

**Rakhshani N**

Gastrointestinal and Liver  
Disease Research Center, Iran  
University of Medical Sciences

**Mohamadnejad M**

Gastrointestinal and Liver  
Disease Research Center, Iran  
University of Medical Sciences

**Nasseri-Moghaddam S**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Alimohamadi SM**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Hagh-Azali S**

Qazvin University of  
Medical Sciences

**Tavangar SM**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Malekzadeh R**

Digestive Disease Research  
Center, Tehran University of  
Medical Sciences

**Corresponding Author:**

Mehdi Mohamadnejad MD,  
Gastrointestinal and Liver  
Disease Research Center,  
Firoozgar Hospital, Beh-Afarin  
St., Vali-Asr Circle, Tehran, Iran.  
Tel: +98 21 6952661  
Fax: +98 21 6462622  
E-mail: mehdim@ams.ac.ir

## Impact of Immunosuppressive Treatment on Liver Fibrosis in Autoimmune Hepatitis

### ABSTRACT

**Introduction and Aims:** Impact of treatment on progression of fibrosis in autoimmune hepatitis (AIH) is unknown. We assessed the changes in liver fibrosis before and after treatment among these patients.

**Materials and Methods:** Nineteen AIH patients who had paired liver biopsies were studied. Of these, seven had been treated with 6 months of Cyclosporine-A and the rest with 6 months of prednisolone for induction of remission. Thereafter all had been maintained on azathioprine. Biopsy specimens before and after treatment, were reviewed by one pathologist and scored by the Ishak method. Mean fibrosis stage before and after treatment were compared. Also, factors predicting significant fibrosis (stage  $\geq 3$ ) and cirrhosis (stage  $\geq 5$ ) at presentation were assessed.

**Results:** Mean interval between biopsies was 3.38 years. Mean fibrosis stage decreased from 4.53 to 2.16 following treatment ( $p < 0.001$ ). Mean decrement in inflammatory grade was 8 scores (range: 4–10) in patients in whom fibrosis improved, and 2 scores (range: 0–4) in patients in whom fibrosis did not decrease after treatment ( $p < 0.001$ ). ALT to platelet ratio was the best predictor of significant fibrosis and also cirrhosis.

**Conclusions:** Fibrosis commonly improves after immunosuppressive treatment in AIH. ALT to Platelet ratio can predict accurately the presence of significant fibrosis and cirrhosis in AIH. *Govaresh* 2004; 9: 5-10

**Keywords:** Autoimmune hepatitis, Liver fibrosis, Therapeutics, Immunosuppressive agents

## تأثیر درمان سرکوبگر ایمنی بر فیروز کبدی در هیاتیت خودایمن

دکتر ناصر رخشانی<sup>۱</sup>، دکتر مهدی محمدنژاد<sup>۱\*</sup>، دکتر سیاوش ناصری مقدم<sup>۲</sup>، سید میثم علیمحمدی<sup>۳</sup>، دکتر سپیده حق ازلی<sup>۴</sup>،  
دکتر سید محمد توانگر<sup>۲</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران  
<sup>۲</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۴</sup> استادیار، دانشگاه علوم پزشکی قزوین  
<sup>۵</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### خلاصه

#### مقدمه

اثر بخشی درمان بر روی میزان پیشرفت فیروز ناشی از هیاتیت خودایمن (AIH) نامشخص است. ما برای بررسی این موضوع، تغییرات فیروز کبدی را قبل و بعد از درمان این بیماران مورد ارزیابی قرار دادیم.

#### مواد و روشها

نوزده بیمار مبتلا به AIH که دارای حداقل دو بیوپسی کبد بوده‌اند وارد مطالعه شدند. جهت القای بهبودی (Induction of Remission)، هفت نفر به مدت ۶ ماه تحت درمان با سیکلوسپورین A و بقیه به مدت ۶ ماه تحت درمان با پردنیزولون قرار گرفتند و پس از آن همه بیماران به عنوان درمان نگهدارنده، آزاتیوپرین دریافت کردند. نمونه‌های بیوپسی قبل و بعد از درمان، توسط یک پاتولوژیست بررسی و به روش ایشاک (Ishak) امتیازدهی شد. میانگین مرحله (Stage) فیروز قبل و پس از درمان مورد مقایسه قرار گرفت. همچنین، عوامل پیش‌بینی کننده فیروز قابل توجه (مرحله ۳) و سیروز (مرحله ۵) در هنگام مراجعه بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند.

