

تعیین فعالیت آنریم تیوپورین متیل ترانسفراز و رابطه آن با پاسخ به درمان در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس تحت درمان با آزاتیوپرین

دکتر ذهرا حاجی^۱، پروفسور شیدا شمس^۲، دکتر مهین ولیخانی^۳، دکتر نرگس قندی^۴، دکتر مژگان کاربخش داوری^۵، دکتر مهدی هدایتی^۶، دکتر علیرضا فیروز^۷

۱-دانشیار، گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۲- استاد، گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳- دستیار، گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۴- استادیار، گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۵- استادیار، مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۶- دانشیار، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

ذمینه و هدف: آزاتیوپرین متداول‌ترین آدجوان مورد استفاده در درمان پمفیگوس ولگاریس است. آنریم تیوپورین متیل ترانسفراز (TPMT) یکی از آنریم‌های اصلی متابولیزه کننده این دارو است که سطح فعالیت آن در هر فرد و سیله پایی مورفیسم ژنی شناخته و تعیین می‌شود و می‌تواند از نظر توری بر اثری خشی و عوارض آزاتیوپرین تأثیرگذار باشد. هدف این مطالعه تعیین فعالیت آنریم TPMT و عوامل همراه آن در مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس تحت درمان با آزاتیوپرین بود.

روش اجرا: در این مطالعه مقطعی، سطح فعالیت آنریم TPMT در ۵۲ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس مراجعه کننده به بیمارستان رازی اندازه گیری شد که برای درمان، حداقل مدت ۱۲ ماه آزاتیوپرین دریافت کرده بودند. در یک پرسشنامه نشانه‌های دموگرافیک و نیز نشانه‌های مربوط به وضعیت پاسخ دهنده به آزاتیوپرین و عوارض مرتبط با این دارو با توجه به پرونده بیماران ثبت شد. سطح فعالیت آنریم در ۲۹ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس که آزاتیوپرین دریافت نکرده بودند نیز اندازه گیری شد.

یافته‌ها: میانگین سطح فعالیت آنریم TPMT در بیمارانی که به درمان با آزاتیوپرین پاسخ مطلوب یا نامطلوب داشتند تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0.87$). طی یک سال بین دوز مجموع پردنیزولون و سطح فعالیت آنریم TPMT همبستگی مشاهده نشد ($I=0.89$ ، $P=0.583$). بین سطح فعالیت آنریم در بیمارانی که آزاتیوپرین دریافت کرده یا نکرده بودند تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0.36$).

نتیجه گیری: هر چند اندازه گیری آنریم TPMT در پیش‌بینی مهار مغز استخوان در بیمارانی که سطح فعالیت پایین یا غیرقابل اندازه گیری دارند ارزشمند است، ولی در مورد پیش‌بینی اثربخشی درمان و تعیین دوز آزاتیوپرین بر اساس سطح فعالیت آنریم نمی‌توان ادعایی داشت. شاید مطالعه‌های آینده‌نگر با گروه بیماران همگون‌تر بتواند این یافته توری را از نظر بالینی نیز به اثبات برساند.

واژگان کلیدی: آزاتیوپرین، پمفیگوس، تیوپورین متیل ترانسفراز، اثربخشی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۹۵؛ دوره ۹ (۳): ۲۰۴-۲۱۰

وصول مقاله: ۱۵/۳/۲۴ پذیرش ۱۵/۳/۲۶

مقدمه

که سبب ایجاد تاول در پوست و مخاط می‌شود(۱). در

پمفیگوس یک بیماری اتوایمون نادر ولی جدی است

ایران پمفیگوس شیوع نسبتاً بالایی دارد. این میزان ۳۰

مؤلف مسؤول: دکتر علیرضا فیروز- تهران، خیابان طالقانی شماره ۷۹ تلفن: ۸۸۹۷۸۱۹۰

پست الکترونیک: firozali@sina.tums.ac.ir

دوز مناسب آزاتیوبویرین در هر بیمار مبتلا به پمفیگوس، قبل از شروع درمان با این دارو بوده است. این یافته می‌تواند در تعیین طرح درمان این بیماران کمک بسیاری نماید.

