

اخبار کنگره‌ها، همایش‌های علمی و مقاله‌های دیگر

اتوانتی‌بادی‌های در گردش و سطوح پائین C₄ و یک پره‌والانس بالای B₈، DR₃ و HLADR₄، همچنین اختلالات اتوایمیون دیگر غالباً در بیماران و یا در فامیل درجه اول آنها دیده می‌شود^(۳،۴).
بر اساس اتوانتی‌بادی‌های ثابت شده در بچه‌ها دو نوع هیپاتیت اتوایمیون وجود دارد.

بیماران تیپ I که دارای SMA یا ANA در سرم هستند در حالی که بیماران تیپ II با حضور LKM یا LC₁ (Anti liver cytosol type I Ab) در سرم مشخص می‌شوند. نسبت انسیدانس تیپ I و II در اروپا و کانادا $\frac{1}{15-2}$ و در امریکای شمالی و ژاپن $\frac{1}{6-7}$ است^(۶).
۵ درصد بیماران علی‌رغم تابلوی کلینیکی و آزمایشگاهی سازگار با هیپاتیت اتوایمیون هیچگونه آنتی‌بادی قابل اثباتی در سرم ندارند.

یافته‌های کلینیکی

هیپاتیت اتوایمیون اساساً یک بیماری اطفال (Pediatric) است. حداکثر بروز آن در دختران در سنین قبل از بلوغ است ولی می‌تواند حتی در ۶ ماهگی هم تشخیص داده شود.
۴۰ درصد بیماران هیپاتیت اتوایمیون تیپ I و ۸۰ درصد بیماران با تیپ II در کودکی تشخیص داده می‌شوند. ۷۰ درصد بیماران تیپ I و ۹۰ درصد تیپ II، دختر هستند^(۵،۴،۱).

شایعترین طریقه تظاهر بیماری به صورت یک هیپاتیت حاد است. ولی می‌تواند به صورت هیپاتیت مزمن و به ندرت هیپاتیت فولمینانت هم ظاهر نماید. در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد وجود هپاتومگالی یا یک افزایش غیرقابل توجیه ترانزآمینازهای سرم موجب تشخیص بیماری می‌شود. گاه علائم خارج کبدی یا حضور بیماری اتوایمیون دیگر موجب کشف پدیده اتوایمیون در کبد می‌شود.

خونریزی گوارشی ناشی از هیپرتانسیون پورت تظاهر دیگر بیماری در تعدادی از بیماران است^(۵،۴،۱).

اشکال کلینیکی بیماری در تابلوی مقابل به طور خلاصه آمده است: اکثر کودکان در موقع تشخیص هپاتومگالی با قوام سفت دارند. گاه به علت سیروز، کبد قابل لمس نیست اسپلنومگالی در نیمی از بیماران وجود دارد و ناشی از هیپرتانسیون پورت است^(۵،۴،۱).

برقان معمولاً وجود دارد. ۵۰٪ بیماران سابقه ابتلاء به ایکتر را می‌دهند. جالب توجه این که فقط $\frac{1}{3}$ بیماران علائمی به نفع بیماری مزمن کبد دارند. مثل Spider، اریتم پالمار، کلاینگ و یا آسیت^(۶،۵،۴).
در ۲۰ تا ۴۰ درصد بیماران بیماری‌های اتوایمیون خارج کبد دیده می‌شوند که گاه معرف تیپ خاصی از هیپاتیت اتوایمیون است. مثل کلانژیت اسکروزان ± کولیت اولسروز آرتريت، و اسکولیت برای تیپ I؛ پلی اندوکرینوپاتی، وتیلیگو و آلوسی برای تیپ II.

هیپاتیت اتوایمیون در کودکان

دکتر مهری نجفی‌ثانی

دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز طبی کودکان، بخش گوارش

چکیده:

هیپاتیت اتوایمیون بیماریست با علت ناشناخته که در جریان آن تخریب پیشرونده در پارانشیم کبد به وجود می‌آید. مشخصه این بیماری هیپوگاماگلوبولینمی، اتوانتی‌بادی‌های در گردش، سطوح پائین کمپلمان ۴ و پره‌والانس بالای DR₄ و B₈ HLA می‌باشد. دو نوع هیپاتیت اتوایمیون در اطفال وجود دارد. در تیپ I، SMA، ANA و در بیماران با تیپ II، LKM، LC₁ در سرم مثبت است. حداکثر شیوع در دختران قبل از بلوغ است، ولی بیماری می‌تواند حتی در ۶ ماهگی هم ظاهر شود.

شایعترین طریقه تظاهر بیماری به صورت هیپاتیت حاد یا علائم غیراختصاصی مثل خستگی، بی‌اشتهایی و از دست دادن وزن است. به ندرت به صورت هیپاتیت فولمینانت تظاهر می‌کند و گاه علائم خارج کبدی یا حضور بیماری اتوایمیون دیگر موجب کشف پدیده اتوایمیون در کبد می‌شود. اکثر بیماران هپاتومگالی سفت دارند. در نیمی اسپلنومگالی به علت هیپرتانسیون پورت وجود دارد. سابقه ایکتر در ۵۰٪ وجود دارد. کولیت اولسروز یا ± کلانژیت اسکروزان آرتیت و واسکولیت در تیپ I و پلی‌اندوکرینوپاتی، وتیلیگو و آلوسی در تیپ II ممکن است موجود باشد. ALT و AST ممکن است بین ۱/۵ تا ۵۰ برابر نرمال باشد. GGT و AP به طور مختصر بالاست. در ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران التهاب متوسط تا شدید پورتال همراه با interface hepatitis در بیوپسی کبد دارند. در ۳۸ تا ۸۹ درصد موارد سیروز در همان ابتدا وجود دارد. تشخیص افتراقی با هیپاتیت‌های ویرال، ویلسون، داروها و یا هیپاتیت‌های توکسیک است. درمان این بیماران با پردنیزولون (۱-۲ mg/kg) است. درمان با سیکلوسپورین هم نتایج خوبی به همراه داشته است.

کلواژگان:

هیپاتیت اتوایمیون، کودکان، هیپاتیت مزمن

مقدمه:

هیپاتیت اتوایمیون بیماریست با علت نامعلوم که موجب تخریب پیشرونده بافت کبد می‌شود. این بیماری مشخص می‌شود: با هیپرگاماگلوبولینمی واضح،

Abstract:**Autoimmune hepatitis in children**

Mehri Najafisani MD

Autoimmune hepatitis is a disease of unknown etiology in which progressive destruction of the hepatic parenchyma occurs. It is characterized by a marked hypergammaglobulinemia, circulating autoantibodies, low levels of complement factor 4 and a high prevalence of (HLA) B8 and DR4. Two types of AIH are recognised in children. Patients with AIH type 1 display SMA ANA in their sera. AIH type 2 is characterized by the presence of LKM1 or LC1. Although the peak of incidence is in prepubertal girls, AIH has been diagnosed as early as 6 mo of age. In 40% of patients with AIH type 1 and in 80% of AIH type 2 the disease is diagnosed in childhood. The most frequent modes of presentation are as an acute hepatitis, or with non specific symptoms such as fatigue, anorexia, and weight loss. Rarely AIH may present as fulminant or subfulminant hepatitis. In 10% to 15% of cases the finding of hepatomegaly or an unexplained increase of serum aminotransferase levels leads to the diagnosis of AIH. Less frequently extrahepatic symptoms or the presence of another autoimmune disease leads to the discovery of an autoimmune process in the liver. Most patients have firm hepatomegaly. Splenomegaly due to portal hypertension is seen in half of the patients. Jaundice is present at the onset, or an episode of jaundice is recorded in more than 50%. Ulcerative colitis with or without sclerosing cholangitis, arthritis and vasculitis for AIH type 1 patients, and polyendocrinopathy, vitiligo, and alopecia in AIH type 2. ALT, AST vary between 1.5 to 50 times normal values, GGT and AP in general slightly increased. Determining serum autoantibodies is valuable for diagnosis as well as for follow up. In children with AIH, 60 to 80% of liver biopsy sample at the onset show moderate to severe portal and lobular inflammation, as well as an interface hepatitis. In 38 to 89% of cases cirrhosis is present at the time of diagnosis. Differential diagnosis is viral hepatitis, Wilson, drugs or toxic hepatitis. Treatment is prednisolon (1-2mg/k) with Azathioprine (1-2mg/k). Cyclosporine is another immunosuppressive with good results.

Keywords:

Autoimmune Hepatitis, Pediatrics, Chronic Hepatitis

(b): تابلوی اختلال در تست‌های کبدی (AP/GGT: ALT/AST).

(c): هیپرگاماگلوبولینمی،

(d): حضور آنتی‌بادی‌ها،

(e): وجود تظاهر اتوایمیون دیگر در بیماران یا منسوبین درجه اول (۱۲،۷).

تاریخچه ابتلا به بیماری اتوایمیون در فامیل درجه اول می‌تواند کمک به تشخیص کودکی که بیماری کبدی دارد بکند (۵،۴).

یافته‌های آزمایشگاهی:

هیپاتیت اتوایمیون دوره‌های فراز و فرود دارد و به همین خاطر سطوح ترانس آمینازها (ALT و AST) ممکن است بین ۱/۵ تا ۵۰ برابر نرمال در زمان تشخیص باشد (۷،۵،۱). الکلان فسفاتاز و GGT مختصر افزایش دارد. اگر سطوح GGT، ۷ تا ۸ برابر و یا الکلان فسفاتاز ۲ تا ۳ برابر نرمال باشد باید به صدمه مجاری صفراوی فکر کرد و از بیمار کلانژیوگرافی جهت تشخیص کلانژیت اسکروزان به عمل آید (۱).

اکثر بیماران هیپرگاماگلوبولینمی دارند. نیمی از بیماران سطوح پانین ایومین و فاکتورهای انعقادی دارند که به دلیل نارسائی کبد است (۷،۵،۴).

تعیین آنتی‌بادی‌های سرم برای تشخیص و پی‌گیری بیماری بالارزش است.

به نظر می‌رسد آنتی‌بادی به نام Anti ASGP-R (Anti Asialo glycoprotein receptor antibodies) در پاتوژنز هیپاتیت اتوایمیون نقش دارد. تیترهای این آنتی‌بادی ارتباط با سطح هیپرگاماگلوبولینمی دارد و لذا مارکر خوبی از فعالیت التهابی کبد می‌تواند باشد. این آنتی‌بادی در سرم ۷۵ درصد بیماران تیپ I و در ۶۵ درصد بیماران تیپ II قابل اثبات است (۳،۲،۱). در سرم ۶۵ تا ۹۵ درصد بیماران تیپ I، ANCA وجود دارد ولی به طور روتین بررسی نمی‌شود.

یافته‌های بافت‌شناسی:

در کودکان مبتلا به AIH در ۶۰ تا ۸۰ درصد نمونه‌های بیوپسی در شروع یک التهاب پورتال و لوبولر متوسط تا شدید را نشان می‌دهند همراه با interface hepatitis (که قبلاً نکروز نوع piecemeal necrosis گفته می‌شد) تقریباً ۵۰ درصد نمونه‌های بیوپسی درجاتی از bridging necrosis را نشان می‌دهد (۷،۵،۴).

یک فاکتور کلیدی در پیش‌آگهی AIH حضور سیروز در زمان تشخیص است (۹،۵،۴). انسیدانس این عارضه از ۲۸ تا ۸۹ درصد موارد اطفال متفاوت است.

چنانچه درگیری مجاری صفراوی در بیوپسی وجود داشت باید حدس را به طرف کلانژیت اسکروزان یا سندرم هم‌پوشانی AIH و SC برد.

تشخیص:

هیچگونه علامت یا نشانه یا اختلال در تست کبدی که به اندازه کافی اختصاص جهت AIH باشد وجود ندارد. شروع بیماری معمولاً بی‌سر و صداست و علائم و نشانه‌های بیماری طیف وسیعی دارد. با وجود این، بعضی خصوصیات AIH در تشخیص کمک می‌کند.

(a): جنس زن،

امروزه مشخص شده که دوره بیماری بسیار تحت تاثیر HLA antigen profile بیمار است. حضور HLB₈ همراه با التهاب شدیدتر و احتمال بیشتر عود پس از درمان است. آنهایی که HLAB₈ دارند کمتر به رمیسیون (Remission) می‌روند و عود بیشتر دارند و بیشتر نیاز به پیوند کبد دارند.

بیماران با HLA DR₄ دوره خوش‌خیم‌تر دارند و سن شروع بیماری بالاتر است.^(۳)

درمان:

درمان انتخابی توأم دادن کورتون همراه با آزاتیوپرین است.^(۴،۵) در اکثر مکاتب دز پردنیزولون ۱-۲ mg/kg و آزاتیوپرین ۱-۲ mg/kg است. استفاده از آزاتیوپرین موجب می‌شود که بتوانیم دز کورتون را سریعتر کاهش دهیم. آزاتیوپرین می‌تواند موجب توکسی‌سیته شود. فعالیت آنزیم تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) که در متابولیسم دارو دخالت دارد در ۱۵ درصد افراد در حد متوسط است و در $\frac{1}{300}$ افراد کمبود آن وجود دارد.

در بیش از ۸۰٪ بیماران جواب رضایتبخش به درمان پیدا می‌شود که به صورت نرمال شدن ترانسفرازها در عرض ۸ تا ۱۲ هفته از شروع درمان است.^(۵،۶) اکثر بیمارانی که با نارسائی فولمینانت کبد می‌آیند متأسفانه یا به درمان جواب نداده یا کم پاسخ می‌دهند.^(۳،۷)

متأسفانه گاه توأم دادن دو دارو هم موجب رمیسیون نمی‌شود. از داروهای دیگری که به این منظور استفاده می‌شود سیکلوسپورین است که در موارد مقاوم به درمان‌های فوق و طبق بعضی مطالعات به عنوان داروی اول در درمان استفاده شده که موجب رمیسیون بیوشیمیائی در AIH با عوارض کمتر و تحمل بیشتر شده است^(۸) و علاوه بر بیمارانی که افزایش در سرعت رشد هم داشته‌اند.

دز سیکلوسپورین ۴ mg/kg/24h در ۳ دز است. سطوح خونی دارو

چهره‌های بالینی هیپاتیت اتوایمیون در بچه‌ها

میزان درصد		شکل بالینی
تیپ I	تیپ II	
۲۳ - ۵۰	۲۰ - ۶۵	هیپاتیت حاد (a)
۲۸ - ۵۵	۲۵ - ۴۵	هیپاتیت مزمن (b)
۳ - ۶	۰ - ۵	خونریزی گوارشی
۶	—	آرتريت
۶	—	واسکولیت
۳ - ۹	۷ - ۳۵	هیپاتومگالی ALT بالا

a: شامل نارسائی فولمینانت و ساب فولمینانت کبد
b: علائم هیپاتیت مزمن شامل کم شدن وزن و کم اشتها، خستگی و برقان و گاهگاهی Spider nevi.

بیماری‌های اتوایمیون خارج کبدی در بچه‌های مبتلا به هیپاتیت اتوایمیون

نادر	شایع	
آنترویاتی اتوایمیون	کولیت اولسراتیو کلانژیت اسکروزان واسکولیت آرتريت	تیپ I (ANA مثبت یا / و SMA)
آلوتولیت فیبروزان	ترومبوسیتوپنی اتوایمیون آئمی همولیتیک اتوایمیون گلوپلوریت	
سندرم لنفوپرولیفرازیو اتوایمیون	مجموعه‌ای از اندوکرینوپاتی ویتیلیگو آلوسی منطقه‌ای دیستروفی ناخن دیابت تیروئیدیت	تیپ II (LCI مثبت یا / و LKM1)

تشخیص افتراقی:

در مواردی که بیمار با تابلوی هیپاتیت حاد یا نارسائی فولمینانت یا ساب فولمینانت مراجعه کند، هیپاتیت‌های حاد ویرال و بیماری ویلسون قبل از درمان باید رد شوند. بخصوص هیپاتیت A مهم است چون در بعضی از مبتلایان سطوح بالای گاماگلوبولین و مثبت شدن ANA و SMA دیده می‌شود.

هیپاتیت‌های ویروس مزمن هم باید رد شوند. علائم بیماری پیشرفته کبد در بچه‌های با هیپاتیت مزمن B یا C غیرمعمول است. علاوه بر این بیماران سطوح بالای گاماگلوبولین ندارند و به ندرت تیتر بالای اتوانتی‌بادی دارند. افتراق از کلانژیت اسکروزان گاه مشکل می‌شود. چون در این بیماران نیز هیپرگاماگلوبولینمی متوسط و تیترهای پائین اتوانتی‌بادی وجود دارد. در بیمارانی که از همان ابتدا سطوح بالای گاماگلوبولین ترانسیتیداز و آلکالن فسفاتاز دارند و یا در حین درمان ایمونوساپرسیو علی‌رغم کاهش یا نرمال شدن آمینوترانسفرازها هنوز سطوح آنها بالا باقی مانده باشد حتماً باید کلانژيوگرافی شوند.^(۱)

هیپاتیت‌های توکسیک یا دارویی را باید در نظر داشت. هر دارویی باید مقصر تلقی شود. بخصوص INH, minocycline, نیتروفورانترین.

پیش‌آگهی:

تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران کاملاً خوب می‌شوند و درمان کاملاً قطع می‌شود.^(۴،۵) لذا اکثریت بیماران نیاز به درمان طولانی مدت تا بزرگسالی دارند.

در بیماران با overlap از اورسودی اکسی کولیک اسید (UDCA) هم استفاده می‌شود. نحوه ادامه درمان در بیماران چنین است: پردنیزون ۱ میلی‌گرم (mg/kg/24h) آزاتیوپرین ۱ میلی‌گرم (mg/kg/24h) داده می‌شود وقتی رمیسیون پیدا شد آزاتیوپرین ۱/۵ میلی‌گرم (mg/kg/24h) شده و استروئید در عرض ۳ ماه قطع می‌شود^(۳). از کورتن به تنهایی هم می‌شود در درمان استفاده کرد که توصیه می‌شود دز شروع آن ۲ میلی‌گرم (mg/kg/24h) باشد (ماکزیمم ۶۰ میلی‌گرم).

نحوه قطع درمان:

درمان نگهداری با کورتن ۰/۵ میلی‌گرم پارکیلو (mg/kg) است (در مواردی که از کورتون به تنهایی استفاده می‌شود) یا آزاتیوپرین ۱/۵ میلی‌گرم پارکیلو (mg/kg) (در مواردی که از درمان ترکیبی استفاده شده).

چنانچه تست‌های کبدی برای ۲ سال نرمال باشد و بیوپسی کبد بدون فعالیت باشد پردنیزون هر ۳ ماه ۲/۵ میلی‌گرم کم می‌شود. LFT و گاماگلوبولین هر ماه بررسی می‌شود. آزاتیوپرین هر ماه، ۰/۲۵ میلی‌گرم (mg/kg) کم می‌شود. LFT و gamma هر ماه چک می‌شود. در صورت عود مثل اول درمان می‌شود.