#### نتایج

میانگین فاصله بین بیوپسی‌ها ۳/۳۸ سال بوده است. میانگین مرحله فیروز از ۴/۵۳ در پیش از درمان به ۲/۱۶ به دنبال درمان کاهش پیدا کرد ( $p < 0/001$ ). در بیمارانی که میزان فیروز کبدی آنها بهبود یافته بود، درجه التهاب کبد به طور متوسط ۸ امتیاز (با محدوده ۴-۸) کاهش یافت و در بیمارانی که فیروز کبدی بهبود نیافته بود، درجه التهاب کبد ۲ امتیاز (با محدوده ۰-۴) کاهش یافت ( $p < 0/001$ ). نسبت ALT به پلاکت بهترین عامل پیش‌بینی کننده فیروز و همچنین سیروز بوده است.

#### نتیجه‌گیری

به دنبال درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی، میزان فیروز کبدی در اکثر بیماران کاهش می‌یابد. نسبت ALT به پلاکت می‌تواند با دقت بالایی وجود یا فقدان فیروز کبدی و سیروز را در بیماران مبتلا به AIH پیش‌بینی کند. گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۵-۱۰

### واژه‌های کلیدی: هیاتیت خودایمن، فیروز کبدی، درمان، داروهای سرکوبگر ایمنی

#### مقدمه

مزمّن کبدی است، زیرا به تدریج به سمت سیروز پیشرفت می‌کند. اکثر عوارض بیماریهای مزمّن کبدی مربوط به سیروز پیشرفته‌اند. تحقیقات نشان داده‌اند که درمان هیاتیت C مزمّن، به‌طور مطلوبی سیر پیشرفت فیروز را تحت تأثیر قرار می‌دهد<sup>(۱)</sup>. افزون بر این،

فیروز کبدی یکی از عوامل مهم در تعیین پیش‌آگهی بیماریهای

\* نویسنده مسئول: دکتر مهدی محمدنژاد- تهران، میدان ولیعصر (ع)، خیابان به‌آفرین، بیمارستان فیروزگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد  
تلفن: ۶۹۵۲۶۶۱، شماره: ۶۴۶۲۶۲۲  
E-mail: mehdim@ams.ac.ir

میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز قرار داشتند. تنظیم دوز از دارو با هدف حفظ سطح سیکلوسپورین در محدوده ۳۰۰-۱۰۰ ng/ml صورت می‌گرفت. سپس، رژیم درمانی به دوزهای کاهش یافته با پردنیزولون همراه با آزاتیوپرین تغییر می‌یافت و در نهایت با آزاتیوپرین ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه به تنهایی ادامه پیدا می‌کرد. ۱۲ بیمار دیگر به مدت ۳ ماه تحت درمان با پردنیزولون ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند و سپس آزاتیوپرین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به آن افزوده شد و پردنیزولون به تدریج قطع شد و آزاتیوپرین به تنهایی ادامه یافت.

اطلاعات زیر ثبت شدند: جنس، سن بیمار در هنگام نخستین بیوپسی، سن بیمار در هنگام شروع بیماری (زمان وقوع اولین علامت قابل انتساب به هیپاتیت خودایمن) و نمایه توده بدنی (BMI). سطوح ALT، AST و گاماگلوبولین سرم و شمارش پلاکت در هنگام نخستین و دومین بیوپسی نیز ثبت شدند.

همه بیوپسی‌های اول و دوم، توسط یک پاتولوژیست مجرب که از ترتیب نمونه‌ها و گروه درمانی بیماران اطلاعی نداشت مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌های بیوپسی به روشهای هماتوکسیلین و اتوزین، تریکروم ماسون و رتیکولین رنگ‌آمیزی و توسط نمایه تغییر یافته فعالیت هیپاتیت (HAI)<sup>(۷)</sup> امتیازدهی شدند.

نکروز و التهاب از درجه صفر تا ۱۸ درجه‌بندی شد و فیبروز از مرحله ۰ تا ۴ مرحله‌بندی گردید (۰: بدون فیبروز؛ ۱-۲: اتساع فیبروتیک فضای باب؛ ۳-۴: فیبروز پل زنده؛ ۵-۶: سیروز).