روش اجرا

این مطالعه توصیفی در بیمارستان رازی تهران و روی ۵۲ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس تحت درمان با آزاتیوبویرین صورت گرفت. این بیماران حداقل به مدت ۱۲ ماه آزاتیوبویرین به همراه کورتیکواستروئید مصرف کرده بودند. اطلاعات مربوط به درمان آن‌ها در پرونده‌های بیمارستان رازی در دسترس و قابل ارزیابی بود. بیماران تقریباً طبق پروتکل ثابتی درمان شده بودند و به درمان مقاوم نبودند. بیمارانی که به صورت بارزی مراجعه‌های خیلی نامنظم یا مصرف سرخود دارو داشتند یا اطلاعات مربوط به مصرف آزاتیوبویرین در آن‌ها بسیار ناقص بود وارد مطالعه نشدند.

در بیمارانی که حین مصرف آزاتیوبویرین دچار عود پمفیگوس شده بودند پاسخ دهی نامطلوب در نظر گرفته شد. به مواردی عود اطلاق شد که ایجاد ضایعه‌های جدید پمفیگوس سبب افزایش دوز کورتیکواستروئید یا در دوزهای بالاتر موجب عدم امکان کاهش دوز آن می‌شد. هم چنین در بیمارانی که از ابتدای شروع آزاتیوبویرین، دوز کامل کورتیکواستروئید ($1\text{--}2 \text{ mg/kg/d}$) تجویز شده بود، زمان رسیدن دوز پردنیزولون به 30 میلی گرم و نیز دوز مجموع کورتیکواستروئید طی یک سال به عنوان شاخص‌های فرعی اثربخشی آزاتیوبویرین مورد ارزیابی قرار گرفت.

عوارض مرتبط با آزاتیوبویرین نیز که به کاهش دوز، یا قطع دارو منجر شده بودند، در پرسش‌نامه ثبت شد. در بیمارانی که چندین دوره آزاتیوبویرین دریافت کرده بودند، نشانه‌های مربوط به مصرف بار اول مد نظر قرار گرفت و در

درصد هزار نفر و میزان بروز ۱ درصد هزار نفر در سال تخمین زده شده است^(۲). درمان اصلی پمفیگوس، کورتیکواستروئید سیستمیک است، ولی معمولاً درمان‌های دیگری نیز همراه آن به عنوان آدرجوان مورد استفاده قرار می‌گیرد^(۱). آزاتیوبویرین به عنوان اولین آدرجوان ایمونوپاپسیو انتخابی در درمان پمفیگوس مورد استفاده قرار می‌گیرد^(۳).

آزاتیوبویرین فعالیت ایمونوپاپسیو خود را از طریق متابولیت فعال خود یعنی ۶-مرکاپتوپورین انجام می‌دهد. این متابولیت در داخل سلول، عمدها به وسیله‌ی آنزیم تیوبویرین متیل ترانسفراز (TPMT) متابولیزه می‌شود^(۴). فعالیت آنزیم TPMT بر اساس یک پلی مورفیسم آللیک شایع، تغییر می‌یابد. ژنتیک هتروزیگوت TPMT با 11% افراد جامعه، فعالیت آنزیم همراه است^(۵). فعالیت غیرقابل متوسط (ناقل ژن کمبود آنزیم) و 30% فعالیت غیرقابل اندازه‌گیری این آنزیم را نشان می‌دهند^(۶).

مطالعه‌ها نشان می‌دهند در بیمارانی که کمبود آنزیم TPMT دارند، خطر ایجاد مسمومیت ناشی از آزاتیوبویرین افزایش می‌یابد زیرا متابولیت‌های سمی دارو در بدن تجمع می‌یابند. از طرف دیگر بیمارانی که فعالیت این آنزیم بیش از حد طبیعی است، امکان دارد نتواند از این دارو به میزان مطلوب سود ببرند، زیرا آزاتیوبویرین به سرعت متابولیزه می‌شود^(۷). در نتیجه، اندازه‌گیری وضعیت TPMT از شروع مصرف آزاتیوبویرین موجب تنظیم دوز. براساس آن-می‌شود و از سمیت آن جلوگیری می‌کند. هم چنین می‌تواند به تعیین افرادی که ممکن است از دوزهای بالاتر دارو سود ببرند کمک کند^(۸).