References:

1. Suchy F, S. Liver disease in children 2th edition. Philadelphia. lippincott Williams & wilkins 2001. 429-441.
2. Michael P. MANNIS, Christian P, et al. "Autoimmune hepatitis: clinical challenges. J Gastroenterol. 2001. 120: 1502-1516.
3. Michael A. Heneghan & Iran McFarlane: current and Novel Immunosuppressive therapy for AIH. J. Hepatology 2002, 35: 7-13.
4. Maggiore G, Veber F, Bernard O, et al. AIH associated with anti actin antibodies in children and adolescents. J, pediat, Gastroenterol Nutr 1993; 17: 376-381.
5. Gregorio GV, Portmann B, Reid F. et al. AIH in childhood; a 20 year experience. Hepatology 1997; 25: 541-547.
6. Homberg JC, Abuaf N, Bernardo, et al. chronic active hepatitis associated with anti LKMab type; asecond type of AIH Hepatology 1987; 7: 1333-1339.
7. Alvarez F, Croeca M, canero-velasco, et al. short term cyclosporine induces aremission of autoimmune hepatitis in children J. Hepalop 1999 30: 222-227.
8. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al. classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. Hepatology 1994; 19: 1513-1520.
9. Vajro P, Handchovel P, Hadchove P, Hadchove PM, et al. Incidence of cirrhosis in children with chronic hepatitis. J pediatri. 1940; 117: 392-396.
10. DV four JF, Delellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in AIH. Ann Intern Med 1997; 12: 981-985.
11. Mc Nair AN, Moloney M, Portman BC, et al. AIH oveolapping with primary schrosing chalangitis in five cases An J. Gastroenterol 1998; 93: 777-784.
12. E zaga, A, Carpenter HA, validation of scooing system for diagnosis of AIH Dig Dis Sci 1996; 41: 305-314.

مجموعه معیارهای تشخیصی اتوایمیون هپاتیت در اطفال

علائم بالینی و لابراتواری

جنس زن

AP/AST ratio < 1.5

اندازه گلوبولین یا IgG بالای اندازه طبیعی

ANA / SMA: LKM or LC₁

مارکرهای هپاتیت ویرال منفی

عدم سابقه مصرف دارو

مشخصات هیستولوژی کبد

Interface hepatitis

Predominant tpy lymphoplasmocytic infiltrate

Rosetting of liver cells

Giant cell transformation

عدم وجود ضایعات مجاری صفراوی داخل کبد

وجود بیماری‌های اتوایمیون در اقوام درجه یک

بر طبق سن و قومیت یا محل جغرافیایی HLA DR₃, DR₄, DR₆

جواب کامل به درمان با داروهای ایمونوسوپرسیو

نوع آنتی‌بادی در بچه‌ها با هپاتیت اتوایمیون

نوع AIH	اتو آنتی‌بادی	اتو آنتی‌ژن	۲
۱	SMA	f-actin	۹۰ تا ۱۰۰ درصد
	ANA		صفر تا ۱۰ درصد
	SMA/ANA		۴۰ تا ۶۰ درصد
۲	آنتی‌بادی LKM ₁	CYP ₂ D ₆	۴۰ تا ۴۵ درصد
	آنتی‌بادی LC ₁	FTCD	۲۰ تا ۲۵ درصد
	آنتی‌بادی LKM ₁ /LC ₁		۳۵ تا ۴۰ درصد

در ۳ ماه اول ۲۵۰ و در سه ماه باید در حد ۲۰۰ ng/ml ثابت بماند^(۴).
مصرف دارو در ۳ دز خطر توکسی‌سیته کلیه را پایین می‌آورد. بعد از ۶ ماه از درمان سیکلوسپورین، در ماه هفتم پردنیزولون ۰/۳ تا ۰/۵ میلی‌گرم (mg/kg) و آزاتیوپرین ۱/۵ میلی‌گرم (mg/kg) همراه با سیکلوسپورین داده می‌شود و در ماه هشتم سیکلوسپورین قطع و ادامه درمان با کورتون و آزاتیوپرین خواهد بود.

اندیکاسیون خاص سیکلوسپورین به عنوان انتخاب اول در بیماران هپاتیت اتوایمیون همراه با دیابت و ایسته به انسولین، تاریخچه فامیلی دیابت یا حضور آنتی‌بادی‌های آنتی‌گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز یا Anti islet cell در سرم است.

حساس‌ترین تست اثبات‌کننده عود در حین درمان یا بعد از توقف درمان میزان ترانس آمینازهای سرم است.

تعاریف و محاسبات آماری و اپیدمیولوژیک (همه‌گیر شناسی)

دکتر مهرداد سلیمی نژاد

فلو بخش گوارش بیمارستان دکتر شریعتی

کاهش ریسک مطلق (ARR= Absolute risk reduction)^۱:

تفاوت مطلق سرنوشت گروهی که تحت درمان قرار گرفته‌اند در مقایسه با گروه شاهد.

مطالعه مورد - شاهدی (Case control study):

مقایسه تأثیر عوامل خطرزا در افرادی که مبتلا هستند (مورد) با افرادی که مبتلا نیستند (شاهد)

مطالعه همگروهی (Cohort study):

مطالعه در بین دو گروه که در مورد یک ویژگی تعریف شده با یکدیگر تفاوت دارند و به صورت آینده‌نگر برای ایجاد بیماری خاص پی‌گیری می‌شوند.

فاصله اطمینان (CI= Confidence interval)^۲:

حدودی که به طور متوسط ۹۵٪ افراد مورد مطالعه را در بر گیرد که بر اساس نمونه‌های مطالعه و داده‌های مربوطه به دست می‌آید. فاصله اطمینان در یک مطالعه در حقیقت میزان تردید اعداد و ارقام را نشان می‌دهد.

عنوان مخدوش کننده (Confounder):

عواملی که به متغیرهای وابسته و غیروابسته رابطه دارد و می‌تواند در نتیجه مطالعه تأثیر بگذارد.

تجزیه تحلیل بر اساس مخارج

(ارزش - تأثیری Cost effective analysis):

یک مطالعه که بر اساس ترکیب مخارج و تأثیر درمانی یک روش جایگزین طراحی شده است که اغلب با اصطلاح Cost/QALY یعنی انطباق بر اساس کیفیت زندگی در واحد سال ارزیابی می‌شود.

تجزیه و تحلیل داوری (Decision analysis):

روندی که بر اساس احتمالات نتایج جزئیات یک مطالعه می‌تواند نتیجه کلی یک اقدام مداخله‌گرانه را در مجموع پیشگویی کند.

دو وجهی (Dichotomous):

مطالعاتی که بر اساس داشتن یا نداشتن یک متغیر نتیجه مشخصی ایجاد کند (وجود یا عدم وجود بیماری)

منفی کاذب (False negaive):

سالم انگاشتن فردی که در حقیقت مبتلا است به صورت غیرواقعی.

مثبت کاذب (False positive):

بیمار انگاشتن فردی که در واقع مبتلا نیست و در گروه شاهد قرار دارد.

سرشماری کاپا (Kappa statistic):

تخمین و محاسبه درجه توافق بر اساس متغیر خاص (عمدتاً ویژگی بالینی) که اختلافات تصادفی هم در آن در نظر گرفته شده و در مطالعاتی که نظر معاینه کننده در آن نفوذ دارند صدق می‌کند. نسبت تشابه (LR= Likelihood ratio)^۳:

نسبت نتایج یک آزمایش در میان افرادی که در گروه غیربیمار قرار دارند.

نسبت تشابه برای مثبت شدن آزمایش به صورت حساسیت / (۱- ویژگی) محاسبه می‌شود.

نسبت و احتمال تشابه برای منفی شدن آزمایش به صورت

حساسیت-۱ / (ویژگی) محاسبه می‌شود.

متا آنالیز (Meta-analysis):

یک روش آماری است که نتایج مطالعات مختلف بالینی را ترکیب کرده و از شباهت مطالعات مختلف ممانعت می‌کند و به این ترتیب قدرت پیشگویی یک مطالعه افزایش می‌یابد و وسعت اختلافات آماری را کم می‌کند.

قدرت پیشگویی منفی (NPV= Negative predictive value)^۴:

این عدد به ما می‌گوید چه تعداد از افرادی که در یک آزمایش طبیعی تلقی شده‌اند، واقعاً عاری از بیماری هستند.

تعداد مورد نیاز برای درمان (Numbers needed to treat):

تعداد کسانی که باید درمان شوند تا از یک عاقبت نامطلوب ممانعت شود و مقایسه آن با درمان جایگزین یا دارونما. این عدد در حقیقت عکس کاهش ریسک مطلق است.

جدول ۱ - درجه بندی بر اساس شواهد و مدارک
الف: روش‌ها قابل اعتماد و نتایج مشابه: مطالعات بالینی تصادفی (RCT)* بدون مغایرت. ۱- اثر شفاف: مشخص است که سودمندی آن بیشتر از خطر آنست یا نه. ۲- اثر علی‌السویه: مشخص نیست که سودمندی آن بیشتر از خطر آن باشد. ب: روش قابل اعتماد ولی نتایج متفاوت: RCT و نتایج متفاوت ۱- اثر شفاف: مشخص است که سودمندی آن بیشتر از خطر آنست یا نه. ۲- اثر علی‌السویه: مشخص نیست که سودمندی آن بیشتر از خطر آن باشد ج: روش ضعیف: مطالعات مشاهده‌ای (غیر تصادفی) ۱- اثر شفاف: مشخص است که سودمندی آن بیشتر از خطر آنست یا نه. ۲- اثر علی‌السویه: مشخص نیست که سودمندی آن بیشتر از خطر آن باشد.
* - RCT=Randomized clinical trial

ویژگی (Specificity):

درصد افرادی که برای یک بیماری خاص نتیجه آزمایش منفی دارند

$$\text{و در واقع بیمار نیستند.} \quad \frac{d}{b+d} \quad (\text{جدول ۲})$$

جدول ۲		مقایسه نتایج آزمایشات با استانداردهای تشخیص	
بیماری مورد نظر		نتیجه آزمایش	
عدم وجود	وجود	مثبت	منفی
b	a		
d	c		

لایه‌بندی (Stratification):

یک روش آماری که در واقع عوامل مخدوش‌کننده بالقوه را کنترل می‌کند.

سودمندی (Utility):

محاسبه کیفیت زندگی در رابطه با وضعیت سلامتی فرد که در شرایط ایده‌آل عدد ۱ و در بدترین حالت (مرگ) عدد صفر است.

مطالعات تفاوت‌های مشاهده‌گران (Observer variability studies):

این مطالعات برای بررسی تفاوت‌های نظر مشاهده‌گران طراحی می‌شود و نتایج این مشاهدات با روش‌های بالینی و بررسی‌های تشخیصی دیگر ارزیابی می‌شود.

نسبت مغایرت (OR= Odds ratio):^۵

این عدد مشخص‌کننده ضریب ابتلاء برای یک گروه است که در معرض خطر هستند در مقایسه با کسانی که در معرض نیستند و بیشتر در مطالعات مورد - شاهد، مقطعی و یا متاآنالیز به کار می‌رود.

نسبت احتمال مثبت شدن (PLR= Positive likelihood ratio):^۶

این نسبت برای ما مشخص می‌کند که یک آزمایش در افرادی که مبتلا هستند چند برابر افرادی که مبتلا نیستند احتمال مثبت شدن دارد.

قدرت پیشگویی مثبت (PPV=Positive predictive value):^۷

تخمین بیمار بودن افراد از روی غیرطبیعی بودن نتایج یک آزمایش خاص.

احتمال بعد آزمایش (Post - test probability):

تعداد بیمارانی که با یک نتیجه آزمایش می‌توان گفت به بیماری

$$\text{خاصی مبتلا هستند} \quad \frac{\text{تفاوت بعد از آزمایش}}{\text{احتمال تفاوت بعد از آزمایش} + ۱}$$

QALY:

این اصطلاح از کلمات Quality adjusted life-year به معنی تغییر کیفیت زندگی بر اساس زندگی در سال تعریف می‌شود و محاسبه آن از طریق ضرب کردن تغییرات ارزش سودمندی و فایده (که بر اساس بهبود بیمار سنجیده می‌شود) یک روش درمانی که اغلب مداخله‌گرانه است یا مدت زمان فایده یا ضرر درمانی است.

خطر نسبی (RR= Relative risk):^۸

نسبت احتمال وجود خطر برای گروه در معرض بیماری در مقایسه با گروه دیگر.

کاهش خطر نسبی (RRR= Relative risk reduction):^۹

کاهش عواقب بد در افرادی که در معرض خطر هستند در یک گروه آزمایشی در مقایسه با یک گروه شاهد یا گروهی که درمان جایگزین دیگری را دریافت کرده‌اند.

حساسیت (Sensitivity):

درصد بیمارانی که یک بیماری خاص را دارند و آزمایش مربوطه نیز

$$\text{نتیجه مثبت دارد} \quad \frac{a}{a+c} \quad (\text{جدول ۲})$$

خلاصه مقالات مهم منتشر شده در مجلات گوارش و کبد جهان

در ۱۸۵ نفر بیمار پیوند شده، ۸ بیمار با کمک تست‌های Serum TTG و Anti endomysium با تشخیص سلیاک غربال‌گیری شدند. ۶ نفر از این بیماران قبل از پیوند تشخیص داده شده بودند که از این تعداد ۳ نفر PBC، یک نفر هپاتیت اتوایمیون، یک نفر PSC و یک نفر فیروز مادرزادی کبدی داشتند. احتمال وجود بیماری سلیاک در بیماران پیشرفته کبدی باید در مد نظر باشد و رژیم بدون گلوتن از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند و حتی در مورد کاندیدای پیوند کبد نیز می‌تواند باعث برگشت بیماری شود.

انتکاویر (Entecavir) نسبت به لامیوودین (Lamivudine) در کاهش ویروس HBV DNA داروی مؤثرتری است

ترجمه، تلخیص و توضیح: دکتر قدرت‌الله منطری، دانشیار گروه داخلی و گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات گوارش

Ching-Lung Lai, Mohamed Rsmawati, Judy Lao, Hans Van Vlierberghe, Frank H. Anderson, Neal Thmas, and Deborah Dehertogh, "Entecavir is superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B virus DNA in Patients with chronic Hepatitis B infection" Gastroenterology 2002; 123: 1831-1838

این مطالعه با همکاری ۳۹ مرکز علمی از ۱۵ کشور (استرالیا، بلژیک، کانادا، فرانسه، آلمان، چین، اسرائیل، ایتالیا، مالزی، هلند، فیلیپین، لهستان، روسیه، سنگاپور و تایلند) انجام شد.

از مجموع ۴۳۱ بیمار هپاتیت مزمن B، ۱۶۹ نفر با روش دو سو کور وارد مطالعه و به چهار گروه زیر تقسیم شدند:

گروه اول: ۵۴ نفر روزانه یک‌کدام میلی‌گرم انتکاویر به مدت ۲۴ هفته مصرف کردند.

گروه دوم: ۳۶ نفر روزانه یک‌دهم میلی‌گرم انتکاویر به مدت ۲۴ هفته مصرف کردند.

گروه سوم: ۴۶ نفر روزانه نیم میلی‌گرم انتکاویر به مدت ۲۴ هفته مصرف کردند.

گروه چهارم: ۴۱ نفر روزانه یک‌کدام میلی‌گرم لامیوودین به مدت ۲۴ هفته مصرف کردند.

شرایط ورود به مطالعه سن ۱۶ سال به بالا، دارا بودن تعداد حداقل ۴۰ بیلیون HBV DNA در هر میلی‌لیتر سرم خون محیطی، بالا بودن و یا نرمال بودن AST و ALT بود. در مورد اسکور کبد از نظر شرایط ورود ذکری به میان نیامد. بیماران به مدت ۲۴ هفته به صورت دوسوکور (Double blind) با تقسیمات فوق دارو دریافت کردند. اندازه‌گیری DNA با دو روش Amplicor و Quantiplex branched DNA انجام شد.

هدف مطالعه ارزیابی قدرت ضدویروس داروی انتکاویر در مقایسه با

اثر نتوستیگمین در بیماران مبتلا به نفخ شکم

ترجمه و تلخیص: دکتر رضا انصاری دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

Maria Pia Caldarelo, Jordi Serra et al. Prokinetic Effects in Patients With Intestinal Gas Retention. Gastroenterology 2002; 122: 1748-1755

مطالعات قبلی نشانگر اختلال حرکت در گاز ورودی به روده‌ها در بیماران مبتلا به IBS بوده است و چون به صورت تجربی می‌توان این حالت را با کاهش موتیلیتی روده‌ها در افراد سالم نیز ایجاد کرد، این تصور را به وجود می‌آورد که با تصحیح اشکال حرکتی می‌توان از رتانسیون گاز در روده‌ها جلوگیری کرد.

در یک مطالعه ۲۸ بیمار با نفخ شکم (۱۴ نفر IBS و ۱۴ نفر نفخ فونکسیونل) و ۱۴ نفر فرد سالم، بررسی شدند، ۱۲ سی‌سی در دقیقه گاز به داخل روده‌ها دمیده شد و زمان احساس و دفع گاز اندازه‌گیری گردید. در ۲۰ بیمار اثرات نیم میلی‌گرم نتوستیگمین وریدی ۲ ساعت بعد از ورود گاز در مقابل تزریق اتفاقی محلول سالین وریدی در فواصل یک ساعت بررسی شد.

بعد از ۲ ساعت از ورود گاز به داخل روده‌ها بیماران مبتلا به IBS و نفخ عملی از اتساع جدی شکم شاکی بودند و مقدار گاز روده‌ها (418 ± 80 cc) گزارش گردید و برعکس در بیماران سالم مقدار گاز روده‌ها (102 ± 22 cc) بود و شکایت کلینیکی نداشتند. تزریق نتوستیگمین موجب کاهش سریع گازهای روده گردید در صورتی که اثری از محلول وریدی سالین مشاهده نشد. به نظر می‌رسد استفاده از داروی محرک سیستم حرکتی روده‌ها در بیماران مبتلا به نفخ شکم می‌تواند باعث افزایش ترانزیت گاز و کاهش علائم نفخ و اتساع شکم شود.

رژیم بدون گلوتن ممکن است موجب بهبود نارسائی کبدی شود

ترجمه و تلخیص: دکتر رضا انصاری دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

Celiac Disease in Patients With Severe Liver Disease: Gluten - Free Diet May Reverse Hepatic Failure. Katari Kaukenen, Leena Halme et al : Gastroenterology 2002; 122, 881-888

اختلال خفیف کبدی در بیماران مبتلا به سلیاک شایع است و معمولاً با رژیم فاقد گلوتن اصلاح می‌شود. این فرضیه در مورد بیماران با نارسائی شدید کبدی مطرح است. در یک مطالعه چهار بیمار با نارسائی شدید کبدی و بیماری سلیاک و ۱۸۵ بیمار که قبلاً پیوند کبد شده بودند، تحت بررسی قرار گرفتند، ۴ نفر به علت نارسائی شدید کبدی، یک نفر فیروز مادرزادی کبدی، یک نفر استئاتوز شدید کبدی و ۲ نفر هپاتیت پیشرونده بدون علت داشتند و ۳ نفر از این افراد کاندید پیوند کبد بودند.

می‌شود تا آنجا که با چهار سال مصرف دارو، حدود ۶۸ درصد مقاومت به وجود می‌آید. متأسفانه بیولوژی سوش مقاوم روشن نیست و نیاز به مطالعات گسترده و دقیق است تا به این سؤال مهم پاسخ داده شود. جامعه پزشکی سعی بر این دارد تا از داروهای ضد ویروس جدید استفاده کند تا از طرفی اثرات ضد ویروس خوب داشته باشد و از طرف دیگر مقاومت ایجاد نکند. به همین دلیل استفاده از داروی جدید ضد ویروس هیپاتیت B شروع شده است. این مطالعه نشان داده است که در مدت ۲۴ هفته قدرت ضد ویروس این دارو از لامیوودین بیشتر است و اثرات نامطلوب نیز ندارد. ولی مطالعات بعدی باید به سؤال‌های مهم پاسخ دهند:

- ۱) بهترین دوز کدام است؟
- ۲) مدت درمان چگونه باید باشد؟
- ۳) اثرات نامطلوب این دارو با استفاده درازمدت چگونه است؟
- ۴) اگرچه این دارو در مدل حیوانات باعث کاهش DNA CCC شده ولی این موضوع در انسان چگونه می‌تواند باشد؟ این مهم‌ترین سؤال در مورد هر داروی ضد ویروس جدیدی است که در این موارد به کار گرفته می‌شود.