پیش از درمان، سرعت پیشرفت فیبروز (FPR)<sup>۳</sup> با تقسیم کردن مرحله فیبروز بر اساس سیستم HAI (هر مرحله برابر با یک واحد) در بیوپسی پیش از درمان، بر طول مدت تخمینی بیماری برحسب سال، محاسبه شد. سرعت پیشرفت فیبروز پس از درمان با تقسیم کردن تفاوت مرحله فیبروز پیش و پس از درمان بر فاصله بین دو بیوپسی برحسب سال محاسبه شد.

عوامل بالینی و آزمایشگاهی متعددی (سن، BMI، سطح گاماگلوبین سرم، ALT، AST، تعداد پلاکت، نسبت AST به پلاکت، نسبت ALT به پلاکت) برای بررسی قدرت پیش‌بینی‌کنندگی فیبروز کبدی در هنگام مراجعه مورد ارزیابی قرار گرفتند. نسبت AST به پلاکت به شرح زیر مورد محاسبه قرار گرفت:

$100 \times [10^9/L \times (\times 10^9/L) \text{تعداد پلاکت} / (\text{بالاترین AST در محدوده طبیعی} / \text{AST بیمار})]$   
این فرمول سابقاً برای پیش‌بینی فیبروز در هیپاتیت C مورد استفاده قرار گرفته بود.<sup>(۸)</sup>

پسرفت فیبروز کبد پس از رفع عامل زمینه‌ای، در فیبروز صفراوی ثانویه نیز گزارش شده است.<sup>(۹)</sup> پسرفت فیبروز کبدی در هیپاتیت خودایمن (AIH)<sup>۱</sup> نیز اخیراً در یک مطالعه<sup>(۳)</sup> و چند گزارش موردی دیده شده است.<sup>(۵،۴)</sup>

تأثیر درمان بر روی سرعت پیشرفت فیبروز در AIH ناشناخته می‌باشد. افزون بر این، عواملی که با میزان فیبروز کبدی پیش از درمان همراهی دارند و عواملی که با میزان پسرفت فیبروز به دنبال درمان مربوط هستند، پیش از این، مورد توجه قرار نگرفته‌اند.

هدف این مطالعه، تعیین سرعت پیشرفت فیبروز کبدی قبل و پس از درمان AIH، و همچنین تعیین عواملی است که با میزان فیبروز کبدی پیش از درمان و میزان کاهش فیبروز به دنبال درمان ارتباط دارند.

## مواد و روشها

در این مطالعه مقطعی، اطلاعات بیماران مبتلا به هیپاتیت خودایمن که بین سالهای ۱۳۷۴ و ۱۳۸۱ در مرکز ما مورد معالجه قرار گرفته بودند بازخوانی شدند. تشخیص هیپاتیت خودایمن برای بیماران مطرح شد که دارای شرایط زیر بودند: افزایش مزمن سطح ترانس-آمینازهای سرم، هیپرگاماگلوبولینمی، و اتو آنتی‌بادی‌های سرم مثبت [آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA)، آنتی‌بادی ضد عضله صاف (ASMA)، آنتی‌بادی ضد میکروزومی کبد-کلیه نوع ۱ (Anti-LKM1)]، نمای هیستوپاتولوژیک بیوپسی کبد مطابق با هیپاتیت خودایمن و همچنین فقدان شواهدی مبنی بر هیپاتیت ویروسی B و C، هیپاتیت‌های متابولیک (بیماری ویلسون، کمبود آلفا-۱-آنتی‌تریپسین، هموکروماتوز) و بیماری کبدی ناشی از دارو (شامل الکل).

بیماران دارای تشخیص هیپاتیت خودایمن در صورتی وارد مطالعه می‌شدند که قبل و پس از درمان بیوپسی شده بودند. بیوپسی‌های کبدی در صورتی کافی قلمداد می‌شدند که حداقل شامل چهار فضای باب در هر میدان بزرگ میکروسکوپی بودند. این مطالعه با اصول اخلاقی بیانیه هلسینکی سال ۱۹۷۵ مطابقت داشته و رضایت‌نامه آگاهانه از همه بیماران پیش از شرکت در مطالعه اخذ شده است.

