد از آن در عرض 3-6 ماه به تدریج کاهش یافت. عودها در صورت فاصله طولانی با پروتکل بالا و در صورت عود مکرر، 40-45 میلی گرم به ازای هر متر مربع سطح بدن روزانه تا بعد از منفی شدن ادرار به مدت 3 روز متوالی درمان شدند. موارد مقاوم به کورتون تحت بیوپسی کلیه قرار گرفته و بر اساس بیوپسی درمان مناسب شروع شد. موارد عود مکرر یا وابسته به کورتون با کورتون یک روز در میان با دوز 1-0/5 میلی گرم به ازای هر کیلو گرم به مدت طولانی تحت کنترل قرار گرفته و در صورت تکرار عودها یا بروز عوارض کورتون یا وجود زمینه‌های بروز عوارض کورتون (مثل دیابت) از داروهای مکملی مثل لسوامیزول، سیکلوفسفامید، سیکلوسپورین یا مایکوفنولیت به عنوان Steroid – Sparing استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع تعداد 170 بیمار از مراکز کرمانشاه (69 بیمار)، ارومیه (43 بیمار)، اهواز (22 بیمار)، همدان (20 بیمار) و قزوین (16) مورد بررسی قرار گرفتند. از نظر توزیع جنسی در این بیماران 64 نفر (37/6 درصد) دختر و 106 نفر (62/3 درصد) پسر بودند.

بیماران با توجه به وزن زمان تولد در دو دسته کمتر از 2500 گرم و بیشتر از 2500 گرم تقسیم‌بندی شوند که 22 بیمار در دسته زیر 2500 گرم (گروه یک) و 148 بیمار در دسته بالای 2500 گرم (گروه دو) قرار گرفتند. در این مطالعه ارتباط وزن زمان تولد این بیماران با سه متغیر کمی (سن تظاهر بیماری، مدت زمان پی گیری و تعداد عود بیماران در سال) و پنج متغیر کیفی (مقاومت به کورتون، بیماری مرحله نهایی کلیه ESRD و درمان با

سیکلوفسفامید و درمان با سیکلوسپورین و عود مکرر) مورد بررسی قرار گرفت.

همان طور که در جدول 1 مشاهده می‌گردد میانگین سن تظاهر بیماری در گروه یک $3/1 \pm 1/6$ سال (2/4-3/86) و در گروه دو، $4/9 \pm 3/1$ سال (4/38-5/42) بود.

میانگین زمان پی گیری در گروه یک $30 \pm 29/3$ ماه (22/50-48/63) و در گروه دو، $29/50 \pm 29/6$ ماه (26/53-36/01) بود.

میانگین تعداد عود در گروه یک، $1/89 \pm 2/1$ (1/99-2/29) و در گروه دو، $2/09 \pm 2/31$ (3/37-3/44) بود.

وزن زمان تولد و سن تظاهر بیماری رابطه معنی داری رانشان داد ($p=0/014$) یعنی کودکان بیماری که در زمان تولد وزن پایین تر از 2500 گرم داشتند، در سن پایین تری به سندرم نفروتیک مبتلا شدند.

از سوی دیگر ارتباط معنی داری از نظر آماری بین وزن زمان تولد و تعداد عود بیماری به دست نیامد ($p=0/65$).

45/5 درصد از گروه یک و 54/5 درصد از گروه 2 عود مکرر یا وابستگی به کورتون داشتند که ارتباط معنی داری از نظر آماری بین وزن زمان تولد و عود مکرر بیماری یا وابستگی به کورتون وجود نداشت ($p=0/91$). 13/6 درصد از گروه یک و 28 درصد از گروه 2، از سیکلوفسفامید استفاده کردند ($p=0/54$). 18/2 درصد از گروه یک و 24/5 درصد از گروه 2، نیاز به استفاده از سیکلوسپورین داشتند ($p=0/51$).

در مورد وزن پایین زمان تولد و ایجاد ESRD بین دو گروه تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت که البته در این مورد با توجه به صفر بودن تعداد ESRD در گروه یک جهت بررسی از آزمون فیشر استفاده شد ($p=1/00$).

18/2 درصد از گروه یک و 15/3 درصد از گروه 2، مقاومت به کورتون نشان دادند که از این نظر بین دو گروه ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت ($p=0/82$).