به هر حال از این پیام که علم داروهای ضد ویروس هیپاتیت B همتای لامیوودین به جامعه پزشکی عرضه می‌دارد باید قدرانی کرد ولی با مطالعات وسیع بایستی برای سؤالات مطرح شده پاسخ یافت.

اهمیت صفرا در ایجاد ازوفازیت به تنهایی و بدون وجود اسید در

بیماران گاستروکتومی کامل

ترجمه و تالیف: دکتر قدرت‌الله منتظری

"Impact of Esophageal Bile Exposure on the Genesis of Reflux Esophagitis in the Absence of Gastric Acid After Total Gastrectomy" Takeyoshi Yumiba et al. American Journal of Gastroenterology 2002; 97: 1647-1652

در این تحقیق ۳۰ بیمار (۲۰ مرد و ۱۰ زن - با سن متوسط ۶۳ سال) که با عمل جراحی تمام معده آنها به دلیل سرطان معده برداشته شده بود مورد مطالعه قرار گرفتند. همگی آندوسکوپی شدند. وجود ازوفازیت بر اساس تقسیم‌بندی لوس آنجلس ارزیابی گردید. همزمان pH و بیلی‌روبین قسمت تحتانی مری با دستگاه‌های pH سنچ و بیلی‌روبین سنچ به مدت ۲۴ ساعت ثبت گردید. جذب نور بیش از ۰/۱۴ در طول موج ۴۵۳ نانومتر مؤید وجود بیلی‌روبین بود. عمل جراحی گاستروکتومی با R-Y یا گاستروکتومی با JPI (Jejunal pouch interposition) بوده که به دلیل سرطان معده در این بیماران انجام گردید. بعد از آندوسکوپی بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول (۲۴ نفر) بدون ازوفازیت و گروه دوم (۶ نفر) با ازوفازیت.

لامیوودین بود به همین دلیل اندازه‌ی ویروس قبل از مصرف دارو و در هفته چهارم، دوازدهم و بیست و دوم با مصرف دارو انجام پذیرفت و مقدار ویروس با دوزهای مختلف انتکاویر و لامیوودین مقایسه شد.

لامیوودین یک آنالوگ نوکلئوسیدی است (2', 3' thiacythidine) و انتکاویر نیز یک آنالوگ نوکلئواسیدی است (Deoxyguanosine Analoge).

این مطالعه نشان داده است که انتکاویر با دوز روزانه ۰/۱ میلی‌گرم مقدار DNA ویروسی سرم را ۹/۷ برابر بیش از سطحی که لامیوودین ویروس را کاهش می‌دهد، کم می‌کند و با دوز ۰/۵ میلی‌گرم Log10 ۱/۲۸ (برابر) نسبت به مقداری که لامیوودین کاهش داده است بیشتر کاهش می‌دهد که از نظر آماری کاملاً حائز اهمیت و کاملاً معنی‌دار است ($p < 0/0001$). به دلیل کوتاه بودن مدت درمان، منفی شدن eAg و طبیعی شدن AST و ALT گروه‌های فوق از نظر آماری با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. نکته مهم دیگر این که انتکاویر اثرات نامطلوب مهم نداشته است و بیماران به خوبی آن را تحمل کردند.

نکات آموزنده در مورد این مقاله به شرح زیر است:

در این مطالعه به دلیل جدید بودن دارو، فقط به مدت ۲۴ هفته برای بیماران تجویز گردید. تغییرات بیوپسی کبد به عنوان یک رکن به همین دلیل در نظر گرفته نشد. بیماران با آنزیم‌های طبیعی نیز مورد مطالعه قرار گرفتند. ولی نکات ضعف فوق پیام نویسندگان را کم‌رنگ نمی‌کند و راه را برای مطالعات بیشتر باز کرده است.

حدود ۳۵۰ میلیون نفر از مردم جهان دچار هیپاتیت مزمن B هستند و در حدود ۳ میلیون نفر از هموطنان ایرانی ما HBsAg مثبت هستند و ۱۵ درصد آنها نیاز به درمان دارند. از ۳۰ سال قبل انترفرون آلفا برای درمان هیپاتیت مزمن B استفاده شد و مدت ۲۰ سال تنه‌های داروی مؤثر در این زمینه بوده است. ولی مطالعات نشان داده است که فقط یک‌سوم بیماران به انترفرون آلفا پاسخ مثبت می‌دهند و تازه پاسخ مثبت فقط به معنی مهار ویروس است و بس. چون ویروس هیپاتیت B به صورت DNA CCC در هسته هیپاتوسیت‌ها برای همیشه باقی می‌ماند. چنانچه ایمنی بدن مورد تهدید قرار گیرد، ویروس شانس رشد و تکثیر مجدد پیدا می‌کند. در دهه گذشته به تدریج داروهای ضد ویروس وارد بازار شد. داروی مؤثر در این زمینه که تقریباً امتحان قابل قبولی پس داد و به صورت وسیع به کار گرفته شد لامیوودین بوده است. لامیوودین بر عکس انترفرون که تزریقی است به صورت قرص مصرف می‌شود، آن هم فقط به صورت یک قرص صد میلی‌گرم روزانه. آثار نامطلوب انترفرون را نیز ندارد. تأثیر مثبت درازمدت آن در بیماران برابر با انترفرون است، ولی متأسفانه علی‌رغم اثرات مثبت بسیار مطلوب کوتاه‌مدت، ویروس هیپاتیت B به داروی فوق مقاوم می‌شود و درصد بیماران با سوش مقاوم (YmDD mutant) با مدت زمان استفاده دارو بیشتر

در این مطالعه موارد زیر به اثبات رسید:

۱) مقدار بیلی‌روبین در انتهای مری با درجات مختلف pH، اعم از ۷، ۷/۴ و ۸ و یا pH بیشتر ارتباطی ندارد.

۲) مقدار بیلی‌روبین انتهای مری در گروه دوم (با ازوفازیت) نسبت به گروه اول (بدون ازوفازیت) بالاتر بوده و از نظر آماری حائز اهمیت بوده است.

۳) مقادیر pH انتهای مری در گروه اول و دوم نسبت به هم فرقی نداشتند.

۴) در بیماران گروه دوم (با ازوفازیت)، گیرنده بیلی‌روبین انتهای مری، جذب نور بیش از ۰/۱۴ را در بیش از ۵۰ درصد زمان ۲۴ ساعت نشان داده است.

نکات قابل توجه:

تأیید بیلی‌روبین در ایجاد ازوفازیت همیشه مورد سؤال بوده است. بیمارانی وجود دارند که pH متری ۲۴ ساعته اسیدی نشان نمی‌دهد ولی در اندوسکوپی ازوفازیت واضح دارند. صفرا به نظر می‌رسد اثرات نامطلوب خود را به دو صورت در مری به ظهور می‌رساند. در محیط اسیدی نمک‌های صفراوی کائژوگه عامل تخریب‌اند ولی در محیط قلیائی بالاتر از pHV نمک‌های صفراوی غیر کائژوگه و آنزیم تریپسین پوشش مری را تخریب می‌کنند.

محققان در این مقاله بیمارانی را انتخاب کردند که هیچ نوع ترشح اسیدی نداشتند بنابراین عامل تخریب می‌تواند فقط صفرا به همراه آنزیم‌های دیگر نظیر تریپسین باشد. به عبارتی این بررسی قدرت تخریبی صفرا بدون وجود اسید را به خوبی نشان داده است.

نتایج این تحقیق از این نقطه نظر حائز اهمیت است که می‌تواند ازوفازیت بدون وجود اسید را در بیماران توجیه نماید. بنابراین در صورت وجود علائم بالینی ازوفازیت در صورتی که اسید عامل آن نباشد اندازه‌گیری بیلی‌روبین انتهای مری نیز می‌بایست در این گروه بیماران انجام پذیرد.

درمان هپاتیت B: ارزیابی داروهای جدید نیاز به تعاریف جدید از اهداف بهبودی قدیم دارد

ترجمه، تلخیص و توضیح: دکتر قدرت‌الله منتظری، دانشیار گروه داخلی و گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات گوارش

Tim Shaw, Scott Bowden, Stephen Locarnini, "Chemotherapy for Hepatitis B: New treatment options necessitate reappraisal of traditional endpoints"

Editorial: Gastroenterology 2002; 123: 2135-39

ویروس هپاتیت B با ۳۲۰۰ نوکلوتید یک DNA Virus کوچک است ولی تکثیر آن همانند RNA Virus می‌باشد. ویروس هپاتیت B دارای دو DNA حلقوی است که یکی از آنها حلقه DNA+ (مثبت) و دیگری حلقه DNA- (منفی) است. این دو حلقه به هم جسبیده و تصویر آئینه‌ای (Mirror image)

یکدیگرند. حلقه منفی کاملاً به صورت یک حلقه کامل است ولی حلقه مثبت کامل نیست و در داخل هسته سلول هپاتوسیت انسان به صورت یک حلقه کامل درمی‌آید. پس از ورود ویروس به داخل سلول و مهاجرت DNA ویروس از سیتوپلاسم به داخل هسته سلول هپاتوسیت و کامل شدن حلقه مثبت، ویروس به صورت Covalently closed circular DNA (CCC DNA) در می‌آید، سپس با هیستون‌های هسته سلول پیوند خورده و به صورت یک کروموزوم کوچک (mini chromozome) در می‌آید. این فرم CCC DNA همیشه جهت تکثیر در هسته سلول باقی می‌ماند و تا به حال هیچ داروئی قادر به از بین بردن آن نبوده است. CCC DNA اگرچه از ساختمان یک DNA virus است ولی تکثیر آن مشابه RNA virus است. برای تکثیر CCC DNA در هسته هپاتوسیت دو نوع RNA تولید می‌کند و به سیتوپلاسم می‌فرستد:

۱) نوع اول RNA بلند با ۳۵۰۰ نوکلوتید که اصطلاحاً Geromic RNA نامیده می‌شود و خود بر اساس قرار گرفتن اتم‌های نوکلوتید 5' دو فرم است: A) که pregenomic RNA نامیده می‌شود و مسئول ساخت حلقه DNA-، پروتئین Core و پولیمراز است. B) که Precore RNA نامیده می‌شود و مسئول ساخت آن‌تی ژن e می‌باشد.

۲) نوع دوم RNA کوتاه که مسئول ساختن پروتئین‌های S، L، m، x می‌باشد. RNA با ۲۴۰۰ نوکلوتید پروتئین S، RNA با ۲۱۰۰ نوکلوتید پروتئین S و m؛ و RNA با ۷۰۰ نوکلوتید پروتئین x را می‌سازند.

نکته قابل توجه این است که CCC DNA ابتدا Geromic RNA در هسته سلول ساخته و به سیتوپلاسم می‌فرستد و پس از آن با استفاده از آنزیم پلی‌مراز حلقه منفی DNA از آن کپی‌برداری می‌شود. در این مرحله پلی‌مراز ویروس خاصیت DNA polymerase DNA dependent RNA را دارد که در حقیقت نام دیگر آن Reverse transcriptase است. به عبارت دیگر ویروس هپاتیت B قادر است همچون ویروس HIV از RNA، DNA بسازد. پس از این مرحله همان پلی‌مراز با استفاده از قسمت‌های دیگر ساختمان خود از حلقه منفی DNA، حلقه مثبت را کپی‌برداری می‌کند. زمانی که حلقه مثبت و منفی DNA به هم می‌پیوندند و با پروتئین‌های پلی‌مراز S، L، M و X به هم درمی‌آمیزند به صورت یک ویروس کامل هپاتیت B می‌تواند از سلول هپاتوسیت خارج شود و یا این که تعدادی از DNA مثبت و منفی به هم آمیخته راهی هسته سلول شوند و به صورت CCC DNA درآیند و در هسته باقی بمانند و این سیکل تکثیر پیوسته ادامه یابد.

حال که سیکل تکثیر ویروس هپاتیت B را به صورت اختصار

است چون آنترفرون و لامیوودین قادر نیستند DNA CCC را در داخل هپاتوسیت نابود کنند بنابراین تکثیر اندک علی‌رغم سرکوب ادامه دارد و حتی عود بالینی نیز در گروهی از این افراد قابل پیش‌بینی است. پس چگونه باید بهبود را تعریف کنیم و داروهای جدید را بر مبنای آن ارزیابی نمائیم؟

با تحقیقات جدید اطلاعات زیر به دست آمده است:

(۱) در فاز اول داروی ضد ویروس موجب کاهش سریع ویروس می‌شود که به دلیل مهار تکثیر ویروس از طریق دارو است.

(۲) در فاز دوم داروی ضدویروس به کندی می‌تواند ویروس را کاهش دهد. چون کاهش ویروس در این فاز به دلیل مرگ سلول‌های کبدی و در پی آن آزاد شدن ویروس و پاک شدن آن است. چون عمر نیمه (Half-life) سلول کبدی حدود ۱۸ روز است، بنابراین منطقی است که نابودی ویروس در فاز دوم به کندی صورت پذیرد.

(۳) چنانچه در فاز اول دارو بتواند تعداد ویروس‌ها را به کمتر از 10^4 کپی در میلی‌لیتر سرم برساند، منفی شدن eAg تسریع شده، طول عمر بیماران سرطان کبد (HCC) بیشتر می‌شود و طول عمر بعد از تعویض کبد نیز بیشتر خواهد شد.

چگونه می‌توانیم سرعت کاهش ویروس را در فاز اول شدت بخشیم؟ حداقل یک روش، استفاده از چند داروی ضدویروس در بدو امر با هم خواهد بود. چنین روشی در بیماران HIV نتیجه بسیار مطلوب داشته است و می‌تواند در هپاتیت مزمن B نیز به کار گرفته شود.

موضوع دیگر این است که مقالات مختلف ثمربخشی داروهای ضدویروس را از ۳ ماه تا یک سال پس از قطع دارو ارزیابی کرده‌اند. در صورتی که تجربه نشان می‌دهد درصد قابل توجهی از بیماران حتی یک سال پس از قطع دارو مجدداً عود می‌کنند و اغلب قریب به اتفاق HBSAg مثبت باقی می‌مانند. دلیل روشن است چون تا به حال داروها قادر نبودند DNA CCC را در سلول کبد از بین ببرند، بنابراین با توجه به مندرجات فوق بهبودی در آینده با واقع‌گرائی بیشتر به صورت زیر باید تعریف شود و بر اساس تعاریف جدید تأثیر درمان داروهای جدید ارزیابی شود:

(۱) منفی شدن HBsAg

(۲) مثبت شدن HBsAb

(۳) مقدار کاهش ویروس در فاز اول

(۴) نابودی کامل DNA CCC در سلول‌های کبد

بنابراین مسیر بعدی تحقیقات در زمینه جداسازی DNA CCC از سلول‌های کبد و اندازه‌گیری کیفی آنها خواهد بود.

انتکاویر (Entecavir) یک داروی ضد ویروس و آنالوگ

مرور نمودیم، باید داروهای موجود، منطقه اثر و خصوصاً تعاریف بهبود را مرور کنیم. از ۳۰ سال قبل آنترفرون آلفا برای معالجه هپاتیت B به بازار عرضه شد و تا مدت ۲۰ سال تنها داروی شناخته شده در این زمینه به حساب می‌آمد. این دارو تزریقی است، تحملش برای بیمار مشکل است و در حقیقت با تقویت سیستم ایمنی شرایط سرکوب ویروس را فراهم می‌کند. متأسفانه هیچ تأثیری در DNA CCC ندارد. در یک متآنالیز نشان داده شد که حدود ۱/۳ بیماران هپاتیت مزمن B با آنترفرون آلفا بهبودی حاصل می‌کنند. باید دانست که حدود ۱۰ درصد بیماران در همین دوره با همان تعاریف بدون دارو بهبودی حاصل نموده‌اند.

از دهه قبل داروی ضدویروس لامیوودین (2', 3', thiacythidine) به بازار عرضه شد. این دارو از طریق مهار پلی‌مراز تکثیر ویروس را مهار می‌کند و موجب بهبود ۴۰ درصد بیماران هپاتیت مزمن B می‌شود. دارو به صورت خوراکی مصرف می‌شود، مصرف یک قرص ۱۰۰ میلی‌گرمی برای یک بار در روز کفایت می‌کند. علائم نامطلوب آنترفرون آلفا را ندارد ولی متأسفانه به تدریج ویروس در مقابل آن مقاومت نشان می‌دهد به صورتی که با مصرف ۴ سال، در نزد حدود ۶۷ درصد بیماران سوش مقاوم به وجود می‌آورد. متأسفانه این دارو هیچگونه تأثیری در نابودی DNA CCC ندارد و پس از قطع دارو، امکان برگشت وجود دارد.

در همین راستا، تعریف رایج بهبودی را توضیح می‌دهیم و توقعات خود از داروهای جدید را بیان می‌کنیم:

بهبودی فوق در سه زمینه زیر تعریف شده است:

(۱) بهبودی شیمیائی، یعنی طبیعی شدن AST و ALT

(۲) بهبودی هیستولوژیک، یعنی کمتر شدن شدت التهاب کبدی نسبت به بیوپسی قبل بر اساس نمره‌گذاری نودل (Knodel HAI Scoring System)

(۳) بهبودی ویروولوژیک، کاهش سرمی ویروس در حدی که از طریق Quadriplex Branched DNA assay و یا مشابه آن قابل اندازه‌گیری نباشد. یعنی تعداد کپی‌های ویروس در هر میلی‌لیتر سرم کمتر از $700/1000$ باشد.

سؤال اصلی این است که آیا چنین تعاریفی از بهبودی که موقتاً رایج است باید برای ارزیابی داروهای جدید به کار گرفته شود و یا این که با دانسته‌های جدید تعاریف جدید را به میان کشیم؟

عیوب تعاریف رایج بهبودی در این است که بهبودی با نابودی ویروس فرسنگ‌ها فاصله دارد. آنترفرون و لامیوودین هر یک به نوعی ویروس را سرکوب می‌کنند ولی با روش PCR که به مراتب حساس‌تر از اندازه‌گیری‌های قبلی است و می‌تواند ۱۰۰ کپی را در یک میلی‌لیتر خون تکثیر نماید، عمل سرکوب شدن قابل اندازه‌گیری است. این فعل و انفعالات کاملاً قابل پیش‌بینی

در ساعت دوم تمام غلظت‌های بالاتر از ۲۰٪ فشار را به یک نسبت افزایش دادند بنابراین غلظت‌های بالا در پاسخ‌های درمانی سریع و زودرس اهمیت دارند.

عوارض جانبی نادر بود. دو بیمار سوزش گذرای اطراف آنوس داشتند که در عرض چند دقیقه بهتر شد. اثر قابل توجهی روی جریان خون آنودرمال، فشار خون و تعداد ضربان قلب مشاهده نشد. این مطالعه نشان‌دهنده تأثیر مثبت فنیل افرین موضعی در افزایش تون اسفنکتر آنوس در بیماران دچار بی‌اختیاری مدفوعی می‌باشد. البته مطالعات بیشتر به صورت Randomised Controlled trials در این مورد لازم است.