نوزده بیمار وارد مطالعه شدند. هفت بیمار تحت کارآزمایی درمانی سرگشاده<sup>۲</sup> با سیکلوسپورین قرار گرفتند<sup>(۶)</sup>. پنج نفر از این هفت بیمار در آغاز تحت درمان با کورتیکواستروئید قرار گرفتند که به علت عدم تحمل استروئیدها، داروی آنها به سیکلوسپورین تغییر یافت و دو نفر دیگر از ابتدا تحت درمان با سیکلوسپورین قرار داشتند. این هفت بیمار به مدت ۶ ماه تحت درمان با سیکلوسپورین A (نئورال) با دوز ۳

### 3. Fibrosis Progression Rate

### 2. open label trial

جدول ۱: ویژگیهای بیماران تحت مطالعه در هنگام ورود

نتایج	متغیر
۲۴/۱۶±۱۴/۷۸	سن (میانگین±SD)
۵ / ۱۴	جنس (زن / مرد)
۲۵/۴۵±۵/۳۶	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (میانگین±انحراف معیار)
۴/۵۳±۱/۳۵	مرحله (Stage) فیبروز پیش از درمان (میانگین±انحراف معیار)
۱۰/۲۱±۲/۵۷	درجه التهاب پیش از درمان (میانگین±انحراف معیار)
۷۲۴/۰۶±۵۱۹/۷۶	ALT (میانگین±انحراف معیار)

در گروه سیکلوسپورین تمایل برای سرعت بیشتر پسریت فیبروز کبدی پس از درمان نسبت به گروه پردنیزولون وجود داشت [FPR معادل ۱/۱۶ واحد در سال در برابر ۰/۴۶ واحد در سال، (p=۰/۰۶)].

در ۱۳ بیمار (۷۰٪) فیبروز از ۲ تا ۶ امتیاز کاهش یافت و در ۵ بیمار (۲۵٪) بدون تغییر باقی ماند و تنها در یک بیمار (۵٪) بدتر شد. در هفت بیمار تحت درمان با سیکلوسپورین A، فیبروز کاهش پیدا کرد. از ۱۳ بیماری که فیبروز کبدی در آنها کاهش یافته بود، در ۳ نفر ۲ مرحله و در ۱۰ نفر دیگر ۳ مرحله یا بیشتر کاهش در مرحله فیبروز مشاهده شد. در ۴ نفر از ۷ بیماری که در هنگام مراجعه سیروز اثبات شده با هیستولوژی داشته‌اند، فیبروز در بیوپسی دوم به مرحله ۰ یا ۱ کاهش یافت.

میانگین فاصله زمانی بین دو بیوپسی در گروهی که فیبروز کبدی در آنها کاهش یافت ۴/۲ سال بود، درحالی‌که این فاصله زمانی در گروهی که فیبروز کبدی در آنها کاهش پیدا نکرد ۱/۶ سال بود (p=۰/۰۰۳).

هفت نفر از بیماران، دارای بیوپسی دیگری بین دو بیوپسی قبلی بوده‌اند که در تمام آنان مرحله فیبروز در حد واسط بین نخستین و آخرین بیوپسی قرار داشت (مرحله بیوپسی حد واسط از نخستین بیوپسی بیشتر و از دومین بیوپسی کمتر بوده است).

**عوامل مرتبط با فیبروز پیشرفته کبدی و سیروز در هنگام مراجعه**  
مرحله فیبروز در هنگام مراجعه، به‌طور معناداری با ALT، AST، تعداد پلاکت، نسبت AST به پلاکت و نسبت ALT به پلاکت مرتبط

نسبت ALT به پلاکت نیز به روش مشابهی محاسبه شد. در نهایت، ما ارزیابی کردیم که کدام متغیر با فقدان فیبروز (مرحله ۰ یا ۱) پس از درمان در ارتباط است. متغیرهای زیر مورد ارزیابی قرار گرفتند: سطح پایه گاماگلوبولین کمتر از ۴ gr/dL، درجه التهاب بیشتر از ۹ در بیوپسی نخست، BMI بیش از ۲۷ (که میانگین BMI بیماران بود)، جنس، سن بیمار در هنگام بیوپسی نخست (پایینتر از ۴۰ سال)، طول مدت درمان و نوع داروی مورد استفاده برای ایجاد فروکش بیماری.