این مطالعه با هدف تعیین سطح فعالیت آنزیم TPMT در بیماران پمفیگوس ولگاریس که به مدت یک سال با دوز معمول آزاتیوبویرین $2\text{--}3 \text{ mg/kg/d}$ تحت درمان بودند صورت گرفت. هدف کاربردی از این مطالعه، تعیین میزان

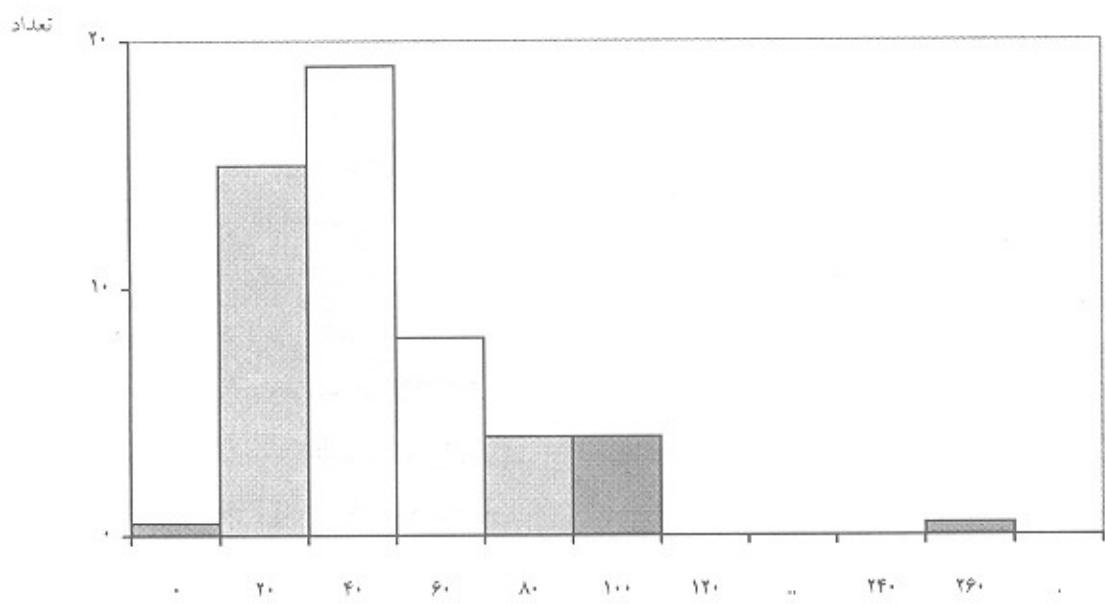
موارد ۵۰/۰ $P <$ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۲ بیمار (۱۴ مرد و ۳۸ زن) با متوسط سن شروع بیماری ۳۷/۶۵ سال، با انحراف معیار ۱۴/۲۰ سال و میانه ۳۸/۵۰ سال (دامنه ۱۳ تا ۷۶ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط مدت ابتلا به بیماری در زمان اندازه گیری فعالیت آنزیم TPMT، ۳/۲ سال با انحراف معیار ۳/۵ سال و میانه ۲/۰ سال بود. ۶ بیمار (۱۱/۵٪) پمفیگوس فقط مخاطی، ۴۳ بیمار (۸۲/۷٪) پمفیگوس پوستی مخاطی و ۳ بیمار (۵/۸٪)، پمفیگوس فقط پوستی داشتند. زمان شروع مصرف آزاتیوپرین بین سال‌های ۱۳۶۹ تا ۱۳۸۳ بود. در این بیماران هیچ عارضه‌ی مرتبط با آزاتیوپرین که سبب کاهش دوز آن شده باشد مشاهده نشد.