اثرات آپاندکتومی در سیر کولیت اولسراتیو

ترجمه و تنظیم از دکتر جواد میکائیلی دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
مجله Gut ۲۰۰۲؛ ۵۱: ۸۰۳-۸۰۷

آپاندکتومی ریسک ابتلا به کولیت اولسراتیو را کاهش می‌دهد اما تأثیر آن در سیر طبیعی کولیت اولسراتیو کاملاً مشخص نشده است و این مطالعه به این موضوع که آیا آپاندکتومی شدت کلی کولیت اولسراتیو را کاهش می‌دهد یا نه پرداخته است. سابقه آپاندکتومی و عادت به کشیدن سیگار با مصاحبه مستقیم با ۶۲۸ بیمار بین سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۰۰ بررسی شد. شدت کولیت اولسراتیو با بررسی نیازهای درمانی از زمان شروع کولیت تخمین زده شد. علاوه بر این میزان بروز عود و تشدید سالانه بیماری نیز به طور آینده‌نگر بین سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۰۰ در بیمارانی که کولکتومی نشده بودند تعیین شد.

ریسک کولکتومی در بیمارانی که قبلاً آپاندکتومی شده بودند کمتر از کسانی بود که آپاندکتومی نشده بودند بنابراین آپاندکتومی قبلی و سیگار کشیدن عوامل مستقلی هستند که ریسک کولکتومی را کم می‌کنند. بین سال‌های ۱۹۹۷ و ۲۰۰۰ کولیت در ۴۸٪ زمان‌ها در کسانی که آپاندکتومی شده بودند فعال بود و در مقابل در کسانی که آپاندکتومی نشده بودند کولیت در ۶۲٪ زمان پیگیری فعال بود ($p < 0.01$).

بنابراین آپاندکتومی قبلی با سیر خفیف‌تر کولیت اولسراتیو همراه بوده است و همانند سیگار کشیدن ریسک کولکتومی را در این بیماران کاهش داده است.

بدخیمی‌های کبدی و خارج کبدی و کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)

ترجمه و تنظیم از دکتر جواد میکائیلی دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
Gut 2003; 52:165

مطلبی با عنوان بدخیمی‌های کبدی و خارج کبدی و کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC) در مجله Gut 2003; 52:165 از E.Schrumpf از اسلو (نروژ) به چاپ رسیده و نتیجه‌گیری شده است

Deoxyguanosine است. قدرت ضدویروس قوی‌تری نسبت به لامیوودین دارد و با دوز ۰/۱ و ۰/۵ میلی‌گرم قدرت ضدویروسی قوی‌تری نسبت به ۱۰۰ میلی‌گرم لامیوودین داشته است و در حیوانات آزمایشگاهی قادر است CCC DNA را نیز کاهش دهد. با توجه به دلایل فوق، انتکاویر می‌تواند داروی جالبی باشد ولی باید با معیارهای جدید ژنریک آن سنجیده شود.

خلاصه:

ژنریک‌های داروهای ضدویروس جدید باید بر اساس سه تعریف بهبودی جدید ارزیابی شوند:

(۱) قدرت کاهش ویروس در فاز اول به کمتر از 10^4 کپی در هر میلی‌لیتر مکهب سرم

(۲) قدرت منفی ساختن HBSAg و قدرت مثبت کردن HBSAb در خون محیطی

(۳) قدرت کاهش CCC DNA در هیپاتوسیت‌ها با تعاریف جدید باید به دنبال دارویی باشیم که بتواند CCC DNA هیپاتیت B را در هیپاتوسیت‌ها به صورت تمام و کمال منفی کند. در غیر این صورت مرحله قطعی بی‌معنی است.

فنیل افرین موضعی فشار در حال استراحت کانال آنال را در افراد دچار بی‌اختیاری مدفوعی افزایش می‌دهد

ترجمه و تنظیم از دکتر جواد میکائیلی دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
مجله Gut ۲۰۰۱؛ ۵۰: ۲۵۹-۲۶۴

اسفنکتر داخلی مقعد رشته‌های عصبی تحریکی از نوع adrenergic a1 دریافت می‌کند. بنابراین استفاده از آگونیست‌های آدرنژیک می‌تواند نقشی در درمان بی‌اختیاری مدفوعی داشته باشد.

در این مطالعه ده بیمار (۷ زن و ۳ مرد با متوسط سنی ۶۶ سال) که به علت ضعف عضله اسفنکتر داخلی مقعد دچار بی‌اختیاری بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. همه بیماران از نظر ساختمان اسفنکتر سالم بودند که این مسئله با سونوگرافی داخل مقعدی (endoanal ultrasound) مشخص شد.

ژل فنیل افرین به صورت دوسویه کور (Double blind) در غلظت‌های مختلف صفر، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ درصد در روزهای مختلف به این بیماران تجویز شد.

فشار ماکزیمم در حال استراحت آنال (MRP)، در جریان خون آنودرمال، فشار خون و تعداد ضربان قلب قبل، یک و دو ساعت بعد از تجویز دارو اندازه‌گیری شد.

تمام غلظت‌های فنیل افرین MRP را در ساعت اول نسبت به پلاسبو بالا بردند و این مسئله تا دو ساعت نیز حفظ شد ارتباط واضحی بین دوز دارو و پاسخ درمانی در ساعت اول وجود داشت و غلظت‌های بالاتر MRP متوسط را تا حدود نرمال یعنی بیشتر از 60 Cm H2O افزایش دادند.

درمان عاید نشده بود. در ۶ نفر از این هشت بیمار بهبود علامتی کامل ایجاد شد و ۵ بیمار با داروهای نگهدارنده کاملاً بدون علامت باقی‌ماندند.

درمان با سیکلوسپورین در موارد کولیت اولسراتیو مقاوم

ترجمه و تنظیم: دکتر جواد میکائیلی دانشیار انستگاه علوم پزشکی تهران

Gut 2003; 52:172-173

این مقاله راجع به درمان با سیکلوسپورین در موارد کولیت اولسراتیو مقاوم است که توسط G.CLoftus و همکاران از Mayo Clinic نگارش و در مجله Gut 2003; 52: 172-173 چاپ شده است.

حدود ۱۵٪ از بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو حملات شدید بیماری را که نیاز به بستری شدن و تزریق وریدی استروئیدها را دارد پیدا می‌کنند. در پایان روز پنجم درمان با کورتیکواستروئیدها ۶۰٪ این بیماران بدون علامت می‌شوند، ۱۵٪ بهبود قابل ملاحظه پیدا می‌کنند اما در ۲۵٪ افراد علائم بیماری بهبود پیدا نمی‌کند که این افراد باید تحت درمان با سیکلوسپورین وریدی یا کولکتومی قرار گیرند. مطالعات کنترل‌شده‌ای در این مورد وجود دارد. در مطالعه Lichtiger و همکاران ۲۰ بیمار مقاوم به درمان‌های معمول به دو دسته تقسیم شدند. ۹ نفر پلاسبو و ۱۱ نفر سیکلوسپورین ۴ mg/kg/day به صورت انفوزیون وریدی مداوم به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ۹ نفر از این ۱۱ نفر (۸۲٪) به درمان پاسخ دادند ولی در گروه پلاسبو هیچ پاسخ درمانی مشاهده نشد. در آنهایی که به درمان پاسخ دادند درمان نگهدارنده با سیکلوسپورین خوراکی ۸ mg/kg/day شروع شد و در پایان ۶ ماه، ۵ نفر از ۱۱ بیمار (۴۵٪) بهبود بالینی داشتند.

در بعضی مطالعات سیکلوسپورین همراه با پردنیزولون مصرف شده است. مثلاً در یک مطالعه ۳۰ بیمار به دو گروه تقسیم شدند و یک گروه سیکلوسپورین ۴ mg/kg/day به تنهایی و گروه دوم سیکلوسپورین همراه با پردنیزولون ۱ mg/kg/day به صورت انفوزیون وریدی دریافت کردند و بعد از هفت روز ۶۷٪ از گروه اول و ۹۳٪ از گروه دوم (Combination therapy) در رمیسیون کامل بودند.

بنابراین سیکلوسپورین را می‌توان دارویی مؤثر و سریع‌الاث‌ر دانست که به عنوان پلی برای رسیدن به تأثیر داروهای کنداثر مانند آزاتیوپرین یا ۶ مرکاپتوپورین عمل می‌کند.

البته مصرف سیکلوسپورین با عوارض همراه است مثلاً با دوز ۴ mg/kg/day این عوارض دیده می‌شود: پارستزی ۵۱٪، هیپرتانسیون ۴۳٪، منیزیوم پائین ۴۲٪، اختلال کار کلیه ۲۳٪، عفونت‌ها ۲۰٪، تشنج ۳٪، مرگ ۲٪ و آنافیلاکسی ۱٪ موارد.

به نظر می‌رسد دوز ۲ mg/kg/day نیز به همان اندازه ۴ mg/kg/day مؤثر بوده، با عوارض کمتری همراه است. کلسترول پائین (کمتر از ۱۲۰ mg/dl) و منیزیوم پائین (کمتر از ۱/۵ mg/dl) ریسک تشنج با سیکلوسپورین وریدی را افزایش می‌دهند.

که خطر سرطان پانکراس در بیماران مبتلا به PSC افزایش می‌یابد. در این بیماران علاوه بر خطر ایجاد کلاتژیوکارسینوم که کاملاً اثبات شده است و افزایش خطر سرطان کولون تا ۱۰ برابر به خاطر زمینه بیماری‌های التهابی روده افزایش خطر سرطان پانکراس نیز وجود دارد.

در این نوشته به مقاله A.Bergquist و همکاران در مجله J. Hepatol 2002; 36: 321-7 استناد شده است. در این مقاله که با هدف تعیین میزان خطر بدخیمی‌های هپاتوبیلیاری و خارج کبدی در گروه بزرگی از بیماران سوئدی مبتلا به PSC انجام شده است. مجموع ۶۰۹ بیمار که از نظر کلینیکی و بیوشیمیایی و کلاتژیوگرافیک تشخیص PSC در آنها توسط هپاتولوژیست‌ها از تمام بیمارستان‌های دانشگاهی سوئد داده شده بود به مدت متوسط ۵/۷ سال تحت نظر قرار گرفتند.

۲۸٪ بیماران در طی پیگیری فوت کردند که ۴۴٪ موارد مرگ و میر به علت بدخیمی بود و کلاتژیوکارسینوم در ۱۳٪ این گروه ۶۰۹ نفری اتفاق افتاد. در این بررسی‌ها بروز (incidence) کارسینوم هپاتوبیلیاری ۱/۱۵٪ در سال بعد از سال اول تشخیص PSC بوده و خطر ابتلا به سرطان پانکراس در این افراد ۱۴ برابر نسبت به جمعیت عمومی سوئد بیشتر است. بنابراین علت عمده مرگ در بیماران مبتلا به PSC به جز آنهایی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند کانسر بوده و افزایش خطر سرطان پانکراس اخیراً به عنوان مطلب جدید در این گروه اثبات شده است.

مونته‌لوکاست (Montelukast)

درمان جدید ازوفازیت انوزینوفیلیک

ترجمه و تنظیم: دکتر جواد میکائیلی دانشیار انستگاه علوم پزشکی تهران

Gut 2003; 52:181-185

این مقاله راجع به ازوفازیت انوزینوفیلیک و درمان جدید آن مونته‌لوکاست (Montelukast) است که از Attwood و همکاران از منچستر انگلستان در مجله Gut 2003; 52: 181-185 چاپ شده است. ازوفازیت انوزینوفیلیک بیماری نادری است که با انفیلتراسیون انوزینوفیلیک مخاط مری همراه است و ایجاد دیسفاژی می‌کند و تا به حال تنها درمان مؤثر این بیماری داروهای کورتیکواستروئیدی بوده است. ماده مونته‌لوکاست (Montelukast) که باعث استحکام انوزینوفیل‌ها می‌شود (Eosinophil stabilising agent) برای بهبود علامتی این بیماران به کار برده شده است. در این مطالعه هشت نفر از ۱۲ بیماری که از سال ۱۹۹۵ تشخیص داده شده بودند تحت درمان با آنتاگونیست گیرنده لوکوترین یعنی Montelukast قرار گرفتند و این درمان بدون استفاده درازمدت از کورتیکواستروئیدها دیسفاژی بیماران را بهبود بخشید.

اغلب این بیماران مدت‌ها قبل از تشخیص صحیح تحت درمان با داروهای متوقف‌کننده ترشح اسید قرار گرفته بودند که نتیجه‌ای از این

مصرف NSAID در طی چهار ماه قبل از ایجاد اسهال سؤال شده است و مصرف NSAID به مدت‌های یک، سه و شش روز قبل از شروع اسهال به عنوان دوره‌های پرخطر برای ایجاد اسهال تلقی شده است و این ریسک در مدت‌های ۱، ۳ و ۶ روز قبل از ایجاد اسهال به ترتیب ۲/۹، ۲/۷ و ۳/۳ بوده است. بنابراین نتیجه‌گیری شده است که مصرف اخیر NSAID می‌تواند ریسک فاکتوری برای ایجاد اسهال حاد باشد و مصرف NSAID در این بیماران باید مورد سؤال و بررسی قرار بگیرد.

نقش داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در ایجاد اسهال حاد

ترجمه و تنظیم: دکتر جواد میکائیلی دانشیار انستگاه علوم پزشکی تهران

Gut 2003; 52: 181-185

این مقاله راجع به نقش داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) در ایجاد اسهال حاد است و توسط I. Etienney و همکاران از فرانسه گزارش و در مجله 260-263: 52; Gut 2003 چاپ شده است. در این مطالعه ۲۸۵ بیمار مبتلا به اسهال حاد که طی سال‌های ۱۹۹۸ و ۱۹۹۹ مراجعه کرده بودند تحت بررسی قرار گرفته و در مورد

درمان دیس‌پسپی در مراقبت‌های اولیه: یک تحلیل تصمیمی از بین روش‌های رقابتی

دکتر صادق مسرت

الگوریتم ۱:

دیس‌پسپی

درمان تجربی با PPI		انجام تست عفونت و درمان آن	
↓	↓	↓	↓
در صورت عدم	اندوسکوپی در	درمان تجربی	اندوسکوپی
نتیجه تست	صورت عدم	با PPI و بعد در	صورت عدم نتیجه
عفونت و درمان	نتیجه	اندوسکوپی	اندوسکوپی
آن			
↓			
در صورت عدم			
نتیجه			
اندوسکوپی			

باموفقیت‌تر بوده است (۸۴ درصد بیماران پس از یک سال بدون علامت هستند)^(۱).

در یک مقاله editorial آقای Talley اشاره می‌کند که در نوع درمانی با PPI پس از موفقیت بیمار مبتلا به اولسر ممکن است در حمله بیماری با خونریزی به پزشک مراجعه کند که می‌بایستی درمان با ریشه‌کنی قبلی همراه می‌شد، ایشان طرح پیشنهادی انجام تست و درمان عفونت و سپس درمان با PPI هنگام عدم موفقیت را هنوز بهترین رهنمود برای بیماران مبتلا به NUD می‌دانند^(۲).

از Spiegel و همکاران مقاله‌ای منتشر شده است که درمان اولیه دیس‌پسپی را در افرادی که زیر ۴۵ سال هستند و مبتلا به علائم هشداردهنده بیماری‌های ارگانیک نیستند و بر اساس پیشنهادی انجمن‌های گاستروانترولوژی بایستی روش آزمون و درمان (Test and Treat) در آنها صورت گیرد، زیر سؤال قرار می‌دهد. بررسی‌کنندگان معتقدند که اغلب کسانی که زخم ندارند و نمی‌توانند از ریشه‌کنی عفونت استفاده ببرند و اندوسکوپی پس از عدم جواب به درمان و بعد معالجه بیماران (در صورت نبودن یک بیماری خاص) با داروهای PPI (Proton Pump Inhibitors) پرهزینه‌تر از درمان اولیه بیماران با PPI می‌باشد. لذا بر حسب حساب احتمالات معتقدند که درمان اولیه بیماران به جای آزمون و درمان (Test and Treat) باید درمان ۴ تا ۶ هفته با PPI باشد که اگر بیماران به این درمان جواب ندادند بعد می‌توان دو حالت را در نظر گرفت، در حالت اول بیماران در صورت عدم جواب، یا اندوسکوپی می‌شوند و طبق نتیجه درمان صورت می‌گیرد و یا از همان ابتدا با PPI تحت درمان قرار می‌گیرند یا در حالت دوم بیماران پس از عدم جواب به درمان PPI برای عفونت تست می‌شوند که اگر مثبت بود درمان ریشه‌کنی صورت می‌گیرد و در صورت عدم جواب اندوسکوپی می‌شوند و یا این که بلافاصله اندوسکوپی شده، مطابق نتیجه درمان انجام می‌شود (الگوریتم ۱).

مطابق فرضیات اخذ شده از رفرانس‌ها، Spiegel و همکاران به این نتیجه رسیدند که در درمان انتخاب استراتژی اولیه بالا (انجام تست عفونت و درمان آن مطابق توصیه انجمن گاستروانترولوژی آمریکا) از همه پرهزینه‌تر و از طرف دیگر همراه با موفقیت درمانی کمتری است (میزان بیماران بدون علامت ۷۵ درصد پس از یک سال). در مقابل درمان اولیه بیماران با PPI و سپس تصمیم به انجام تست عفونت و درمان و بالاخره در صورت عدم موفقیت انجام اندوسکوپی باصرفه‌تر و

1) Spiegel BMR, et al Gastroenterology 2002; 122: 1270-1285

2) Talley N.J. Gastroenterology 2002; 122: 1521-24

پزشکی منتشر کرد که هر کدام به نوبه خود مرجع و مورد استفاده عموم محققین در رشته پزشکی هستند. کتاب معروف وی تحت عنوان «بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی» است که هر ۴ سال یک بار تجدید چاپ می‌شد. این کتاب به چند زبان زنده دنیا ترجمه می‌شد و در اختیار علاقه‌مندان به این رشته قرار می‌گرفت و دانشجویان زیادی در نقاط مختلف دنیا از آن بهره‌مند می‌شدند، چاپ یازدهم این کتاب دو هفته قبل از فوت ایشان منتشر شد.

منتقدی به نام «موری پاپورث» در سال ۱۹۶۹ در مجله‌ای به نام قرن بیستم از پدیده‌ای که در آن انسان به عنوان موجودی آزمایشگاهی مورد تحقیق قرار می‌گیرد، انتقاد کرده، عقیده داشت نباید انسان و خوکی هندی را یکسان فرض کرد. او حتی در کتابی تحت این عنوان به افرادی که بر این مبنا کار علمی می‌کردند حمله می‌کند و بدیهی است که یکی از مخاطبان اصلی وی در این کتاب خانم دکتر شرلاک بود! خانم دکتر شرلاک عضو اصلی و بنیان‌گذار انجمن علمی و فوق تخصصی کبد و مجاری صفرا در اروپا بود و سال‌ها ریاست آن را به عهده داشت و علاوه بر آن به عضویت افتخاری بسیاری از انجمن‌ها و مجامع علمی درآمد. در سال ۱۹۵۱ جوان‌ترین زن عضو کالج سلطنتی انگلیس در رشته بیماری‌های داخلی بود و متعاقب آن درجات افتخاری زیادی از دانشگاه‌های مختلف جهان به او اعطا شد. در سال ۱۹۷۸ بزرگترین لقب و عنوان از طرف ملکه انگلستان به او داده شد و از این تاریخ به بعد او را با لقب The Dame می‌نامیدند که مخصوص زنان و بانوان برجسته و دانشمند و صاحب‌نام در کشور انگلستان است: «The Dame of British Empire»؛ چند ماه قبل از فوت نیز عضویت جامعه سلطنتی انگلیس به وی داده شده بود.