### تحلیل آماری

اطلاعات به صورت میانگین و محدوده آمارها گزارش شده‌اند. همبستگی بین متغیرهای کمی و مرحله فیبروز در هنگام مراجعه، با استفاده از ضریب همبستگی اسپیرمن محاسبه شد. برای مقایسه متغیرهای قبل و بعد از درمان، از آزمون t جفتی استفاده شد. آنالیز تک متغیره (آزمون کای-دو و مان-ویتنی) به منظور بررسی همراهی بین متغیرهای مختلف و فقدان فیبروز به دنبال درمان، به کار گرفته شد. آنالیز رگرسیون لجستیک برای بررسی همراهی مستقل از هم هر یک از متغیرها با فقدان فیبروز مورد استفاده قرار گرفت. مقادیر p-Value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار فرض شد. آنالیز آماری با استفاده از بسته نرم‌افزاری SPSS 10.1 صورت گرفت (SPSS, Inc., Chicago, IL).

### نتایج

در مجموع نوزده بیمار مبتلا به هیپاتیت خودایمن (۵ مرد و ۱۴ زن) شرکت داده شدند. خصوصیات بیماران در بدو مراجعه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین طول مدت درمان و میانگین فاصله بین دو بیوپسی در بین تمام بیماران، ۳/۳۸±۲/۸ سال بوده است. میانگین طول مدت درمان در گروه سیکلوسپورین ۴/۶۷±۲/۱۳ سال و در گروه دیگر ۲/۶۳±۲/۰۸ سال بوده است. میزان متوسط شاخص توده بدنی (BMI) ۲۵/۴۵±۵/۳۶ بود.

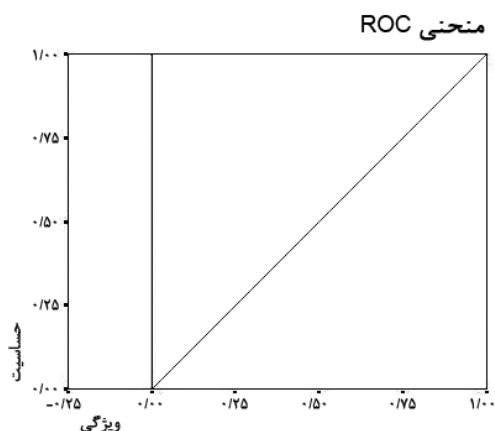
میانگین سطح AST از ۶۸۹/۱۸ U/L به ۴۹/۲۹ U/L (p<۰/۰۰۱) کاهش یافت و میانگین ALT سرم از ۷۲۴/۰۶ U/L به ۴۳۹/۷۶ U/L (p<۰/۰۰۱) و میانگین گاماگلوبولین سرم از ۴/۳۴ gr/dL به ۱/۴۶ gr/dL (p<۰/۰۰۱) کاهش پیدا کرد.

میانگین درجه التهاب از ۱۰/۲۱ به ۴/۱۱ (p<۰/۰۰۱)، میانگین مرحله فیبروز از ۴/۵۳ به ۲/۱۶ (p<۰/۰۰۱) و میانگین سرعت پیشرفت فیبروز کبدی از ۵/۸۷ واحد در سال به ۰/۷۲ واحد در سال (p<۰/۰۰۱) کاهش پیدا کردند.

است (شکل ۱) و مقادیری از آنها که به بهترین نحو قادر به پیش‌بینی فیبروز شدید (مرحله ۳) و سیروز (مرحله ۵) بوده است، تعیین شد (جداول ۳ و ۴). بهترین عامل پیش‌بینی کننده فیبروز شدید، نسبت ALT به پلاکت بیشتر یا مساوی ۲/۶۱ (با سطح زیر منحنی ۱،

بود؛ اما با سن، نسبت AST به ALT، گاماگلوبولین سرم و BMI در ارتباط نبود (جدول ۲).

تعداد پلاکت، نسبت AST به پلاکت و نسبت ALT به پلاکت جهت بررسی مرحله فیبروز کبدی در نمودار ROC (Receiver Operative Curve) به نمایش گذاشته شده



شکل ۱: منحنی ROC مربوط به نسبت ALT به پلاکت در پیش‌بینی سیروز در بیماران مورد مطالعه سطح زیر منحنی ۱/۰ نشان دهنده آزمون ایده‌آل است.