جدول 1. سیر سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک در دو گروه وزن کم زمان تولد (1) و وزن طبیعی زمان تولد (2)

P	گروه دو (148 نفر)	گروه یک (22 نفر)	
0/014	4/9 (4/38-5/42)	3/1 (2/4 - 3/86)	سن تظاهر بیماری (سال)
0/56	29/50 (26/53 - 36/1)	30 (22/50 - 48/63)	زمان پیگیری (ماه)
0/65	2/09 (3/37 - 3/44)	1/89 (1/99 - 2/29)	تعداد عود
0/91	% 54/5	% 45/5	عود مکرر / وابستگی به کورتون
0/54	% 28	% 13/6	استفاده از سیکلوفسفامید
0/51	% 24/5	% 18/2	استفاده از سیکلوسپورین
1	% 2/1	0	ESRD
0/82	% 16/3	% 18/2	مقاومت به کورتون

بحث

تعداد عود و موارد وابستگی به کورتون در این بیماران بالاتر گزارش شد (4).

در سال 2000 در مطالعه‌ای که در آمریکا صورت گرفت تأثیر وزن پایین زمان تولد با شیوع بالای نارسایی کلیه زودرس مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده گردید که وزن پایین زمان تولد به عنوان یک فاکتور خطر برای ایجاد زود هنگام نارسایی کلیه می‌باشد (9).

در همان سال (2000) در مطالعه‌ای که توسط مارالچ صورت گرفت نمونه برداری کلیه در 35 نوزاد که به علل مختلف فوت شده بودند انجام شد که ارتباط واضح بین وزن پایین زمان تولد با کاهش تعداد گلوبول که خود فاکتور خطر مهمی برای فشار خون و بیماری‌های کلیه می‌باشند، مطرح شد (10).

در سال 2003 در مطالعه‌ای که توسط هوگسون بر روی 56 بیمار در استرالیا انجام گرفت، ارتباط قوی بین وزن پایین زمان تولد و اندازه و تعداد گلوبول مطرح شد که اثبات کننده فرضیه تأثیر منفی وزن پایین زمان تولد بر سیر بیماری‌های پیشرونده کلیه می‌باشد (11).

در سال 2007 در مطالعه‌ای که توسط پلانک و همکاران در آلمان صورت گرفت، سیر بالینی 62 بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک بررسی شد که تأثیر منفی وزن پایین زمان تولد بر سیر و پیش آگهی سندرم نفروتیک مشخص گردید (3).

در سال 2008 در مطالعه‌ای که توسط ویکسه در نروژ بر روی 526 بیمار مبتلا به ESRD انجام شد ارتباط بین تعداد و اندازه گلوبول‌ها با بیماری‌های کلیوی مطرح

وزن کم زمان تولد (گرم 2500) با افزایش موربیدیتی در طول زندگی همراه بوده است، در واقع مطالعات مختلف نشان می‌دهد نوزادان با وزن کم زمان تولد، باخطر افزایش یافته‌ای از بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت نوع II و افزایش فشار خون و بیماری‌های کلیوی مواجه هستند (8).

در واقع کاهش تعداد نفرون در نوزادان LBW با افزایش اندازه گلوبول و هیپرفیلتراسیون ناشی از آن باعث افزایش صدمه به کلیه می‌شود (7).

در طی چند دهه گذشته با افزایش موارد نارسایی مزمن کلیه، بررسی عوامل مؤثر در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های کلیوی مورد توجه قرار گرفته است.

در سال 1980 برنر و همکاران فرضیه ارتباط وزن کم زمان تولد با کاهش تعداد نفرون را مطرح کردند (4)، بعد از آن هم در مطالعات دیگری ارتباط LBW با فشار خون و کاهش تعداد نفرون و کاهش میزان پالایش گلوبولی (GFR) و نسبت بالاتر آلبومین به کراتینین ادراری مورد تأکید قرار گرفت. هم‌چنین مشخص شد که وزن کم زمان تولد با موارد عود زیادتر و سیر کلینیکی وخیم تری در بیماران سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک همراه بوده است (6).

بعد از آن هم مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته است. در سال 1998 زیدر و همکاران سیر نامطلوب سندرم نفروتیک را در 40 کودک با کاهش رشد داخل رحمی به مدت سه سال مورد بررسی قرار دادند که

گردید(6). در سال 2011 پوالس و همکاران نیز در مطالعه‌ای یافته‌های فوق را تایید نمودند(12).

از سوی دیگر در سال 2006 در مطالعه‌ای که در فنلاند بر روی 1543 بیمار مبتلا به نوع یک دیابت انجام شد، مشخص گردید که وزن پایین زمان تولد بر سیر و پیش آگهی نفروپاتی دیابتی اثری ندارد(8).