این بانوی سخت‌کوش علی‌رغم بازنشستگی در سال ۱۹۸۳ همچنان فعالیت خود را ادامه می‌داد و در بخش تحقیقات کبد که خود مؤسس آن بود حضور فعال داشت و نظیر ایام جوانی با انرژی هر چه تمامتر دوش به دوش پزشکان جوان و شاگردان خود کار می‌کرد.

ایشان به مدت ۸ سال ریاست دانشکده پزشکی Royal Free را به عهده داشت و مسافرت‌های زیادی بنا به دعوت انجمن‌های علمی و تخصصی به اقصی نقاط جهان کرد که اغلب به عنوان سخنران و ارائه دهنده مقاله و کارهای علمی و تحقیقاتی خود بوده است. تقریباً در اکثر کنگره‌ها و سمینارهای بین‌المللی در رشته داخلی، کبد و مجاری صفرا از دعوت‌شدگان اصلی و سخنرانان محور و مطرح بود و در پانل‌ها و بحث‌ها از وجود ایشان استفاده زیادی می‌شد. او مایه افتخار جامعه علمی و پزشکی در کشور انگلستان و بلکه جهان بوده است.

همسرش دکتر دیوید گرانت اوانس پزشکی بود خوشنام و در حد خود بلندآوازه و پرکار و از آنها دو فرزند دختر باقی مانده است. روحش شاد و راهش چراغ راه پزشکان جهان و بخصوص بانوان عالم باد.

یادواره پزشک دانشمند و بانوی بزرگوار: دکتر شیلا شرلاک

تهیه و تنظیم: دکتر رحمت‌الله اصفهانی

دانشیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

سال گذشته خانم دکتر شیلا شرلاک در سن ۸۳ سالگی درگذشت. او پزشکی دانشمند و عالمی برجسته بود که به عنوان معروف‌ترین و بزرگترین پزشک متخصص زن در رشته داخلی و بخصوص بیماری‌های کبد و مجاری صفرا شهرت جهانی داشت. او متولد ماه مارس ۱۹۱۸ میلادی بود و در ۳۰ دسامبر ۲۰۰۱ دار فانی را وداع گفت.

ایشان اولین زن استاد و مدرس در رشته طب داخلی دانشگاه لندن و بیمارستان سلطنتی بوده، در بسیاری از کارهای مربوط به رشته تخصصی خود مبتکر و نوآور بود و در سال ۱۹۵۹ در حالی که بیش از ۴۱ سال نداشت با احترام و القاب زائدالوصفی در عالم طب و طبابت شناخته شده بود. او کارهای علمی و شناخته شده خود را در سال‌هایی آغاز کرد که نسبت به زن و کارکردن زن‌ها در رشته پزشکی تبعیض و محدودیت‌های زیادی قائل می‌شدند ولی مع‌الوصف او تمام این مشکلات را پشت سر گذاشت و راه پیشرفت را همچنان طی کرد و هیچ چیز مانع پیشرفت و کارهای تحقیقاتی او نشد و بالاخره در همان سال‌های سخت و پر از درد سر با افتخار تمام توانست امتیاز تحصیل در رشته پزشکی را از دانشگاه ادینبورگ کسب کند و به عنوان دومین زن بورسیه‌ای در تاریخ این دانشگاه از پرداخت هزینه‌های گزاف تحصیل در رشته طب معاف شود که همه را مرهون کوشش و پشتکار خود و نتایج حاصل از آنها می‌دانست.

پس از فراغت از تحصیل در بیمارستان هامراسمیت Hammer Smith Hospital مشغول به کار شد و علاقه و استعداد به تحقیق در رشته کبد و مجاری صفرا در این بیمارستان در وی شکوفا گردید و مدتی بعد در حالی که هنوز ۳۰ سال بیشتر نداشت به عنوان مدرس بخش داخلی «Lecturer» و مشاور مخصوص در رشته فوق تخصصی کبد به بیمارستان رویال فری Royal Free Hospital منتقل گردید و تا پایان عمر یعنی به مدت ۵۳ سال در این بیمارستان به کار و فعالیت مشغول بود.

کارهای علمی و پرثمر او در رشته کبد و مجاری صفرا خیلی زود عالمگیر شد و شاگردان زیادی از اقصی نقاط دنیا به بخش او پیوستند. او چون مادری دلسوز آنها را در دامان خود پرورش می‌داد و پس از اطمینان از تکمیل دوره مورد نظر و تسلط علمی آنها را به جهان علم صادر می‌کرد. در بخش و تحت نظر او هر بیمار و بیماری، حتی ساده‌ترین سرماخوردگی و یا پنومونی موضوع تحقیق بود و به همین دلیل بود که بیش از ۶۰۰ مقاله تحقیقاتی در مجلات علمی و ژورنال‌های

سومین کنگره بیماری‌های گوارش و کبد ایران

۲۶ تا ۳۰ مهرماه ۱۳۸۲ - تهران

برنامه کنگره

سومین کنگره بیماری‌های گوارش و کبد ایران از ۲۶ تا ۳۰ مهرماه ۱۳۸۲ در سالن همایش‌های رازی در تهران برگزار خواهد شد. ده‌ه‌نفر از برجسته‌ترین دانشمندان گوارش و کبد ایران و جهان در این کنگره سخنرانی خواهند داشت و ۵ کارگاه آموزشی نیز در کنار این کنگره تشکیل خواهد شد.

موضوع اصلی در سومین کنگره بیماری‌های گوارش و کبد، بیماری‌های گوارشی و مهمترین سرفصل‌های مورد بحث به شرح زیر اعلام شده است:

- 1) GERD
- 2) Motility Disorders
- 3) Upper GI Cancer
- 4) Acid Peptic Disease
- 5) H.pylori
- 6) Small Intestine Disease
- 7) Large Intestine Disease
- 8) Celiac
- 9) Pediatric GI Disease

همچنین در زمینه بیماری‌های کبدی دو موضوع زیر ارائه خواهد شد:

- 1) Hepatitis B & C
- 2) NASH

دکتر شاهین مرآت دبیر علمی و دکتر سیدمهدی میرناصری دبیر اجرایی کنگره هستند.

شرایط پذیرش مقاله:

مقاله باید به دو زبان فارسی و انگلیسی ارائه شود و شامل موارد زیر باشد:

- ۱- زمینه و اهداف (Aims & Background)
- ۲- روش‌ها (Methods)
- ۳- نتایج (Results)
- ۴- نتیجه نهایی (Conclusion)

خلاصه مقاله باید به صورت پستی (دیسکت و دو نسخه پرینت) به نشانی دبیرخانه کنگره و یا با پست الکترونیک به آدرس icgh@iagh.org ارسال شود و شامل عنوان مقاله، نام نویسنده و یا نویسندگان، نام ارائه‌دهنده و اطلاعات لازم جهت تماس با نویسنده خلاصه مقاله، بخصوص نشانی پست الکترونیک وی باشد.

آخرین تاریخ پذیرش خلاصه مقالات، ۱۵ تیر ۱۳۸۲ خواهد بود و تأیید یا عدم تأیید خلاصه مقاله تا ۳۱ مرداد ۱۳۸۲ به نویسنده اعلام خواهد شد.

نشانی دبیرخانه کنگره

تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، کد پستی ۱۴۱۱۴ تلفن و نمابر: ۸۰۲۶۴۸۶ - ۸۰۱۲۹۹۲
E.mail: icgh@iagh.org
Web Page:
<http://www.iagh.org/icgh.htm>

شرایط ثبت نام

- ۱- هزینه ثبت‌نام در کنگره ۱۵۰,۰۰۰ ریال است که باید به حساب ۸۷۴۶۹ بانک رفاه شعبه بیمارستان شریعتی (قابل پرداخت در کلیه شعب بانک رفاه) به نام آقایان دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر مرآت و دکتر میرناصری واریز و اصل رسید به همراه فرم تکمیل شده به نشانی دبیرخانه کنگره ارسال و کپی رسید بانکی نزد فرستنده حفظ شود.
- ۲- هزینه ثبت‌نام در هر یک از کارگاه‌ها ۱۵۰,۰۰۰ ریال است که نحوه پرداخت آن پس از ثبت‌نام اعلام خواهد شد.
- ۳- با توجه به محدودیت ظرفیت کارگاه‌ها، اولویت با افرادیست که زودتر اقدام به ثبت‌نام کنند.
- ۴- برای اعضای انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران ثبت‌نام در کنگره به صورت رایگان و در کارگاه‌ها با ۵۰٪ تخفیف صورت می‌گیرد.
- ۵- دستیاران فوق تخصصی گوارش و کبد مشمول ۵۰٪ تخفیف در ثبت‌نام و کارگاه‌ها می‌شوند.
- ۶- ثبت نام پزشکان عمومی با ۲۰٪ تخفیف انجام می‌گیرد.

فرم ثبت‌نام شرکت در سومین کنگره بیماری‌های گوارش و کبد ایران

- نام: نام خانوادگی:
- مدرک تحصیلی:
- آدرس پستی:
- تلفن: نمابر:
- پست الکترونیک:
- عضو انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران بلی
- خیر
- متقاضی شرکت در کنگره با ارائه مقاله بدون ارائه مقاله
- متقاضی شرکت در کارگاه: Endosonography
 ERCP
 Endoscopy for beginners
 Colonoscopy for beginners
 Endoscopic Treatment of GERD

دومین همایش پرستاری بخش‌های گوارش و کبد و اندوسکوپی

۲۷ و ۲۸ مهرماه ۱۳۸۲ - تهران

برنامه همایش

دومین همایش آموزشی، پژوهشی پرستاران بخش‌های گوارش و کبد و اندوسکوپی، همزمان با سومین کنگره بین‌المللی بیماری‌های گوارش و کبد ایران در روزهای ۲۷ و ۲۸ مهرماه ۱۳۸۲ در سالن همایش‌های رازی در تهران برگزار خواهد شد.

هدف از برگزاری این همایش بالا بردن سطح آگاهی علمی شرکت‌کنندگان و ارائه تازه‌های علم پرستاری در زمینه بیماری‌های گوارش و کبد و تبادل نظر در مورد تحقیقات و پژوهش‌های انجام شده در سطح کشور است.

محورهای اصلی همایش در مورد نقش پرستار مباحث زیر است:

۱- پرستاری بیماران در بخش پیوند کبد.

۲- مراقبت از بیماران کبدی به خصوص مبتلایان به هپاتیت‌های ویروسی.

۳- نحوه آموزش بیماران در حین درمان، پیگیری و مراقبت در منزل

۴- کنترل عفونت در بخش‌های اندوسکوپی

۵- تدابیر پرستاری در اندوسکوپی فوقانی و تحتانی

۶- مداخلات پرستاری قبل، حین و بعد از اعمال جراحی دستگاه گوارش.

همزمان با همایش، کارگاه‌های عملی توسط شرکت‌های Olympus و Petax جهت آموزش نحوه ضدعفونی و نگهداری از اندوسکوپ برگزار خواهد شد.

خانم نسرین رحیمی به عنوان دبیر اجرایی دومین همایش پرستاری بخش‌های گوارش و کبد و اندوسکوپی معرفی شده‌اند.

شرایط پذیرش مقاله:

مقاله باید شامل موارد زیر باشد

۱- زمینه و اهداف

(Aims & Background)

۲- روش‌ها (Methods)

۳- نتایج (Results)

۴- نتیجه نهانی (Conclusion)

خلاصه مقاله باید در یک

صفحه A4 تایپ شود و به نشانی

دبیرخانه همایش و یا با پست

الکترونیک به آدرس

icgh@iagh.org ارسال شود و

شامل عنوان مقاله، نام نویسنده و

یا نویسندگان، نام ارائه‌دهنده و

اطلاعات لازم جهت تماس با

نویسنده خلاصه مقاله، بخصوص

نشانی پست الکترونیک وی باشد.

آخرین تاریخ پذیرش خلاصه

مقالات، ۱۵ تیر ۱۳۸۲ خواهد بود

و تأیید یا عدم تأیید خلاصه مقاله

تا ۳۱ مرداد ۱۳۸۲ به نویسنده

اعلام خواهد شد.

نشانی دبیرخانه همایش

پرستاری

تهران، خیابان کارگر شمالی،

بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز

تحقیقات بیماری‌های گوارش و

کبد، کد پستی ۱۴۱۱۴

تلفن و نمابر:

۸۰۲۶۴۸۶ - ۸۰۱۲۹۹۲

E.mail: icgh@iagh.org

Web Page:

http://www.iagh.org/icgh.htm

شرایط ثبت نام

۱- هزینه ثبت‌نام در کنگره ۵۰,۰۰۰ ریال است که باید به حساب ۸۷۴۶۹ بانک رفاه شعبه بیمارستان شریعتی (قابل پرداخت در کلیه شعب بانک رفاه) به نام آقایان دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر مرآت و دکتر میرناصری واریز و اصل رسید به همراه فرم تکمیل شده به نشانی دبیرخانه کنگره ارسال و کپی رسید بانکی نزد فرستنده حفظ شود.

۲- هزینه ثبت‌نام در هر یک از کارگاه‌ها ۲۰,۰۰۰ ریال است که نحوه پرداخت آن پس از ثبت‌نام اعلام خواهد شد.

۳- یا توجه به محدودیت ظرفیت کارگاه‌ها، اولویت با افرادیست که زودتر اقدام به ثبت‌نام کنند.

۴- امکان ثبت‌نام همزمان در هر دو کارگاه وجود دارد

فرم ثبت‌نام شرکت در دومین همایش
پرستاری بخش‌های گوارش و کبد و اندوسکوپی
۲۷ و ۲۸ مهرماه ۱۳۸۲

نام: نام خانوادگی:

مدرک تحصیلی:

آدرس پستی:

تلفن: نمابر:

پست الکترونیک:

با ارائه مقاله متقاضی شرکت در همایش

بدون ارائه مقاله متقاضی شرکت در کارگاه:

Olympus

Pentax

انتخاب اعضای جدید هیئت مدیره انجمن

متخصصین گوارش و کبد ایران

۲۶ دیماه ۱۳۸۱ - بیمارستان شریعتی

آینده سخن گفت. پس از آن دکتر رحیم آقازاده گزارش مالی انجمن را ارائه داد و همچنین دکتر صادق مسرت، سردبیر مجله گوارش خلاصه‌ای از فعالیت‌های مجله گوارش را برای اعضا بازگو کرد.

آخرین بخش جلسه، انتخاب اعضای جدید هیئت مدیره و بازرسان بود. تعداد حاضران در هنگام رأی‌گیری ۸۷ نفر بود و رأی برخی از پزشکان که به علت طولانی شدن جلسه، رأی خود را به طور وکالتی داده و رفته بودند مورد قبول نماینده وزارتخانه قرار نگرفت. پس از شمارش آراء، اعضای جدید هیئت مدیره و بازرسان انجمن متخصصین گوارش و کبد ایران به شرح زیر انتخاب شدند:

هیئت مدیره:

- ۱- دکتر رضا ملک‌زاده (۷۴ رأی)
- ۲- دکتر سیدحسین میرمجلسی (۷۲ رأی)
- ۳- دکتر رحیم آقازاده (۶۸ رأی)
- ۴- دکتر ابراهیم دریانی (۴۸ رأی)
- ۵- دکتر حسن سعادت‌نیا (۲۸ رأی)
- ۶- دکتر علامسحین فلاحی (۲۲ رأی - عضو علی‌البدل)
- ۷- خانم دکتر اکرم پورشمس (۱۷ رأی - عضو علی‌البدل)

بازرسان:

- ۱- دکتر امیرحسین بقراطیان (۳۱ رأی)
 - ۲- دکتر رضا انصاری (۲۸ رأی - بازرس علی‌البدل)
- در نخستین جلسه هیئت مدیره انجمن، دکتر سیدحسین میرمجلسی به عنوان رئیس، دکتر رضا ملک‌زاده به عنوان نایب رئیس و دبیر انجمن و دکتر رحیم آقازاده به عنوان خزانه‌دار انجمن انتخاب شدند و ضمن همین جلسه مدارک ارسالی ۱۸ پزشک متخصص داخلی جهت دریافت گواهینامه صلاحیت انجام اندوسکوپی مورد بررسی قرار گرفت.
- انتخابات یاد شده، پنجمین دوره انتخابات انجمن بود که هر دو سال یک بار برگزار می‌شود و در دوره جدید برای نخستین بار یکی از خانم‌های عضو انجمن وارد هیئت مدیره شد.

جلسه مجمع عمومی انجمن متخصصان بیماری‌های گوارش و کبد ایران روز ۲۶ دیماه در سالن آمفی‌تئاتر بیمارستان دکتر علی شریعتی با حضور بیش از ۱۰۰ نفر از اعضای انجمن و نمایندگان وزارت بهداشت تشکیل شد و ضمن آن اعضای جدید هیئت‌مدیره انجمن و بازرسان انتخاب شدند.

در این جلسه که پس از سخنرانی‌های علمی کنفرانس ماهانه انجمن برگزار شده بود، دکتر سیدحسین میرمجلسی رئیس انجمن ضمن ارائه تاریخچه‌ای از تشکیل انجمن، از رشد تعداد اعضا ابراز خوشحالی کرد و افزود امیدواریم که این رشد عددی به رشد کیفی نیز بینجامد. دکتر رضا ملک‌زاده دبیر انجمن نیز در این جلسه گفت: تعداد اعضای انجمن در سال گذشته به ۴۵۶ نفر افزایش یافت که ۶۴ درصد در تهران و ۳۶ درصد در شهرستان‌ها سکونت دارند. وی افزود در سال گذشته فقط ۲۵ درصد از اعضا به مکاتبات انجمن پاسخ داده و ۷۵ درصد پاسخ نداده‌اند و ابراز امیدواری کرد که در سال جدید این نسبت معکوس شود و روحیه مشارکت در اعضا گسترش یابد. دکتر ملک‌زاده همچنین افزود: در سال گذشته مجوز صدور گواهینامه انجام اندوسکوپی برای پزشکان متخصص داخلی به انجمن گوارش واگذار شد و انجمن گوارش ضمن برنامه‌ریزی‌های لازم و پس از بررسی شرایط ۱۷۲ نفر متقاضیان گواهینامه، برای ۵۲ نفر که در بدو امر واجد شرایط شناخته شدند این گواهینامه را صادر کرد. دکتر ملک‌زاده افزود: از ۱۲۰ نفر بقیه ارزشیابی شد که صلاحیت ۳۰ نفر پس از ارزشیابی تأیید شد و ۳۰ نفر برای آموزش معرفی شدند که ۱۵ نفر پس از طی دوره آموزشی صلاحیتشان تأیید شد و ۱۵ نفر نیز در حال طی کردن این دوره هستند و ۶۰ نفر هنوز مراجعه نکرده‌اند. دکتر ملک‌زاده در ادامه گفت در سال گذشته انجمن گوارش توانست صد دستگاه اندوسکوپ با شرایط مناسب در اختیار پزشکان عضو قرار دهد و همچنین تعداد زیادی CDهای علمی و آموزشی به صورت رایگان در اختیار اعضای انجمن قرار گرفت. بخش دیگر سخنان دکتر ملک‌زاده در مورد فعالیت‌های علمی و آموزشی انجمن گوارش بود که ضمن آن از برگزاری سمینارهای یک‌روزه و کارگاه‌های آموزشی و همچنین تدارک برگزاری سومین کنگره بین‌المللی انجمن گوارش در پاییز سال

گزارشی از نخستین کنگره از بالین تا آزمایشگاه

تهیه و تنظیم: دکتر نوری‌نیز، دکتر محمد زالی

بخش گوارش بیمارستان طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

نخستین کنگره ملی از بالین تا آزمایشگاه از تاریخ ۲۶ تا ۲۹ آذرماه سال جاری در محل سالن شهید غرضی بیمارستان میلاد با حضور اساتید و متخصصین علوم پایه و بالینی برگزار شد. در مراسم افتتاحیه کنگره دکتر حبیب‌الله پیروی رئیس دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با اشاره به دستاوردهای دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در زمینه برنامه‌ریزی استراتژیک دانشگاه، اقدام جهت برگزاری کنگره را بدعتی تازه دانست که جای خالی آن به شدت در جامعه علمی پزشکی احساس می‌شود.