بیمارانی که نشانه‌های اولین مصرف آن‌ها کامل نبود، اولین دوره مصرف با نشانه‌های کافی به ثبت رسید. با توجه به این که داروی مزبور معمولاً یک سال مورد استفاده قرار می‌گیرد، عود و عوارض، حداقل تا یک سال از مصرف آزاتیوپرین لحاظ شد.

در بیماران یادشده و ۲۹ بیمار مبتلا به پمفیگوس ولگاریس که آزاتیوپرین دریافت نکرده بودند، سطح فعالیت آنزیم TPMT به روش HPLC (High Performance Liquid Chromatography) در سطح گلوبول‌های قرمز اندازه گیری شد. فردی که پرسشنامه‌ها را کامل می‌کرد از سطح فعالیت آنزیم TPMT بیماران اطلاعی نداشت. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون تی و نیز ضربه همبستگی پرسون تجزیه و تحلیل شد. در تمام



نمودار شماره ۱ - توزیع مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس تحت درمان با آزاتیوپرین بر اساس سطح فعالیت آنزیم TPMT

دوز آزاتیوبورین مشخص و میانگین آن $1/55 \text{ mg/kg/d}$ بود (انحراف معیار $0/57 \text{ mg/kg/d}$ و میانه $1/54 \text{ mg/kg/d}$). در این بیماران بین سطح فعالیت آنزیم و دوز آزاتیوبورین به ازای وزن در زمان عود، ضریب همبستگی $0/41$ به دست آمد ($P < 0/05$). بین دوز آزاتیوبورین در زمان عود با سطح فعالیت آنزیم، آنالیز regression ارتباط معنی‌داری را نشان می‌داد ($P < 0/041$). دوز متوسط آزاتیوبورین در کل بیماران، شکل (۲)، دوز متوسط آزاتیوبورین در بیماران، $1/61 \text{ mg/kg/d}$ بود و در بیماران با آنزیم پایین (زیرصد ک) $2/25$ با بقیه بیماران در دوز متوسط آزاتیوبورین تفاوتی مشاهده نشد.

بحث

فعالیت آنزیم TPMT در 15% مبتلایان به پمفیگوس ولگاریس مورد بررسی در این مطالعه کمتر از طبیعی بود و هیچ بیماری فعالیت غیرقابل اندازه گیری نداشت. در این مطالعه نسبت بیمارانی که سطح فعالیت آنزیم کمتر از طبیعی داشتند با مطالعه‌ای قابل مقایسه است که فعالیت سه شکلی (trimodal) آنزیم را شرح داده است^(۶). در مطالعه حاضر سطح فعالیت آنزیم به سن و جنس افراد ارتباطی نداشت که این یافته با مطالعات دیگر همخوانی دارد^(۹). از نظر تئوری فعالیت بالای TPMT، ممکن است موجب مقاومت به آزاتیوبورین شود که به علت گرایش ترجیحی به سمت تولید بیش از حد متابولیت‌های غیرفعال است، در حالی که سطح 6 -تیوگوانین‌های مطلوب، پایین است یا اصلاً تولید نمی‌شوند^{(۷) و (۱۰-۱۳)}. درنتیجه افرادی که فعالیت TPMT بیشتر از طبیعی دارند، باید به دوز استاندارد آزاتیوبورین پاسخ‌دهی کمتری داشته باشند. بنابر این از نظر تئوری چنین بیمارانی باید دوزهای بالاتری از آزاتیوبورین دریافت کنند تا پاسخ بالینی مشاهده شود^(۴). به نظر می‌رسد در عمل نیز همین طور باشد^(۵). Snow