همان طور که ذکر شد در اکثر مطالعاتی که در طول چند دهه گذشته در مناطق مختلف جهان انجام شده است، از وزن پایین زمان تولد به عنوان یک فاکتور خطر در بدتر کردن سیر بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت نوع II و فشار خون و بیماری‌های کلیدی یاد شده است.

در مطالعه حاضر که حاصل تجربیات چند مرکزی بر روی 170 بیمار مبتلا به سندرم نفروتیک می‌باشد، به جز ارتباط وزن پایین زمان تولد با زمان زودتر ظهور علائم اولیه بیماری، ارتباط دیگری بین وزن پایین زمان تولد با مقاومت به کورتون، تعداد عود بیماری، وابستگی به کورتون و نیاز به استفاده از سایر رده‌های دارویی مثل سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین یافت نشد.

عوامل زیر ممکن است نتایج به دست آمده در این مطالعه را تحت تأثیر خود قرار داده باشند:

1- گروه وزن پایین زمان تولد در مطالعه اخیر متوسط وزن 2/100 گرم و حداقل وزن 1990 داشته‌اند، لذا احتمال دارد در صورتی که گروه مذکور از متوسط وزن پائین تری برخوردار باشد، نتایج دستخوش تغییر گردد.

2- در مطالعه ما، بیماران براساس وزن زمان تولد به دو گروه زیر 2500 گرم و بالای 2500 گرم دسته بندی و بررسی شدند درحالی که در مطالعات مشابه، اساس تقسیم بیماران براساس SGA بود که به معنی صدک وزن تولد زیر 10 (انحراف معیار کمتر یا مساوی منفی 1/5 (agegestational appropriate for(AGA) می‌باشد.

البته قابل توجه است که تعریف SGA متغیر بوده و تعارف مختلفی از صدک 2/5 تا صدک 25 برای آن ذکر شده است(3). لذا این مسئله می‌تواند نتایج مطالعات دیگر را متأثر سازد.

3- با توجه به چند مرکزی بودن این مطالعه، هر چند که پروتکل درمانی بیماران یکسان بوده است ولی دخالتی بر نحوه انتخاب بیماران در سایر مراکز وجود نداشته است. این موضوع می‌تواند محدودیتی جهت مطالعه حاضر در نظر گرفته شود.

نتیجه گیری

براساس مطالعه انجام شده وزن پایین زمان تولد به جز ارتباط با سن تظاهر بیماری، اثر دیگری در بدتر کردن سیر بیماری از نظر مقاومت به کورتون، وابستگی به کورتون، تعداد عود و نیاز به استفاده از سایر داروها مانند سیکلوفسفامید و سیکلوسپورین نداشته است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه دوره فوق تخصص رشته نفرولوژی کودکان دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با شماره ثبت 556 می‌باشد.

منابع

1. Avner D, Harmon E, Niaudet P. Pediatric Nephrology. 6th ed. Berlin: Springer; 2009.p.667-702.
2. Geary D, Shaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. 1thed. Philadelphia :Mosby; 2008.P.239-67.
3. Plank C, Östreicher I, Dittrich K, Waldherr R, Voigt M, Amann K, et al. Low birth weight, but not postnatal weight gain, aggravates the course of nephrotic syndrome. Pediatric Nephrology. 2007;22(11):1881-9.
4. Zidor N, Caric M, Kenda R, Ferluga D. Unfavorable Course of Minimal Change NephroticSyndrom in Children with Interuterin Growth Retardation. Kidney Int 1998; 54:1320-3.
5. Teeninga N, Schreuder MF, Bökenkamp A, Waal HA, Wijk JAv. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(5):1615-20.

6. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(1):151-7.
7. Luyckx VA, Brenner BM. Low birth weight, nephron number, and kidney disease. *Kidney International*. 2005;68:S68-S77.
8. Fagerudd J, Forsblom C, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, Wadén J, Rönback M, et al. Low birth weight does not increase the risk of nephropathy in Finnish type 1 diabetic patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;21(8):2159-65.
9. Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to the high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Archives of internal medicine*. 2000;160(10):1472-6.
10. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphometric study. *Kidney International*. 2000;58(2):770-3.
11. Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney International*. 2003;63(6):2113-22.
12. Puelles VG, Hoy WE, Hughson MD, Diouf B, Douglas-Denton RN, Bertram JF. Glomerular number and size variability and risk for kidney disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2011;20(1):7-15.