در ادامه مراسم افتتاحیه کنگره، دکتر محمدرضا زالی رئیس مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دیدگاه مرکز خود در زمینه آموزش پزشکان در غالب طرح MD-PhD و طرح Physician Scientist اشاره کرد و خواستار حرکتی همگام در جامعه پزشکی جهت اتحاد اقدام Bed-To-Bench شد.

کنگره از بالین تا آزمایشگاه هدف خود را ارائه آخرین دستاوردها در زمینه Translational Research در طب گوارش و کبد قرار داده است و برگزارکنندگان کنگره امید دارند این کنگره را هر ۲ سال یک بار برگزار کنند. در طی ۳ روز برگزاری کنگره ۲۹ مقاله تحقیقاتی و ۲۱ پوستر تحقیقاتی ارائه شد. از مقالات ارائه شده می‌توان به ۲ طرح تحقیقاتی از پژوهشکده بوعلی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد اشاره کرد که در زمینه ارائه موتاسیون‌های جدید در مسیر Wnt در کانسر معده و همچنین پدیده هیپرمتیلاسیون ژن P16 INK 4a در کانسر مری بودند. ارائه روشی تازه جهت کشت سریع و آنتی‌بیوگرام فوری توسط دو روش تازه دیوسنسی تست و دیوسنسی مدیا عنوان مقاله‌ای بود که توسط دکتر سیاوش سلمان‌زاده اهرابی از مرکز تحقیقات گوارش و کبد ارائه شد. در پوستره‌های ارائه شده دو پوستر در زمینه بررسی ۴۵ بیمار مشکوک به سندرم HNPOC از بین ۳۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان کولون در ۸ استان ایران و بررسی علل میکروبیال و سوش‌های مولد اسهال‌های حاد عفونی در منطقه کرج بود که نتایج جالبی را ارائه می‌کرد. در این کنگره تقریباً در زمینه تمامی مباحث مهم بیماری‌های گوارش و کبد سخنرانی شد.

دکتر سعید شهرزاد محقق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در ابتدای این بحث به ارائه خلاصه‌ای از وضعیت زیست‌اخلاقی (Bioethics) در ایران و بحث‌های جاری مهم در این زمینه پرداخت و در این جلسه به ترتیب آقایان دکتر محمدرضا زالی، دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر باقر لاریجانی و دکتر داریوش فرهود هر کدام به ارائه نقطه‌نظرات خود در زمینه اخلاق تحقیقات پزشکی در ایران پرداختند.

بحث متمرکز دیگر به موضوع اپیدمیولوژی سرطان‌های دستگاه گوارش در ایران پرداخت. در این جلسه ابتدا گزارشی از شیوع سرطان‌های دستگاه گوارش در ایران و جایگاه آنها در بین ۱۰ سرطان شایع ایران ارائه شد.

این گزارش بر مبنای آمار مرکز کنترل بیماری‌ها (CDC) و ثبت بیماران سرطان در انستیتو کانسر ایران بود و نشان داده شده که در کل ۵۰٪ از ۱۰ سرطان شایع ایران مربوط به دستگاه گوارش بوده است و سرطان معده در کل اولین سرطان شایع ایران می‌باشد. در این جلسه دکتر دلاوری از مرکز کنترل بیماری‌ها به تلاش‌های انجام شده جهت ثبت بیماران سرطانی، مشکلات گزارش‌های پاتولوژی و اقدامات انجام شده در زمینه بهبود و حل مشکلات فوق پرداخت. دکتر محقق، دکتر سماوات، دکتر موسوی جراحی و دکتر علیزاده از دیگر شرکت‌کنندگان در بحث پانل فوق بودند که هر کدام به ارائه دیدگاه‌های خود در زمینه اپیدمیولوژی سرطان‌های گوارش در ایران پرداختند.

همزمان با کنگره پزشکی، کنگره پرستاری بیماری‌های گوارش نیز توسط دانشکده پرستاری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برگزار شد که با استقبال بسیار خوبی از طرف همکاران پرستار روبرو گردید. در این همایش کارگاه‌هایی در زمینه مراقبت از بیمار در اتاق‌های اندوسکوپی و

نخستین کنگره ملی از بالین تا آزمایشگاه از تاریخ ۲۶ تا ۲۹ آذرماه سال جاری در محل سالن شهید غرضی بیمارستان میلاد با حضور اساتید و متخصصین علوم پایه و بالینی برگزار شد. در مراسم افتتاحیه کنگره دکتر حبیب‌الله پیروی رئیس دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با اشاره به دستاوردهای دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در زمینه برنامه‌ریزی استراتژیک دانشگاه، اقدام جهت برگزاری کنگره را بدعتی تازه دانست که جای خالی آن به شدت در جامعه علمی پزشکی احساس می‌شود.

در ادامه مراسم افتتاحیه کنگره، دکتر محمدرضا زالی رئیس مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به دیدگاه مرکز خود در زمینه آموزش پزشکان در غالب طرح MD-PhD و طرح Physician Scientist اشاره کرد و خواستار حرکتی همگام در جامعه پزشکی جهت اتحاد اقدام Bed-To-Bench شد.

کنگره از بالین تا آزمایشگاه هدف خود را ارائه آخرین دستاوردها در زمینه Translational Research در طب گوارش و کبد قرار داده است و برگزارکنندگان کنگره امید دارند این کنگره را هر ۲ سال یک بار برگزار کنند. در طی ۳ روز برگزاری کنگره ۲۹ مقاله تحقیقاتی و ۲۱ پوستر تحقیقاتی ارائه شد. از مقالات ارائه شده می‌توان به ۲ طرح تحقیقاتی از پژوهشکده بوعلی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد اشاره کرد که در زمینه ارائه موتاسیون‌های جدید در مسیر Wnt در کانسر معده و همچنین پدیده هیپرمتیلاسیون ژن P16 INK 4a در کانسر مری بودند. ارائه روشی تازه جهت کشت سریع و آنتی‌بیوگرام فوری توسط دو روش تازه دیوسنسی تست و دیوسنسی مدیا عنوان مقاله‌ای بود که توسط دکتر سیاوش سلمان‌زاده اهرابی از مرکز تحقیقات گوارش و کبد ارائه شد. در پوستره‌های ارائه شده دو پوستر در زمینه بررسی ۴۵ بیمار مشکوک به سندرم HNPOC از بین ۳۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان کولون در ۸ استان ایران و بررسی علل میکروبیال و سوش‌های مولد اسهال‌های حاد عفونی در منطقه کرج بود که نتایج جالبی را ارائه می‌کرد. در این کنگره تقریباً در زمینه تمامی مباحث مهم بیماری‌های گوارش و کبد سخنرانی شد.

همچنین ۳ سخنرانی جامع به ترتیب در زمینه هپاتیت اتوایمیون (توسط دکتر ناصر ابراهیمی دریانی) تازه‌های هلیکوباکتر پیلوری (توسط دکتر محمدرضا زالی) و IBD (توسط دکتر سیدحسین میرمجلسی) انجام شد. در جنب سالن اصلی کنگره سخنرانی‌هایی تحت عنوان شواهد - رویکردی پایه‌ای به علائم و نشانه‌های گوارشی

۱ - از این اصطلاح قبلاً با عبارت «طب مستند» یاد شده است. (بخش ویرایش)

نکاتی در مورد مقالاتی که برای مجله ارسال می‌شوند

* نا جایی که ممکن است در نگارش مقاله از کلمات اصیل فارسی استفاده کنید و مقاله را در سه نسخه تایپ شده و در صورت امکان همراه با دیسکت (فایل) ارسال فرمایید.

* عنوان مقاله، نام و نام خانوادگی نویسنده یا نویسندگان، عنوان دانشگاهی و مرتبه علمی آنها، محل کار، محل تحقیق، ضوابط مقاله (شامل عکس، تصویر، دیسکت و ...)، نشانی دقیق و شماره تلفن نویسنده مسئول را در صفحه اول ذکر فرمایید.

* مقالات پژوهشی باید به غیر از خلاصه شامل مقدمه، مواد و روش کار، نتایج، بحث و فهرست منابع باشد. خلاصه مقاله به زبان فارسی و انگلیسی و هر کدام در حداکثر ۲۵۰ کلمه که از یک صفحه A4 تجاوز نکنند باشد.

* مقدمه باید کوتاه باشد و در آن به زیربنای مطالعات و هدف پژوهش (بدون اشاره به جزئیات) پرداخته شود. در بخش مواد و روش، باید به طور واضح چگونگی انتخاب موارد، تعداد، مشخصات و روش کار قید شود. چگونگی استفاده از آمار و اسم همکار متخصص آمار و سایر همکاران متخصص غیر پزشکی باید در تحقیق آورده شود. نتایج باید جمع‌بندی شود و بدون ذکر تمام جزئیات گزارش شود. از آوردن جداول زیاد خودداری و در ادغام جداول کوشش شود. در بخش بحث به مقالات اصلی موجود در مسئله مورد پژوهش اشاره شود و بخصوص به آخرین گزارش‌هایی که منتشر شده‌اند توجه و نتایج با آنچه که از گزارش‌ها به دست آمده است، مقایسه شود و اختلافات مورد بحث قرار گیرد. در خاتمه بحث در چند سطر نکته‌های مهم نتایج، مجدداً به عنوان چکیده اصلی که پژوهشگران به آن رسیده‌اند برای خواننده بازگو شود.

* در صورتی که می‌خواهید مقاله‌ای را برای مجله گوارش ترجمه کنید قبلاً با شورای نویسندگان هماهنگی فرمایید.

* مقالاتی که حاوی گزارش معرفی موارد و بیماری‌های نادر هستند (Case Report) باید کوتاه باشند.

* ذکر منابع علمی (References) به ترتیب زیر صحیح است:

نام خانوادگی، حرف اول نام []، [] عنوان مقاله []، اسم مجله، سال انتشار []، شماره سالانه (Volume) []، صفحه اول مقاله مرجع []، صفحه آخر مقاله مرجع (مثال):

1-Pixley F., Wilson D., McPherson K., Mann J. "Effect of vegetarianism on development of gallstones in women" Brit. Med. J. 1985;29:11-12

(شماره مسلسل مجله فقط در مجلاتی که در هر شماره از صفحه یک

شماره‌گذاری می‌شوند، آورده شود.)

* در صورت شرکت بیش از ۶ نویسنده در مقاله، نام سه نفر اصلی ابتدا ذکر و نام بقیه با et al (در فارسی: و همکاران) خلاصه شود.

* در صورت استفاده از مأخذهای کتابی، (۱) نام نویسندگان مقاله (۲) عنوان مقاله در کتاب (۳) نام مؤلف کتاب (۴) عنوان کتاب (۵) نوبت چاپ (۶) محل انتشار کتاب (۷) نام ناشر (۸) سال انتشار کتاب (۹) اولین و آخرین صفحات مقاله ذکر شود.

* مأخذهای (References) که در متن مورد اشاره‌اند باید شماره مسلسل معطوف به متن را داشته و معتبر و قابل پیگیری باشند و در پایان مقاله ذکر شوند.

* در بالای هر جدول باید عنوان آن که نشانگر محتویات جدول است درج و جدول‌ها به ترتیب نمره‌گذاری شوند. تصویرها و شکل‌ها باید واضح و قابل چاپ و دارای تعریف مختصر و شماره مسلسل معطوف به متن باشند.

* نویسنده اصلی باید در نامه همراه با مقاله تضمین کند که مقاله تا به حال چاپ نشده و یا برای مجله دیگری در ایران ارسال نشده است. مجله ایرانی به انتشار مقالات ارسالی که همزمان به مجلات خارجی نیز فرستاده می‌شوند ندارد.

امتیازهایی که به نویسندگان مقاله در مجله گوارش تعلق می‌گیرد:

۱- نویسندگان مقالات تحقیقی در مجلاتی که هنوز به عنوان پژوهشی شناخته نشده‌اند، مطابق مصوبه پیشنهادی کمیسیون نشریات پزشکی تا ۶۰ درصد امتیاز چاپ مقاله در مجلات پژوهشی را دریافت خواهند کرد.

۲- همکاری که به مجله گوارش مقاله می‌دهند در استفاده از امکانات انجمن گوارش (ارائه امکانات و تسهیلات، اعزام به همایش‌های جهانی و ...) در اولویت قرار دارند.

نحوه استریل و ضدعفونی کردن دستگاه‌های اندوسکوپی تشکیل شد. از نکات بارز دیگر در کنگره حضور اساتید و محققان علوم پایه در این کنگره بود. دکتر رستگار (دبیر محترم انجمن میکروبیولوژی ایران) ریاست پانل Food borne disease را به عهده داشت و دکتر محمود جدی تهرانی محقق و استاد دانشکده بعلی به ارائه سخنرانی در زمینه Mucosal antigen barrier پرداخت. دکتر ایرج دیهیمی از بیمارستان دی تهران نیز سخنرانی جالبی در زمینه Lymphocyte trafficking داشت. دکتر معتمدی ریاست محترم دپارتمان فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در جلسه مربوط به بیماری‌های فونکسیونل دستگاه گوارش به مکانیسم‌های پیچیده و مولکول‌ها درد اشاره داشت و دکتر یوسف صادقی آناتومیست و استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ضمن ارائه نتایج تحقیق خود در زمینه سلول کازال در بیماری هیروشیرونک به بررسی فیزیولوژی و فیزیوپاتولوژی سلول کازال و اهمیت آن در Enteric nervous system پرداخت و نهایتاً دکتر عزیز محقق انستیتو پاستور بیولوژی مولکولی پیشرفته هیاتیت B را ارائه داد. در این کنگره یک جلسه به Oral discussion سه طرح تحقیقاتی پرداخت. طرح اول نتایج پیگیری یکساله بیماران ایرانی مبتلا به هیاتیت مزمن B بود که توسط دکتر علویان ارائه شد. از جمله نکات مهم این مقاله میزان ۷۹٪ پاسخ ویرولوژیک پایدار با استفاده از روش Quantitative PCR بود.

دو طرح در زمینه سروایویدمیولوژی هیاتیت A در ایران به ترتیب توسط دکتر علی جعفری مهر از مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد و دکتر حسین هادی ندوشن از یزد بود که نتایج جالبی داشتند. بر این اساس میزان مثبت بودن سرولوژی هیاتیت A در تهران ۳۰٪ و در یزد ۹۰٪ بود. این نتایج حضار را به بحث در زمینه نیاز به انجام واکسیناسیون در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی کشاند.

در پایان این کنگره جوایزی به بهترین‌های بخش پوستر و مقالات شفاهی و بخش پرستاری اهدا شد. در ضمن با انتخاب حضار شرکت‌کننده در کنگره، دکتر محمدرضا زالی، دکتر صادق مسرت، دکتر فروتن، دکتر علویان و دکتر عباس‌زادگان به عنوان سخنرانان برگزیده کنگره جوایزی هدیه شد.

نخستین کنگره از بالین تا آزمایشگاه در بیماری‌های گوارش و کبد در حالی که کار خود پایان داد که در قطعنامه کنگره بر نقش نیروهای جوان در پیشبرد اهداف مراکز تحقیقاتی، طرح MD-PhD و Physician Scientist به عنوان راهکاری علمی جهت پر کردن خلأ تحقیقات پزشکی کشور و کاهش فاصله علوم پایه و بالینی تأکید داشت. لازم به یادآوری است که دومین کنگره از بالین تا آزمایشگاه در سال ۱۳۸۳ برگزار خواهد شد و نیز در سال ۱۳۸۲ سومین کنگره بین‌المللی Iranian Gastroenterology week با همکاری انجمن بیماری‌های گوارش و کبد ایران توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برگزار خواهد گردید.

- 6) McFarlane I, Vergani D, Eddleston ALWF: Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis. In: Krawitt EL, Wiesner RH, Nishioka M, eds. Autoimmune Liver Diseases. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1998; 35 - 48.
- 7) Vento S, Garofano T, di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991;337:1183-1187.
- 8) Skoog SM, Rivard RE, Batts KP, Smith CI. Autoimmune hepatitis preceded by acute hepatitis A infection. *Am. J. Gastroenterol.* 2002;97:1568 - 1569.
- 9) Czaja AJ, Santranch PJ, Breannan Moore S, Taswell HF, Homburger HA. Evidence against hepatitis viruses as important causes of type 1 autoimmune hepatitis in the United States. *J. Hepatol.* 1993;18:342-352.
- 10) Lohse AW, Gerken G, Mohr H, Große A, Löhr HF, Treichel U, Dienes HP, et al. Distinction between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: Clinical and serological characteristics in 859 patients. *Z. Gastroenterol.* 1995;33:527-533.
- 11) Donaldson P, Doherty D, Underhill J, Williams R. The molecular genetics of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1994;20:225-239.
- 12) Donaldson PT, Doherty DG, Hayllar KM, McFarlane IG, Johnson PJ, Williams R. Susceptibility to autoimmune chronic active hepatitis: human leukocyte antigens DR4 and A1-B8-DR3 are independent risk factors. *Hepatology* 1991;13:701-706.
- 13) Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer zum Büschenfelde K-H, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990;11:24-30.
- 14) Lohse AW, Brunner S, Kyriatsoulis A, Manns M, Meyer zum Büschenfelde K-H. Autoantibodies in experimental autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1992;14:48-53.
- 15) Lohse AW, Gerken G, Altes U, Mayet WJ, Meyer zum Büschenfelde KH. Transmission of maternal IgG autoantibodies via cord blood and breastmilk without transmission of hepatitis. *Lancet* 1993;341:1216 - 1217.
- 16) Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479 - 497.
- 17) Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: international autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 1993;18:998-1005.
- 18) Lohse AW, Meyer zum Büschenfelde KH, Franz B, Kanzler S, Gerken G, Dienes HP. Characterisation of the "overlap syndrome" of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis (AIH) in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078 - 1084.
- 19) Manns MP, Strasburg CP. Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterol.* 2001;120:1502 - 1517.
- 20) Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956;ii:1323-1326.
Stechemesser E, Klein R, Berg PA. Characterization and clinical relevance of liver-pancreas antibodies in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1993;18:1-9.
- 21) Manns M, Gerken G, Kyriatsoulis A, Staritz M, Meyer zum Büschenfelde K-H. Characterization of a new subgroup of autoimmune chronic active hepatitis by autoantibodies against a soluble liver antigen. *Lancet* 1987;i:292-294.
- 22) Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Identification of target antigen of SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000;355:1510 - 1515.
- 23) Kernebeck T, Lohse AW, Groetzinger J. A bioinformatical approach suggests the function of the autoimmune hepatitis target antigen soluble liver antigen / liver pancreas. *Hepatology* 2001;34:230 - 233.
- 24) Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado ELR, Porta G, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics. *Gut* 2002;51:259 - 264.
- 25) Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF. The major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome p450 dbI. *J. Clin. Invest.* 1989;83:1066-1072.
- 26) Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse AW. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin. Liver Dis.* 2002;6:349 - 362.
- 27) Surh CD, Coppel R, Gershwin ME. Structural requirement for autoreactivity on human pyruvate dehydrogenase-E2, the major autoantigen of primary biliary cirrhosis. *J. Immunol.* 1990;144:3367 - 3374.
- 28) Dienes HP, Popper H, Manns M, et al. Histologic features in autoimmune hepatitis. *Z. Gastroenterol.* 1989;27:325-330.
- 29) Copenhagen-study-group-for-liver-diseases. Effect of prednisone on the survival of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet* 1969;1:119-121.
- 30) Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q. J. Med.* 1971;40:159-185.
- 31) Summerskill WHJ, Korman MG, Ammon HV, Baggenstoss AH. Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;16:876-883.
- 32) Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;21:78-83.
- 33) Stellon AJ, Keating JJ, Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal. *Hepatology* 1988;8:781-784.
- 34) Heneghan MA, McFarlane IG. Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;35:7 - 13.
- 35) Meyer zum Büschenfelde KH, Lohse AW. Autoimmune Hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1004-1005.
- 36) Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:958-963.
- 37) Czaja AJ, Ludwig J, Baggenstoss AH, et al. Corticosteroid-treated chronic active hepatitis in remission. Uncertain prognosis of chronic persistent hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1981;304:5-9.
- 38) Kanzler S, Loehr H, Gerken G, Galle PR, Lohse AW. Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z. Gastroenterol.* 2001;39:339 - 348.