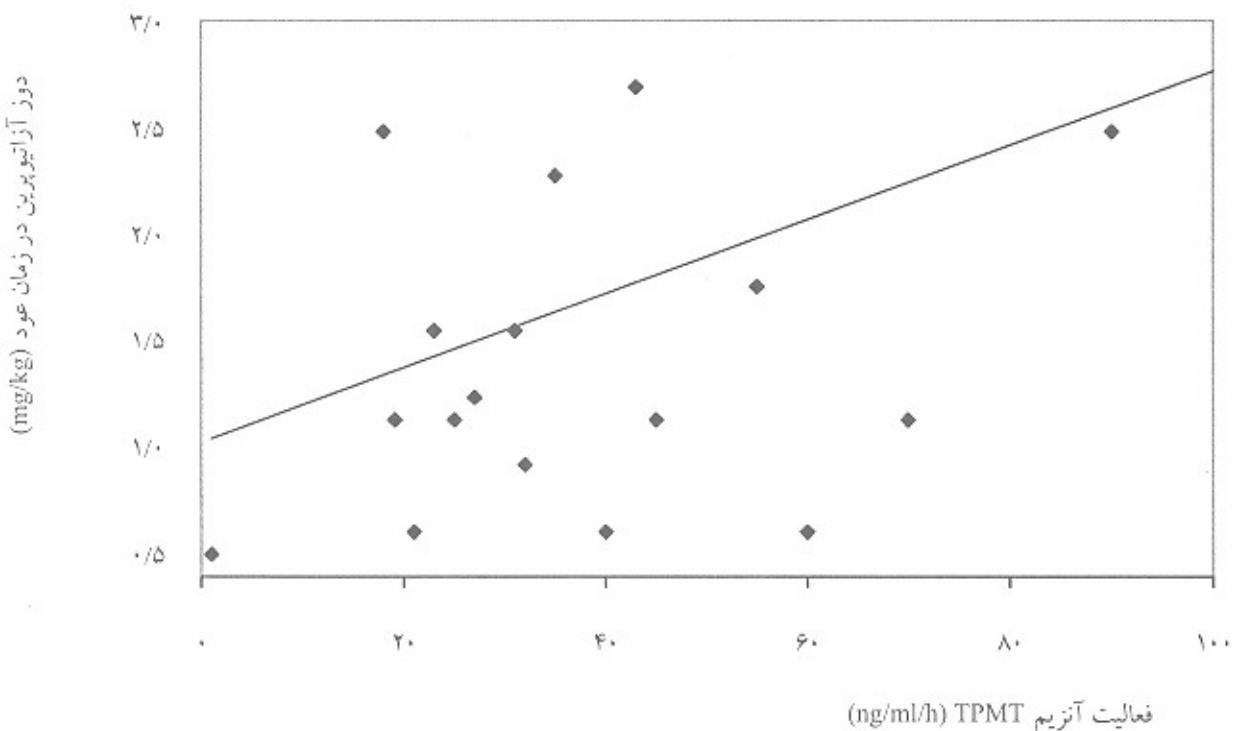
متوسط فعالیت آنزیم $48/26 \text{ ng/ml/h}$ ، TPMT $40/3 \text{ ng/ml/h}$ و میانه $38/47 \text{ ng/ml/h}$ بود (دامنه $3/8-257/8 \text{ ng/ml/h}$). محدوده طبیعی فعالیت آنزیم $20-130 \text{ ng/ml/h}$ از سوی آزمایشگاه اعلام شد. از این مجموع 8 نفر ($15/4\%$) فعالیت آنزیم پایین‌تر از طبیعی و دو نفر ($1/9\%$) فعالیت آنزیم بالاتر از طبیعی داشتند. آنزیم 43 بیمار دیگر ($82/7\%$) طبیعی بود. توزیع فراوانی سطح فعالیت آنزیم TPMT در جمعیت مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ آمده است.

سطح فعالیت آنزیم در افراد مذکور و مژنث تفاوت معنی‌داری نداشت. بین سن و سطح فعالیت آنزیم، همبستگی مثبت و ضعیف دیده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود^(۱). بین سطح فعالیت آنزیم در مبتلایان به پمفیگوس تحت درمان با آزاتیوبورین ($2/52$ بیمار) و بیمارانی که از این دارو استفاده نکرده بودند ($2/4$ بیمار) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