جدول ۲: همبستگی بین عوامل مختلف با فیبروز در هنگام مراجعه

متغیر	ضریب همبستگی	p Value
AST	۰/۶۲	۰/۰۰۹
ALT	۰/۶۵	۰/۰۰۴
شمارش پلاکت	-۰/۶۳	۰/۰۰۵
نسبت AST به پلاکت	۰/۶۴	۰/۰۱۷
نسبت ALT به پلاکت	۰/۶۲	۰/۰۲۴
گاماگلوبولین سرم	-۰/۰۶	۰/۸۳
نسبت AST به ALT	۰/۰۹	۰/۷۴
سن	۰/۲۷	۰/۲۶

جدول ۳: عوامل پیش‌بینی کننده فیبروز شدید (مرحله ۳) در هنگام مراجعه

متغیر	سطح زیر منحنی ROC	حساسیت (%)	ویژگی (%)	ارزش اخباری مثبت (%)	ارزش اخباری منفی (%)
AST > ۲۵۷ U/L	۰/۹۷	۹۳/۳۰	۱۰۰	۱۰۰	۶۶/۶۰
ALT > ۲۶۴ U/L	۰/۹۳	۹۳/۳۰	۱۰۰	۱۰۰	۶۶/۶۰
شمارش پلاکت $\geq 313500$ در هر میکرولیتر	۰/۷۵	۱۰۰	۵۰	۹۴/۱۰	۱۰۰
نسبت AST به پلاکت $\leq 2/5$	۰/۹۳	۹۳/۳۰	۱۰۰	۱۰۰	۶۶/۶۰
نسبت ALT به پلاکت $\leq 2/61$	۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۴: عوامل پیش‌بینی کننده سیروز (مرحله ۵) در هنگام مراجعه

متغیر	سطح زیر منحنی ROC	حساسیت (%)	ویژگی (%)	ارزش اخباری مثبت (%)	ارزش اخباری منفی (%)
AST $\geq 515$ U/L	۰/۸۲	۹۰/۹۰	۸۳/۳۰	۹۰/۹	۸۳/۳
ALT $\geq 503$ U/L	۰/۸۳	۹۰/۹	۸۳/۳	۹۰/۹	۸۳/۳
شمارش پلاکت $\geq 206000$ در هر میکرولیتر	۰/۹۵	۹۰/۹۰	۸۵/۷۰	۹۰/۹	۸۵/۷
نسبت AST به پلاکت $\leq 5/76$	۰/۸۹	۱۰۰	۸۳/۳۰	۹۱/۶۰	۱۰۰
نسبت ALT به پلاکت $\leq 6/55$	۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

بالینی و بیوشیمیایی یک عامل اطمینان بخش از عدم دخالت این عامل در این مطالعه است. افزون بر این، تمامی نمونه‌های بیوپسی کبد حداقل ۴ فضای باب را شامل می‌شدند و بسیاری از آنها ۶ فضای باب یا بیشتر را در برمی‌گرفتند. این امر نیز احتمال خطای نمونه-گیری را کاهش می‌دهد.

ما سرعت پیشرفت فیبروز کبدی را قبل و پس از درمان محاسبه کرده‌ایم. بیماران ما دارای سرعت بسیار بالای پیشرفت فیبروز کبدی پیش از درمان بوده‌اند. با توجه به داده‌های ما، این بیماران در صورت عدم درمان، ظرف کمتر از ۱/۵ سال از زمان مراجعه، دچار سیروز می‌شدند. البته این یافته باید با احتیاط مورد تفسیر قرار گیرد، زیرا تعیین زمان دقیق آغاز بیماری همواره مشکل است. ما زمان شروع اولین علائم را به‌عنوان زمان شروع بیماری در نظر گرفتیم، ولی زمان ظاهر شدن علائم الزاماً به معنای زمان شروع بیماری نیست و روند التهاب و فیبروز کبدی ممکن است مدتها پیش از ظهور اولین علامت شروع شده باشد<sup>(۹)</sup>. به هر حال، داده‌های موجود نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن که دارای سطوح بالای ترانس‌آمینازها و گاماگلوبولین هستند، باید پس از تشخیص، هر چه زودتر تحت درمان قرار گیرند، زیرا حتی چند ماه تأخیر در تشخیص یا درمان می‌تواند باعث پیشرفت سریع به سمت فیبروز و سیروز گردد. در مطالعه ما سرعت کاهش فیبروز پس از درمان نیز نسبتاً بالا بوده است (۰/۷۰ واحد در سال)، به‌ویژه در گروه سیکلوسپورین (۱/۱۶ واحد در سال). این بدان معناست که در گروه اخیر، به دنبال درمان مرحله فیبروز به میزان تقریباً یک مرحله در سال کاهش یافته است. داده‌های ما نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به AIH که دارای فیبروز پیشرفته هستند، بهتر است انجام بیوپسی پس از درمان به‌منظور پیدا کردن بهبود بالینی و بیوشیمیایی پس از چندین سال درمان انجام شود.