Side effects, however, need to be minimised. First of all, as long as patients are receiving more than 7.5 mg / prednisolone a day Vitamin D and Calcium should be supplemented. Secondly, upon remission, prednisolone dosage should be decreased to about 5 mg / day. Thirdly, in about 50% of patients steroids can be withdrawn completely, and this should be tried after a minimum of one year immunosuppressive therapy. Fourthly, azathioprine dosage should preferably be kept around 1 mg / day. Higher doses may spare more steroids, but might be associated with a higher rate of malignant tumours^(36,37). Therefore, higher rates of azathioprine should be reserved for patients with severe disease. Finally, about one third of patients may eventually reach stable complete remission and can be taken off all immunosuppression. However, relapse at this phase is frequent, and may be asymptomatic. Therefore, close supervision and attention to some important aspects is mandatory: Patients should only be taken off treatment after having reached complete remission. A liver biopsy prior to cessation of treatment is very helpful, because demonstration of inflammatory infiltrates prior to cessation is invariably followed by disease relapse within 12 to 18 months of stopping. Also, azathioprine dosage should be tapered slowly in steps of 25 mg daily dosage every two to three months. Furthermore, transaminase and IgG levels should be monitored every 4 to 6 weeks for the first three months after cessation, and every three months for the first two years, in order to detect and treat relapse early. Early retreatment can usually be done by a short period of steroids at a starting dose around 20mg / day and quickly returning to previously established maintenance doses.

Some patients may not tolerate azathioprine due to allergy or toxic side effects. In these few individuals it needs to be decided whether steroid monotherapy should be given, or alternative immunosuppressants be used. In mild disease, and with appropriate supervision of bone mineral density including continued application of Vitamin D and Calcium, steroid monotherapy is easiest. In more severe disease, alternatives could be mycophenolate mofetil or cyclophosphamide. In our hands cyclophosphamide is very effective, although liver toxicity needs to be closely watched for. In younger patients, mycophenolate, although very expensive, can be given successfully, however, with clearly less efficiency than azathioprine or cyclophosphamide. Data on cyclosporine or tacrolimus are not encouraging, as relapse is very common upon dosage reduction, and these drugs should be reserved for treatment resistant cases.

Some authors have propagated use of budesonide in order to reduce steroid side effects. A double-blind study is

presently under way, and one small study has already been published. From the present experience it is doubtful that budesonide is in any way superior to prednisolone in autoimmune hepatitis.

In the early trials of steroids in autoimmune hepatitis, mortality in the control group was well over 50% at 5 years attesting to the severity and importance of this disease. With modern treatment schedules and close medical attention, the vast majority of patients have a normal life expectancy and very good quality of life⁽³⁹⁾. However, life-long monitoring is required as late relapses can be observed. The most important challenge, however, is timely diagnosis: many patients may come to medical attention too late, and once decompensated cirrhosis has developed, liver transplantation may be the only treatment option. This also applies to patients with fulminant autoimmune hepatitis, in whom immunosuppressive treatment usually comes too late. Results following liver transplantation are also favourable, but renewed autoimmune hepatitis in the graft is common, and therefore attention to the treatment guidelines given above applies similarly to patients after liver transplantation.

In summary, therefore, autoimmune hepatitis is a clinically very heterogeneous disease, which needs to be considered in any patient with raised liver enzyme levels. Diagnosis needs to consider history, laboratory abnormalities, autoantibodies and histology. Prompt response to immunosuppression confirms the diagnosis, but long-term immunosuppression is necessary. With close monitoring and individualised treatment the prognosis of this otherwise fatal disease is excellent.

Ansgar W. Lohse, MD, I. Department of Medicine, Johannes Gutenberg-University
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany
Tel. ++49 - 6131 - 177104, FAX: ++49 - 6131 - 172728,
e-mail: lohse@mail.uni-mainz.de

REFERENCES

- 1) Krawitt EL. Autoimmune Hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1996;334: 897-903.
- 2) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. Review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999;31:929 - 938.
- 3) Boberg K, Aadland E, Jahnsen J, et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998;33:99 - 103.
- 4) Zolfino T, Heneghan MA, Norris S, Harrison PM, Portmann BC, McFarlane IG. Characteristics of autoimmune hepatitis in patients who are not of European/Caucasoid ethnic origin. *Gut* 2002; 50:713 - 717.
- 5) Schramm C, Kanzler S, Meyer zum Bueschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am. J. Gastroenterol.* 2001;96:1587 - 1591.

transaminase levels, fulfil three of the following four criteria:

- Hypergammaglobulinaemia with a predominant increase of IgG levels
- Significant titres of ANA, SMA, SLA/LP or LKM
- Histological demonstration of hepatitis
- Absence of markers of viral hepatitis (HBsAg, anti-HCV)

Any patient fulfilling three of these four criteria should be viewed as probably suffering from AIH, and a trial of immunosuppressive therapy should be initiated. If drug induced (allergic) liver disease can not be excluded by history and histology, any possibly offending drug should be stopped. Immunosuppression should nonetheless be started, as drug induced allergic hepatitis also benefits from steroid treatment. Azathioprine, however, should only be added to immunosuppressive regimens in those patients in whom there is no reasonable doubt about the diagnosis. Response to therapy usually proves the diagnosis. In drug-induced disease, response to therapy is also observed, and in these patients treatment should be stopped after three to six months. Recurrence of disease after stopping treatment early is another reliable characteristic of autoimmune hepatitis, while drug induced disease would require re-exposure to the offending drug in order to cause relapse.

Treatment and prognosis

Autoimmune hepatitis was the first liver disease in which randomised trials showed a clear-cut benefit for the treatment group⁽³⁰⁻³³⁾. Three independent trials (at the Royal Free Hospital in London, the Mayo Clinic in Rochester and in Copenhagen) proved the advantage of corticosteroid therapy over placebo. Later on azathioprine has been added to the treatment. While corticosteroids are the drug of choice for inducing remission, azathioprine is the drug of choice for maintaining remission⁽³⁴⁾. The exact treatment schedule is controversial, and probably needs adjustment according to the individual severity of the disease^(16,35). In the majority of patients treatment should be started with about 1 mg / kg body weight prednisolone per day⁽³⁶⁾. In patients with mild disease, half this dose may be sufficient, but in general starting with a high dose will induce remission more quickly, and save overall steroid side effects by shortening the time period of steroid dosages above 10mg / day, above which Cushingoid side-effects are common. In patients with severe disease, starting with 100 mg prednisolone given intravenously may improve the response.

Usually transaminases start falling within one to two weeks, and then steroids should be tapered fairly quickly, at a rate of 10mg daily dose per week. However, relapse at

lower doses is common, so steroids tapering should be slowed down from a daily dosage of about 20mg onwards. Our usual protocol is to then give 15 mg / day for two weeks, then 12.5 mg / day for two weeks and then 10mg / day. In patients with a slow or incomplete response, even slower tapering, starting at 25 mg prednisolone per day may be warranted. The dose of 10mg / day should not be lowered unless a genuine remission is induced with normal levels for AST and ALT.

Azathioprine should be added to the treatment as soon as possible, because its immunosuppressive effect takes several weeks to fully develop. However, this delayed effect makes it mandatory to have a confirmed diagnosis before azathioprine is added. Therefore, in patients in whom the diagnosis is uncertain, steroid monotherapy should be maintained until the diagnosis is confirmed or refuted. Once the diagnosis is confirmed (even if this is only after a relapse following cessation of steroid therapy), azathioprine should be added to corticosteroids at a dose of 1 mg / kg. Again, the degree of disease activity determines the dosage: patients with very active disease should be given higher doses up to 2 mg / day⁽³⁷⁾. While corticosteroids are tapered early, azathioprine dose is maintained until steroids are reduced below 10 mg prednisolone / day.

Maintenance treatment requires fine-tuning choosing the ideal compromise between maximum effect and minimum side effect. Generally, the aim of treatment is maintenance of a complete remission. Complete remission, however, is poorly defined. About half the patients with normal transaminases during treatment will still show significant inflammatory activity in a liver biopsy. Therefore, liver biopsy is the ideal method to assess treatment success, but most patients are of course reluctant to have repeat biopsies. A reasonable compromise is to do just one biopsy after about one or two years of treatment in order to confirm successful remission induction and use this to guide treatment dosages. Also, IgG levels are better monitors of inflammatory activity in the liver than are the transaminase levels. Only very few patients with both normal transaminases and normal IgG will actually have significant inflammation in their liver biopsy. On the other hand, histological demonstration of inflammation in the biopsy is closely related to a marked up-regulation of transforming growth factors beta (TGFB) in the liver, which in turn is the most important pro-fibrogenic factor in the liver. This observation may account for reports that with less strict treatment protocols, up to 5% of patients per year may progress towards liver cirrhosis⁽³⁸⁾. More intensive immunosuppressive treatment may indeed prevent this.

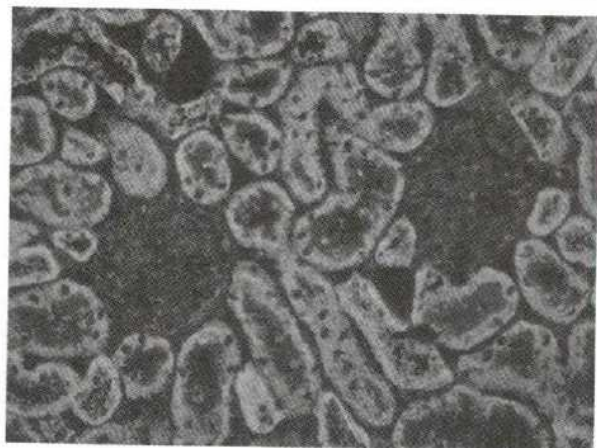


Figure 3: Immunofluorescence pattern of liver kidney microsomal autoantibodies (LKM) on kidney section showing marked staining of all tubuli and sparing of the glomerula.

LKM-1 antibodies are very rare in autoimmune hepatitis. Only about 1 – 2 % of the adult patients with AIH have LKM-1 antibodies. In children with AIH, the frequency is much higher and seems to range between 20 and 30%. Patients with LKM-1 positive AIH have sometimes be termed to suffer from type II AIH as by some aspects it seems to be a somewhat distinct disease. LKM-1 positive patients normally do not have any other autoantibodies. Disease may sometimes take a more severe course.

Patients with suspected or proven autoimmune hepatitis should also be screened for the presence of anti-mitochondrial antibodies (AMA). Indeed, using immunofluorescence screening, AMA will be detected on routine autoantibody testing. AMA should be screened for, because overlapping syndromes of primary biliary cirrhosis, for which AMA are highly specific and sensitive markers, and autoimmune hepatitis are relatively common⁽²⁷⁾. Depending on the definitions used for the diagnosis of each disease, overlapping syndromes of PBC and AIH can be observed in about 10 to 20% of patients with autoimmune liver disease. The exact connection between the two diseases is still controversial, as are the therapeutic consequences.

AMA are best detected on immunofluorescence. The main target antigen of AMA in PBC is the E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase (PDH) complex⁽²⁸⁾. Exact definition of the autoantigens has allowed development of specific immunoassays, with immunoblot being more sensitive than ELISA. Specific immunoassays should be employed when making the initial diagnosis, because

specificity for PDH-E2 antibodies for PBC is well over 90% and therefore extremely reliable in making the diagnosis of PBC. AMA detectable by immunofluorescence without specificity for pyruvate dehydrogenase complex antigens can occasionally be detected in a variety of immunological as well as infectious diseases and should therefore be interpreted with caution.

Serological diagnosis can be improved by use of HLA-typing in populations in which the genetic risk linkage for autoimmune hepatitis is well known. This linkage has been studied most extensively in the Caucasoid population in both Europe and North America, where a very close linkage to HLA-B8, DR3 has been found, and most of the DR3 negative patients are found to be DR4 positive. Exact definition of the HLA-genotype associated with AIH has opened insights into the possible pathogenesis, but can also be used diagnostically. Lack of one of the risk haplotypes in a patient with unknown liver disease makes autoimmune hepatitis very unlikely. However, in many populations including people of middle and near eastern descent the genetic risk factors for AIH have not been well defined, and therefore, in these populations HLA-typing at present adds no reliable diagnostic information.

Histology and final diagnosis

Diagnosis of AIH should normally not be made without histological demonstration of active hepatitis^(2,29). The role of histology is threefold:

1. To exclude the presence of major other liver disease, in particular toxic or allergic liver injury.
2. To demonstrate lesions compatible or even suggestive of autoimmune hepatitis such as lymphocellular infiltrates and plasma cells. Histological distinction from viral hepatitis, however, is unreliable.
3. To assess the degree of active and past liver damage. About one third of patients will have cirrhosis by the time of diagnosis, and these patients require more stringent immunosuppressive therapy. Furthermore, biochemical markers such as transaminase levels only poorly reflect intrahepatic inflammatory activity. The degree of intrahepatic inflammation can guide the intensity of immunosuppressive therapy.

Final diagnosis is made in view of all the above findings. The scoring system of the International Autoimmune Hepatitis Group can be used in difficult cases, but this has not been evaluated prospectively, and it was not designed for routine clinical practise. Scores should therefore be assessed with critical caution, but may help to evaluate all the different diagnostic aspects. For routine clinical practise, a more simplified assessment is sufficient. Patients should, in addition to showing raised

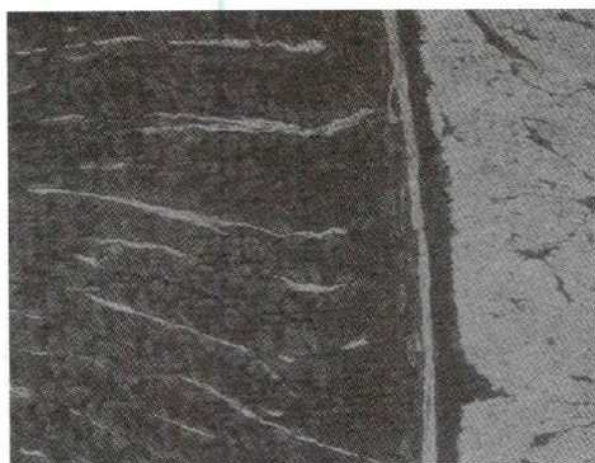


Figure 2: Immunofluorescence pattern of smooth muscle autoantibodies (SMA) on stomach tissue sections.

Smooth muscle autoantibodies (SMA) occur in about 40% of patients with AIH. These are largely, but not exclusively, directed against F-actin. Like ANA, SMA are not disease specific. They may be detectable (in low titres) in up to 10% of patients with viral hepatitis, and in other immune-mediated non-hepatic diseases. Specificity for F-actin is relatively characteristic for AIH, but can also be observed in other SMA-positive conditions. High titres of SMA (> 1 : 80), specificity for F-actin and / or presence of both ANA and SMA at the same time are all suggestive for the presence of AIH. The standard test for SMA is again immunofluorescence (Figure 2). Assays for F-actin specificity are being developed, but at present these are not sufficiently standardised and validated to recommend their general use.

Antibodies to a soluble liver antigen / liver pancreas antigen (SLA/LP) have only recently been defined and standardised testing has become available. SLA/LP antibodies do not show up on routine immunofluorescence testing, and therefore they have long gone undetected. Using different types of immunoassays, antibodies to a liver pancreas antigen were first described by the group of Peter Berg et al. in 1981⁽²¹⁾. Antibodies to a soluble liver antigen detected by a serum-defined immunoinhibition assay were described by Manns et al. in 1987⁽²²⁾. Both groups described these antibodies as highly specific for autoimmune hepatitis, and found their occurrence in about 20 – 30% of patients. By immunoscreening, our group was able to identify the target antigen of these antibodies, and thus demonstrate that LP and SLA antibodies were indeed the same⁽²³⁾. The target antigen is a 50 kDa protein of as yet unknown function⁽²³⁾. Different lines of evidence suggest a

function as a methyl-transferase, and involvement in the metabolic pathway of the cysteine-related suppressor tRNA⁽²⁴⁾. However, this question is still under intense investigation.

Identification of the target antigen of SLA/LP autoantibodies has allowed the development of standardised immunoassays. For screening purposes, ELISA testing has been shown to be highly sensitive and specific⁽²⁵⁾. Western blotting is even more specific (but more expensive) and should therefore be used only for confirmation at initial diagnosis, especially in clinically unclear cases⁽²⁵⁾. SLA/LP autoantibodies are the only disease-specific autoantibodies in autoimmune hepatitis. Their occurrence in non-autoimmune liver disease appears extremely rare, if at all. A positive test result is therefore of great diagnostic importance, and should be confirmed at least once. However, SLA/LP are found in only about 20% of patients with AIH, and therefore a negative test for SLA/LP does not help in the differential diagnosis. About half of the SLA/LP positive patients have ANA and / or SMA at the same time. The other half of patients have no other autoantibody, and their diagnosis of AIH is therefore likely to be missed unless specific SLA/LP immunoassays are performed.

Like ANA and SMA, antibodies to a liver-kidney microsomal antigen (LKM) are normally detected by standard immunofluorescence testing. Different types of LKM-antibodies have been described, and the ones characteristic of AIH are so-called LKM-1 antibodies with specificity for the cytochrome p450 isoenzyme 2D6, a drug-metabolising enzyme of the liver also present in other organs, in particular the kidney⁽²⁶⁾. Identification of the exact target antigen of LKM-1 antibodies has allowed the development of specific immunoassays for the detection of these autoantibodies. However, since immunofluorescence should be performed routinely in the screening of sera from patients suspected of suffering from AIH, and in view of the reliable detection of LKM-1 antibodies by immunofluorescence (Figure 3), testing for LKM-1 by specific ELISA and / or Western blot should only be used as confirmatory testing in immunofluorescence-positive sera. It should be noted that the characteristic immunofluorescence pattern can best be observed on kidney tissue sections showing tubular staining. Distinction of the typical pattern of anti-mitochondrial autoantibodies is by the sparing of the proximal tubules. An examiner not sufficiently experienced or inattentive can sometimes miss this distinction. Therefore, for both LKM-1 and AMA immunofluorescence positive sera, a confirmatory immunoassay at the time of first diagnosis seems warranted.