از میان 52 بیماری که آزاتیوبورین دریافت کرده بودند، در 24 بیمار پاسخ به آزاتیوبورین مطلوب و در 28 بیمار نامطلوب بود. میانگین سطح فعالیت آنزیم در دو گروه فوق به ترتیب، $58/78 \text{ ng/ml/h}$ و $39/23 \text{ ng/ml/h}$ بود که اختلاف بین آن‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود. از مجموع 8 بیماری که آنزیم پایین‌تر از طبیعی داشتند، در 4 بیمار پاسخ نامطلوب مشاهده شد. تنها بیماری که فعالیت آنزیم بالاتر از طبیعی داشت، به درمان پاسخ مطلوب داده بود و پس از 15 ماه درمان هم زمان پردنیزولون و آزاتیوبورین، هیچ عودی نشان نداده بود.

بین سطح فعالیت آنزیم و دوز مجموع کورتیکواسترونید ($2/0-0/89$) و زمان رسیدن دوز پردنیزولون به 30 میلی گرم ($1/0-0/57$) همبستگی مثبت و ضعیفی مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در زمان عود در 25 بیمار از 28 بیماری که عود داشتند



نمودار شماره ۲- ارتباط سطح فعالیت آنزیم با دوز آزاتیوپرین در زمان عود

شود. کورتیکواستروئید در بیماران مبتلا به پمیگوس ولگاریس، درمان اصلی است و عواملی که سبب عود بیماری پمیگوس می‌شوند شامل کار دندانپزشکی، تماس با نور آفتاب، آسیب پوستی، عفونت و استرس است. به نظر می‌رسد شدت و پاسخ به درمان در پمیگوس از بیماری به بیمار دیگر بسیار متفاوت باشد(۱).

در این مطالعه نشان داده شد که دوز آزاتیوپرین در زمان عود با سطح فعالیت آنزیم همبستگی زیادی ندارد($P=0.4$). به عبارت دیگر با بالاتر بودن سطح فعالیت آنزیم انتظار می‌رود که بیمار در دوزهای بالاتر دارو دچار عود شود و دوزهای معمول دارو برایش کافی نبوده است، ولی این همبستگی در مطالعه حاضر به تأیید نرسید. مشاهده همبستگی بین دوز آزاتیوپرین و سطح فعالیت آنزیم TPMT در مطالعه Snow و همکارانش (۱۴)، محققان را برآن داشت که بر اساس سطح فعالیت آنزیم، برای

و همکارانش ۲۸ فرد مبتلا به بیماری‌های پوستی را که آزاتیوپرین دریافت کرده بودند، مورد ارزیابی قرار دادند و مشاهده کردند بیمارانی که فعالیت آنزیم TPMT بالاتر داشتند، به آزاتیوپرین پاسخ بالینی کمتری داده بودند(۱۴). ولی مطالعه حاضر نتوانست بین سطح فعالیت TPMT و پاسخ دهی به آزاتیوپرین ارتباطی نشان دهد. در مطالعه دیگری که در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک صورت گرفت نیز بین سطح فعالیت TPMT در گروهی که به درمان پاسخ خوب یا عالی و در گروهی که پاسخ بدی نشان داده بودند تفاوتی مشاهده نشد(۱۵).

منطبق نشدن بالینی یافته‌های تئوری در مورد ارتباط فعالیت آنزیم TPMT با اثربخشی آزاتیوپرین در این مطالعه می‌تواند مؤید نقش عوامل مختلف در پاسخ دهی و عود در پمیگوس باشد تا این که سیر این بیماری مشخصاً تحت تأثیر آدجوان و آنزیم مسؤول متabolism آن فلمنداد

در پاسخ دهی بیماران پمفیگوسی تحت درمان با آزاتیوپرین مؤثر باشد، شاید تنها به عنوان یکی از چندین عامل مختلفی است که روی سیر این بیماری تأثیرگذارند. که این مطالعه قادر به نشان دادن این ارتباط نبوده است. بنابراین هر چند اندازه گیری آنزیم TPMT در پیش گیری از مهار مغز استخوان در بیمارانی که سطح فعالیت پایین یا غیرقابل اندازه گیری دارند ارزشمند است(۱۳)، ولی نمی توان در مورد پیش بینی اثربخشی درمان و تعیین دوز آزاتیوپرین بر اساس سطح فعالیت آنزیم ادعایی داشت. شاید مطالعه های آینده نگر با گروه بیماران همگون تر باشند. این یافته تئوری را از نظر بالینی نیز به اثبات برساند.