ما دریافتیم که استفاده از سیکلوسپورین و طول مدت درمان با فقدان فیبروز پس از درمان، همراهی دارند. در آنالیز رگرسیون لجستیک، تنها استفاده از سیکلوسپورین A بود که با فقدان فیبروز به دنبال درمان ارتباط داشته است، که البته محدوده اطمینان آن (به علت حجم نمونه نسبتاً کوچک مطالعه ما) وسیع بوده است. در هنگام تفسیر این داده‌ها، باید چند نکته را مدنظر داشت:

این نتایج می‌تواند ناشی از طولانیتر بودن مدت درمان در گروه سیکلوسپورین نسبت به گروه پردنیزولون (به ترتیب ۴/۷ سال در برابر ۲/۶۳ سال) یا به دلیل مکانیسم متفاوت سرکوب ایمنی توسط سیکلوسپورین A و اثرات ضد فیبروز این دارو باشد<sup>(۱۰،۱۱)</sup>. به این

حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی ۱۰۰٪/ بوده است. نسبت ALT به پلاکت بیشتر یا مساوی ۶/۵۵ با حساسیت و ویژگی ۱۰۰٪ و ارزش اخباری مثبت و منفی ۱۰۰٪/ قادر به پیش‌بینی سیروز بوده است (جداول ۳ و ۴ و شکل ۱).

### ارتباط بین التهاب و فیبروز (درجه و مرحله HAI)

تمام سیزده بیماری که فیبروز کبدی در آنها کاهش یافته بود، حداقل ۲ درجه کاهش در التهاب کبدی داشته‌اند، در حالی که از ۶ بیمار دیگر که فیبروز در آنها کاهش نیافته بود، ۳ نفر دارای دست‌کم ۲ درجه بهبود در التهاب کبدی بوده‌اند (به ترتیب، ۱۰۰٪/ در مقابل ۵۰٪/،  $p=۰/۰۲$ ). میانگین کاهش درجه التهاب در بیماران که فیبروز آنها کاهش یافته بود، ۸ درجه (با محدوده ۱۰-۴) و در بیمارانی که فاقد کاهش التهاب بوده‌اند، ۲ درجه (با محدوده ۴-۰) بوده است ( $p<۰/۰۰۱$ ).

### عوامل مرتبط با فقدان فیبروز پس از درمان

در آنالیز تک متغیره، بیشتر بودن طول مدت درمان (بیشتر یا مساوی ۳ سال) و استفاده از سیکلوسپورین A با فقدان فیبروز پس از درمان همراهی داشته است (به ترتیب  $p=۰/۰۳$  و  $p=۰/۰۲$ ). در آنالیز رگرسیون لجستیک تنها سیکلوسپورین A با فقدان فیبروز پس از درمان مرتبط بوده است ( $p=۰/۰۴۵$ ،  $95\%CI=۱/۰۵-۱۳/۷$ ).

### بحث

داده‌های ما به روشنی نشان می‌دهد که فیبروز کبدی به دنبال درمان هپاتیت خودایمن کاهش می‌یابد. در یک گزارش اخیر، Czaja و همکاران نشان داده‌اند که تک‌درمانی با پردنیزولون باعث کاهش فیبروز کبدی در این بیماری می‌شود<sup>(۳)</sup>. در مطالعه ما، در آن دسته از بیماران مبتلا به AIH نیز که تحت درمان اولیه با پردنیزولون یا سیکلوسپورین A قرار گرفتند و درمان نگهدارنده آنان با آزاتیوپرین انجام گرفت، فیبروز کبدی کاهش پیدا کرد.