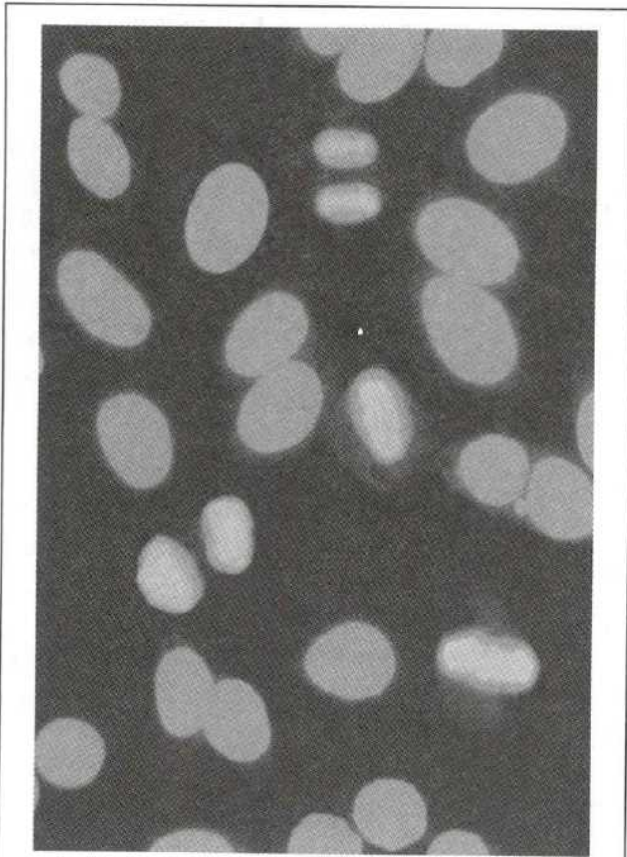


Figure 1: Demonstration of anti-nuclear autoantibodies (ANA) on HepG2 cells.

patients may develop hypogammaglobulinaemia upon immunosuppressive therapy, suggesting that they have a genetically low IgG, and like all the other patients a relative elevation of IgG during active AIH. In the majority of patients IgG levels are quite high (usually above 18 g/l), and may reach levels three times normal in some patients.

IgG can also serve to distinguish autoimmune liver diseases: while high IgG-levels suggest AIH, high IgM levels are usually seen in primary biliary cirrhosis (PBC) or sometimes in primary sclerosing Cholangitis (PSC). Elevation of both IgG and IgM in patients with features of autoimmune liver disease suggests the presence of an overlap-syndrome of PBC and AIH⁽¹⁸⁾.

Other common liver disease should be excluded fairly early on in the diagnostic work-up. However, it should be remembered that patients may well have two conditions at the same time. Especially in areas of the world with a high prevalence of viral hepatitis, coincidence of both autoimmune and viral hepatitis can sometimes be observed. Nonetheless, HBsAg and anti-HCV need to be tested in all patients.

Autoantibody testing is of central importance in autoimmune hepatitis, but at the same time these tests are difficult and costly⁽¹⁹⁾. Of the many autoantibodies described in autoimmune liver disease, only some of sufficient importance are to be used in any patient suspected of suffering from autoimmune liver disease: ANA, SMA, SLA/LP, LKM and AMA⁽¹⁰⁾. Four of these antibodies (ANA, SMA, LKM and AMA) can best be screened for by routine immunofluorescence testing on tissue sections, possibly strengthened by testing on HepG2 cells. Tissue sections are the simplest way to screen for all autoantibodies except SLA/LP. The advantage of HepG2 cells, cultured as monolayer, is the better distinction of the various patterns of ANA that can be observed in AIH. However, the meaning of these patterns is not really clear. ANA can also partly be distinguished by testing on assays with extractable nuclear antigens (such as SS-A, SS-B etc.). Overall, however, immunofluorescence remains the gold standard in testing for ANA, SMA, LKM and AMA, despite all advances in molecular biology.

Immunofluorescence testing is particularly helpful in the detection and characterisation of antinuclear antibodies (ANA, Figure 1), because ANA are highly heterogeneous recognizing a multitude of different antigens, most of them not identified as yet. Therefore, ELISA systems detecting ANA have been found to be not sufficiently sensitive or sufficiently specific to be used in the diagnosis of AIH. Of the various nuclear antigens recognized by ANA, double stranded DNA should be mentioned specifically. AIH is the only condition apart from lupus erythematosus (SLE), in which antibodies to double stranded DNA can be found. They are present in up to 20% of AIH patients. This phenomenon has historically led to the name "lupoid hepatitis" coined by Ian Mackay⁽²⁰⁾. Despite these similarities between SLE and AIH, the two diseases are quite distinct and involvement of the liver in SLE is very rare. Both being autoimmune diseases, there are, however, some patients with the two conditions being coexistent.

ANA are the most common autoantibodies in AIH being detectable in about half of the patients, but at the same time ANA is not a very specific marker being present in about 5% of patients with viral hepatitis, and depending on the age of the patient also in the healthy normal population. Therefore, the titre of ANA is important. The higher the titre the more likely is the presence of autoimmune disease. In a child or young adult, titres of $< 1:40$ are already highly significant, in patients older than 60, titres below 1:80 are of very low diagnostic help. Presence of antibodies to double-stranded DNA is of high diagnostic significance, even if present in only low titres.

nor organ-specific. However, there is one important exception to this rule: antibodies to soluble liver antigen / liver pancreas antigen (SLA/LP). SLA/LP antibodies are highly specific for autoimmune hepatitis and have thus far not been described in patients with other conditions. SLA/LP antibodies are only present in about 20% of patients with AIH, and may thus not explain the pathogenesis in all patients, but it is conceivable, that the diagnosis of AIH includes subgroups of conditions with somewhat different pathogenesis. SLA/LP autoantibodies by themselves, however, are unlikely to cause autoimmune hepatitis as could be shown by the normal liver function tests in a newborn child of a patient with high titre SLA/LP autoantibodies: despite placental transfer of the autoantibody, the baby liver remained perfectly healthy⁽¹⁵⁾. Future studies will try to determine the function of the target antigen of SLA/LP autoantibodies, and this may provide a clue to the pathogenesis.

The final trigger for autoimmune hepatitis is likely to be environmental: DR3 and DR4 are very common haplotypes, but only very few patients with such a haplotype develop the disease; furthermore, the wide age variation in the primary manifestation of the disease also suggests environmental agents as trigger. On the other hand, the worldwide occurrence argues against local infections or unusual eating habits as the triggering mechanisms, and thus this also remains obscure.

Clinical presentation

Like most liver diseases, autoimmune hepatitis is often asymptomatic or only poorly symptomatic. Non-specific symptoms such as fatigue are the most common⁽¹⁶⁾. The onset is often insidious, and many of the patients will only notice after successful treatment that they were feeling weak and tired before therapy started. On the other hand, autoimmune hepatitis may present as an acute or even fulminant hepatitis with jaundice, itching and marked malaise. Interestingly, in some of these patients acute hepatitis seems to resolve spontaneously, and repeated attack of "cryptic" hepatitis may occur. These are probably expression of an ongoing conflict between disease-causing mechanisms and counter-regulatory mechanisms trying to repair the autoimmune process.

The most common extra-hepatic manifestation of the disease are marked arthralgias. Genuine arthritis is rare, and the joints are not red or swollen, but sometimes quite painful. Autoimmune hepatitis is associated with many autoimmune diseases, thus a fair proportion of patients may already have a known autoimmune disease such as thyroiditis or autoimmune haemolytic anaemia at the time that raised liver enzymes are being noted.

Due to the often insidious onset of the disease, about one third of the patients already have cirrhosis at the time of diagnosis. Clinical signs of liver disease such as palmar erythema, teleangiectasias or leukonychia are therefore quite commonly found. The liver may be enlarged, and splenomegaly as a sign of portal hypertension may be present.

A careful clinical history is important also in the differential diagnosis of autoimmune hepatitis. The most difficult distinction is between drug-induced (either allergic or toxic) liver injury and autoimmune hepatitis. Therefore, a careful drug history is essential. This should also include alternative medicines, in particular herbal remedies, as these can quite frequently cause toxic and/ or allergic liver injury with severe inflammatory lesions on histology.

Biochemical and serological testing

In principal, autoimmune hepatitis needs to be considered in every patient with elevated transaminases. The biochemical and serological profile of patients with autoimmune hepatitis can be at least as heterogeneous as the clinical presentation⁽¹⁶⁾. Although very high transaminase levels are often observed, the degree of transaminase elevation is of no value in the differential diagnosis, and only a poor indicator of intrahepatic inflammatory activity. The enzymes of cholestasis (alkaline phosphatase and gamma-GT) may also be variably elevated.

The heterogeneity of autoimmune hepatitis and the lack of standardised specific and sensitive tests diagnostic of the disease process have lead to the attempt to define diagnostic criteria. These have been put forward by the International Autoimmune Hepatitis Group in 1993⁽¹⁷⁾ and revised in 1998⁽²⁾. Use of these criteria has helped to make studies into autoimmune hepatitis more comparable, and here the criteria have been shown to be quite useful. On the other hand, these diagnostic criteria were not meant to be used as gold standard in the diagnostic work-up of individual patients⁽¹⁷⁾. Sensitivity and specificity in general practise, especially in non-specialised centres, has not been tested. Furthermore, the score tends to be too complicated for daily practise. Nonetheless, it can be helpful in unclear patients, as it forces the user to consider most of the important aspects of the diagnostic work-up.

The most sensitive and at the same time cheapest marker of autoimmune hepatitis is an elevated IgG. Selective, and often very pronounced elevations of IgG are highly suggestive of the diagnosis of autoimmune hepatitis. Elevated IgG is detectable by more than 90% of patients, and in those few patients in whom it is normal, it is usually in the high normal range (13 – 16 g / l). These latter

چکیده

هیپاتیت اتوایمیون

پروفسور آنزگار لوهزه

بخش پزشکی، دانشگاه یوهان گوتنبرگ، آلمان

تشخیص بموقع و درمان مطلوب هیپاتیت اتوایمیون از اهمیت زیادی برخوردار است زیرا که سیر بیماری چنانچه مورد تشخیص و درمان قرار نگیرد وخیم و در فاصله پنج سال با مرگ و میر بیش از ۵۰ درصد همراه خواهد بود. تشخیص بیماری به علت عدم وجود شاخص‌های ساده و معتبر ممکن است مشکل بنماید. به طور کلی در هر بیماری که ترانس آمیناز بالائی دارد و فاقد علت مشخص و مارکرهای ویروسی است باید این بیماری مورد نظر قرار گیرد. اما در موارد نادری هم ممکن است بیمار مارکرهای ویروسی همزمان با هیپاتیت اتوایمیون داشته باشد و در این حالات تشخیص هیپاتیت اتوایمیون رد نمی‌شود. مهم‌ترین شاخص‌های وجود بیماری بالا بودن غلظت گاماگلوبولین بخصوص از نوع IgG و ظهور آنتی‌بادی‌های مختلف و از نظر هیستولوژی هیپاتیت التهابی است. تشخیص مارکرهای اتوایمیون باید با استفاده از متد ایمونوفلورسانس (آنتی‌بادی نوع ANA و SMA و LKM) و تست الیزای اختصاصی با وجود آنتی‌بادی SLA/LP به طریق ایمونوبلوت (Immonoblot) انجام گیرد. آنتی‌بادی SLA/LP ویژگی بسیار بالائی برای تشخیص هیپاتیت اتوایمیون دارد و از نظر اثبات آن از ارزش بسیار خوبی برخوردار است. اما با وجود این در هیپاتیت اتوایمیون ممکن است مارکرهای گفته شده گاهی کاملاً منفی باشند. به طوری که آخرین دلیل وجود این بیماری جواب مطلوب به درمان داروهای مهارکننده مصونیت باشند. درمان با پردنیزولون (Prednisolone) یک میلی‌گرم برای هر کیلو وزن بدن شروع می‌شود و دوز آن به مرور زمان هر هفته قدری کم می‌شود. برای نگهداشتن بیمار در رمیشن داروی آزاتیوپرین (Azathioprine) با دوز یک تا دو میلی‌گرم برای هر کیلو وزن بدن تنها انتخاب مناسب است که با این طریق درمان پیش‌آگهی بیماری برای مدت طولانی بسیار عالی است.

کل‌واژگان:

هیپاتیت اتوایمیون، تشخیص، ایمونوفلورسانس

درباره نویسنده:

پروفسور آنزگار لوهزه در سال ۱۹۶۰ در آلمان متولد شد. او تحصیل طب را در گوتینگن (آلمان) شروع کرد و دوره دوساله بالینی را در مدرسه طب لندن گذراند. وی در سال ۱۹۸۳ تحصیلات مقدماتی پزشکی خود را با موفقیت در شهر گوتینگن تمام کرد و سپس دوره علمی طب را در رشته کودکان در لندن و مدرسه هاروارد در Boston گذراند. در سال ۱۹۸۵ به عنوان آسیستان در بخش داخلی دانشگاه ماربورگ (آلمان) شروع به کار کرد و پس از دو سال از ۱۹۸۷ تا ۱۹۸۹ در دپارتمان بیولوژی سلولی در انستیتو وایس‌مان (Weizmann) در قسمت ایمونولوژی به پژوهش‌های علمی پرداخت. دکتر لوهزه پس از آن در دانشگاه شهر ماینس (Mainz) آلمان کار خود را ادامه داد. تز دکترای او راجع به هورمون VIP در مخاط روده بزرگ بیماران مبتلا به کرون و کولیت اولسروز بود. دکتر لوهزه در سال ۱۹۹۴ به عنوان دانشیار و در سال ۲۰۰۰ به عنوان استاد دانشگاه ماینس انتخاب شد. وی همیشه به عنوان شاگرد ممتاز از فرصت‌های علمی برای مسافرت به انگلستان، آمریکا و سایر مناطق جهان و کار در مراکز علمی مختلف بهره برده است. در سال ۱۹۸۹ جایزه European Academy of Allergology and clinical Immunology and در سال ۱۹۹۴ جایزه Boehringer و در ۱۹۹۷ جایزه Eweld جامعه محققان گوارش آلمان به دکتر لوهزه تعلق گرفت. او از ۱۹۹۹ عضویت گروه International Autoimmune Hepatitis و گروه تشخیص بیماری‌های اتوایمیون جامعه متخصصین آزمایشگاهی آلمان را داشته و از سال ۲۰۰۱ عضو هیئت تحریریه مجله هیپاتولوژی (J. of Hepatology) بوده است. مقاله‌های دکتر لوهزه، بخصوص در هیپاتیت اتوایمیون در مجلات معتبر بین‌المللی چاپ شده اند. از آقای پروفسور لوهزه به خاطر قبول دعوت ما جهت نوشتن این مقاله تشکر می‌کنیم.

سر دبیر

already suffering from autoimmune hepatitis prior to their acute viral infection, but that the diagnosis was only made in the context of the acute disease process.

Genetic susceptibility, as mentioned above, is of major importance in autoimmune hepatitis⁽¹¹⁾. Among Caucasians, about half the patients carry the haplotype B8-DR3, and those who are DR3 negative are mostly DR4 positive⁽¹²⁾. This HLA-linkage could be tracked down further to a single amino-acid substitution in the DR-locus that is responsible for most of the HLA-linked genetic risk. HLA-DR molecules function as antigen presenting molecules presenting small peptides to CD4+ T-cells. The close association with specific DR-types therefore suggest a CD4+ T-cell response as critical to the pathogenesis of

autoimmune hepatitis. This concept is also supported by the animal model of experimental autoimmune hepatitis (EAH), which is also primarily T-cell mediated⁽¹³⁾. In EAH, autoantibodies appear to be a secondary phenomenon⁽¹⁴⁾.

Autoantibodies, on the other hand, are such a characteristic hallmark of AIH that some link to its pathogenesis is likely. The vast majority of patients with AIH have typical autoantibodies, although the patterns are heterogeneous. In addition, there is a marked stimulation of IgG production in active AIH, further supporting an additional role for humoral immune factors in the pathogenesis. On the other hand, most of the autoantibodies detected in AIH are neither disease-specific

Review Article:**AUTOIMMUNE HEPATITIS**

Ansgar W. Lohse, MD

Department of Medicine, Johannes- Gutenberg-University, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany

Abstract

Autoimmune Hepatitis – Timely diagnosis and adequate treatment of autoimmune hepatitis are of paramount importance, because the natural course of this disease when unrecognized and / or untreated is detrimental with a mortality rate well over 50% within five years. Diagnosis is made complicated by the lack of simple validated uniform criteria. In general, the diagnosis of autoimmune hepatitis should be considered in any patient with raised transaminases, and in the absence of an obvious cause such as viral hepatitis. However, in rare cases viral and autoimmune liver disease may coexist in the same patient, and thus the diagnosis can not just be a diagnosis of exclusion. The main criteria of the diagnosis are the hypergammaglobulinaemia, in particular a selective increase in IgG levels, the presence of autoantibodies and the histological demonstration of inflammatory hepatitis. Autoantibody testing should be performed by immunofluorescence for ANA, SMA and LKM antibodies, and by specific ELISA or immunoblot for SLA/LP antibodies. The latter antibody, SLA/LP, is the only one with very high specificity for the diagnosis of autoimmune hepatitis and thus very high positive predictive value. However, autoantibody negative AIH can also be observed. The ultimate prove of the diagnosis is the generally very good response to immunosuppression, which should be initiated with a dose of 1 mg prednisolone per kg body weight and tapered in weekly intervals. For maintenance immunosuppression azathioprine is the drug of choice at a dose of 1 – 2 mg / kg body weight. Using this approach, the long term prognosis is excellent.

Keywords:

Autoimmune Hepatitis, Diagnosis, Immunofluorescence

Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis (AIH) is not simple, yet it is most rewarding: untreated, the prognosis of AIH is very poor, but with good immunosuppressive therapy, most patients can live a normal life and have a normal life expectancy⁽¹⁾. Therefore, there are few liver diseases, in which timely diagnosis and adequate treatment makes so much of a difference as in autoimmune hepatitis. The marked heterogeneity in its clinical picture, the lack of simple diagnostic criteria, and the complexity of the diagnosis can make it difficult to recognize and diagnose the disease early⁽²⁾. In some patients, only the response to a trial of immunosuppressive therapy will make the diagnosis, and in equivocal circumstances, this should be done.

Epidemiology

The incidence and prevalence of autoimmune hepatitis are not well known. Two smaller epidemiological studies from Western Europe suggest a prevalence of about 1 in 10.000 of the general population⁽³⁾. This is probably a minimum estimate, as in many patients the diagnosis is overlooked for a long time. Some patients present with cryptogenic cirrhosis, and it is estimated that about a quarter of patients with cirrhosis of unknown origin are

suffering from autoimmune hepatitis. The disease occurs worldwide, and in all races. As AIH is strongly linked to histocompatibility genes (HLA), and as the susceptibility alleles differ between races, it is likely that incidence also differs, but no reliable data are available⁽⁴⁾.

Many textbooks label autoimmune hepatitis as a disease of young women, however, AIH can occur in all age groups with infants as young as one or two years as well as people in their seventies or eighties⁽⁵⁾. The peak disease incidence in adults is between 40 and 50 years old, while in childhood disease occurs most commonly around puberty. The female to male ratio is about 3 : 1.

Pathogenesis

Like all autoimmune diseases, the exact pathogenesis is not known. However, the evidence of a genuine autoimmune pathogenesis has become very convincing⁽⁶⁾. Although a few cases of AIH following an acute viral hepatitis have been described^(7,8), it is quite clear that the hepatotropic viruses are not the primary pathogenetic trigger of autoimmune hepatitis^(9,10). In fact, evidence of past or present viral hepatitis in patients with autoimmune hepatitis is no more common than in the general population. It may well be that the reported patients were