تشکر و قدردانی

هزینه این طرح پژوهشی توسط مرکز آموزش و پژوهش بیماری های پوست و جذام دانشگاه علوم پزشکی تهران به شماره قرارداد ۷۹۱/۴۲۳/۸۷۹ ج به تاریخ ۱۲/۵/۸۳ تأمین شده است.

آزاتیوپرین دوز مناسب پیشنهاد کنند. ولی چنان چه مشاهده می شود در این مطالعه تعیین دوز مناسب برای آزاتیوپرین در مبتلایان به پمفیگوس و لگاریس بر این پایه امکان پذیر نبوده است.

در این مطالعه سطح فعالیت آنزیم بیمارانی که هیچ گاه آزاتیوپرین دریافت نکرده بودند با بیمارانی که این دارو را دریافت کرده بودند تفاوتی نداشت. مطالعه های دیگر در این زمینه نتایج مختلفی را نشان داده اند. در یک مطالعه، فعالیت TPMT در میان افرادی که آزاتیوپرین می گرفتند بالاتر از آن هایی بود که آزاتیوپرین نمی گرفتند(۹). یافته مطالعه ما هم خوان با مطالعه هایی است که می گویند سطح فعالیت آنزیم به مصرف کردن یا مصرف نکردن آزاتیوپرین ارتباطی ندارد(۱۶). در این زمینه مطالعه های بیشتر توصیه می شود.

به طور خلاصه در این مطالعه نشان داده شد که بین سطح فعالیت آنزیم TPMT با وضعیت کنترل بیماری در بیماران مبتلا به پمفیگوس و لگاریس ارتباط مشخصی وجود ندارد. با توجه به جنبه تئوری قوی، اگر فعالیت این آنزیم

References

- 1-Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. Lancet 2005; 366: 61-73.
- 2-Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. Int J Dermatol 2005; 44: 470-6.
- 3-Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. Clin Dermatol 2001; 19: 761-7.
- 4-El-Azhary RA. Azathioprine: current status and future considerations. Int J Dermatol 2003; 42: 335-41.
- 5-Sanderson J, Ansari A, Marinaki T, Duley J. Thiopurine methyltransferase: should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? Ann Clin Biochem 2004; 41: 294-302.
- 6-Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet 1980; 32: 651-62.
- 7-Gilissen LP, Derijks LJ, Bos LP, et al. Some cases demonstrating the clinical usefulness of therapeutic drug monitoring in thiopurine in thiopurine-treated inflammatory bowel disease patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16: 705-10.

- 8-Holme SA, Dutey JA, Sanderson J. Erythrocyte thiopurine methyl transferase assessment prior to azathioprine use in the UK. *QJM* 2002; 95: 439-44.
- 9-Heckmann JM, Lambson EM, Little F, Owen EP. Thiopurine methyltransferase (TPMT) heterozygosity and enzyme activity as predictive tests for the development of azathioprine-related adverse events. *J Neurol Sci* 2005; 231: 71-80.
- 10-Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 904-15.
- 11-Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, et al. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 181-9.
- 12-Derijks LJ, Gilissen LP, Engels LG, et al. Pharmacokinetics of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 311-8.
- 13-Snow JL, Gibson LE. A pharmacogenetic basis for the safe and effective use of azathioprine and other thiopurine drugs in dermatologic patients. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 114-6.
- 14-Snow JL, Gibson LE. The role of genetic variation in thiopurine methyltransferase activity and the efficacy and/or side effects of azathioprine therapy in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 1995; 131: 193-7.
- 15-Murphy LA, Atherton D. A retrospective evaluation of azathioprine in severe childhood atopic eczema, using thiopurine methyltransferase levels to exclude patients at high risk of myelosuppression. *Br J Dermatol* 2002; 147: 308-15.
- 16-Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 389-98.