کاهش مرحله فیبروز کبدی، به طور واضح با کاهش درجه التهاب کبد همراه بوده است. این یافته، نشان می‌دهد که التهاب کبدی یک عامل محرک مهم در ایجاد فیبروز کبدی است و از بین بردن این محرک آسیب‌رسان توسط درمان سرکوبگر ایمنی، می‌تواند باعث کاهش فیبروز کبدی شود. اگرچه خطای ناشی از نمونه‌گیری در مطالعاتی که بر مبنای بیوپسی کبد صورت می‌گیرند همواره یک عامل نگران‌کننده محسوب می‌شود، بهبود همزمان در متغیرهای

مطالعه دیگری که از سیستم امتیازدهی HAI استفاده می‌کند، استفاده از یک امتیاز رتبه‌ای برای توصیف یک متغیر پیوسته (یعنی فیروز) است. هنگام استفاده از این سیستم، باید در نظر داشت که پیشرفت از یک مرحله به مرحله بعد لزوماً به معنای یک رتبه پیشرفت در تجمع ماتریکس نیست<sup>(۱۲)</sup>. یک محدودیت دیگر در هر مطالعه‌ای که بر روی برگشت‌پذیری فیروز انجام می‌شود، این است که در صورت استفاده از سیستم مرحله‌بندی ایشاک، هنگامی که یک بیوپسی مرحله ۶ را نشان دهد، هیستولوژی بیمار تنها می‌تواند ثابت بماند یا کاهش یابد و نمی‌تواند بدتر گردد. بنابراین، تنها ثابت ماندن یا پسرفت را می‌توان در بیماران سیروتیک انتظار داشت. به‌عنوان نتیجه: فیروز کبدی در AIH به‌طور واضحی به دنبال درمان کاهش می‌یابد و یک دوره ۶ ماهه درمان با سیکلوسپورین A به‌منظور ایجاد القای بهبودی، می‌تواند اثرات ضدفیروز سودمندی داشته باشد. به نظر می‌رسد نسبت ALT به پلاکت یک نشانگر غیرتهاجمی فیروز کبد در AIH باشد. تمام این یافته‌ها نیازمند آزمون بیشتر در مطالعات بعدی می‌باشند.

ترتیب اگرچه نتایج این مطالعه در مورد فواید بلندمدت احتمالی ناشی از القای بهبودی (Induction of Remission) توسط سیکلوسپورین A امیدوارکننده است، باید منتظر تأیید این نتایج در مطالعات بزرگتر بود. در حال حاضر، یک کارآزمایی متقابل بین سیکلوسپورین A و پردنیزولون در ایجاد فروکش در بیماران AIH در مرکز ما در حال اجراست.

ما همچنین دریافتیم که نسبت ALT به پلاکت یک نشانگر غیرتهاجمی سودمند برای فیروز کبدی در AIH است. از آنجا که فیروز کبدی به‌طور معناداری با افزایش سطوح ALT و کاهش تعداد پلاکت ارتباط دارد، نسبت ALT به پلاکت می‌تواند تفاوت بین ALT و پلاکت بیماران دارای مراحل مختلف فیروز کبدی را تفسیر کند<sup>(۸)</sup>. این یافته نیز نیازمند تأیید بیشتر در یک مطالعه آینده‌گر بر روی بیماران مبتلا به AIH است. چنانچه شاخص فوق در پیش‌بینی فیروز در بیوپسی پس از درمان نیز مفید واقع شود، ممکن است در پیگیری این بیماران و تعیین زمان بیوپسی پس از درمان سودمند باشد. یک محدودیت دیگر در مطالعه ما (و هر

## مراجع

- Poynard T, McHutchison J, Davis GL *et al.* Impact of interferon alfa-2b and ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; **32**: 1131-7.
- Hammel P, Couvelard A, O'Toole D *et al.* Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001; **344**: 418-23.
- Czaja AJ, Carpenter HA. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2004; **40**: 646-52.
- Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 981-5.
- Cotler SJ, Jakate S, Jensen DM. Resolution of cirrhosis in autoimmune hepatitis with corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; **32**: 428-30.
- Malekzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Kaviani MJ *et al.* Cyclosporin A is a promising alternative to corticosteroids in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2001; **46**: 1321-7.
- Ishak K, Baptista A, Bianchi L *et al.* Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; **22**: 696-9.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 518-26.
- Czaja AJ. Autoimmune hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. 7<sup>th</sup> ed. Saunders; 2002. p. 1462-73.
- Marzano A, Trapani A, Leone N *et al.* Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis using cyclosporine A. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**: 427-8.
- Filaci G, Cutolo M, Basso M *et al.* Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Rheumatology (Oxford)* 2001; **40**: 1431-2.
- Rosenberg WM. Rating fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003; **38**: 357-60.