

# The Effect of Pentoxifylline on Liver Function Tests in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Non-diabetic Patients

Shahab Dowlatshahi<sup>1</sup>, Raika Jamali<sup>1</sup>, Mehran Hajatian<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Research Development Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Resident, Research Development Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## ABSTRACT

### **Background :**

Pentoxifylline might have a role in the suppression of inflammatory cytokines in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The aim of study was to evaluate the effect of Pentoxifylline on liver function tests in non-diabetic subjects with NAFLD.

### **Materials and Methods:**

This clinical trial was performed in 120 NAFLD patients. They were divided to two groups by Balance Block Randomization method. A dietitian in both arms performed regulation of daily calorie intake. Pentoxifylline was prescribed to intervention arm at the dose of 1200 mg per day. Liver function tests were checked at 2 months interval up to 6 months.

### **Results:**

Fifty-four patients in control group and fifty-six ones in Pentoxifylline group were evaluated. The participants mean of age was  $36.65 \pm 8.82$  years. The mean aminotransferase levels were not statistically different in two arms at the study period. However, the speed of aminotransferase reduction was faster in Pentoxifylline arm. The mean aminotransferase levels were decreased during the study period in each arm.

### **Conclusion:**

Pentoxifylline was not effective in reducing aminotransferase in NAFLD patients.

**Keywords:** Fatty liver, Pentoxifylline, Aminotransferase, Lifestyle modification, Diet

*please cite this paper as:*

Dowlatshahi S, Jamali R, Hajatian M. The effect of Pentoxifylline on Liver function tests in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Non-diabetic Patients. *Govaresh* 2015;20:90-6.

### Corresponding author:

Raika Jamali, MD

Research Development Center, Sina Hospital, Students  
Scientific Research Center, Tehran University of  
Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 63120000

Fax: + 98 21 66348555

E-mail: jamalira@tums.ac.ir

Received: 07 Apr. 2015

Edited: 13 Jun. 2015

Accepted: 14 Jun. 2015

## بررسی اثر پنتوکسیفیلین بر آزمون های عملکرد کبد در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی غیر دیابتی

شهاب دولتشاهی<sup>۱</sup>، رایکا جمالی<sup>۱</sup>، مهران حاجتیان<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز توسعه پژوهش بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> دستیار تخصصی، مرکز توسعه پژوهش بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف:

پنتوکسیفیلین در مهار برخی از سیتوکین های التهابی از جمله TNF $\alpha$  در استئاتوهپاتیت غیر الکلی نقش داشته است. این مطالعه با هدف بررسی اثرات درمانی داروی پنتوکسیفیلین بر آزمون های عملکرد کبد در بیماران استئاتوهپاتیت غیر الکلی غیر دیابتی انجام شد.

#### روش بررسی:

مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در ۱۲۰ بیمار استئاتوهپاتیت غیر الکلی انجام شد. بیماران به روش Balance Block Randomization به دو گروه تقسیم شدند. مشاوره تغذیه از نظر تنظیم میزان کالری دریافتی روزانه به منظور رسیدن به وزن ایده آل برای هر دو گروه به طور یکسان انجام شد. در گروه مداخله داروی پنتوکسیفیلین به میزان ۱۲۰۰ میلی گرم روزانه تجویز گردید. در گروه کنترل هیچ گونه دارویی به منظور درمان استئاتوهپاتیت تجویز نشد. افراد هر دو گروه در فواصل ۲ ماهه تا ۶ ماه پیگیری شده تا اثر این مداخله بر آزمون های عملکرد کبد مشخص شود.

#### یافته ها:

۵۴ بیمار در گروه کنترل (۳۱ مرد، ۲۳ زن) و ۵۶ بیمار در گروه مداخله (۲۸ مرد، ۲۸ زن) مورد بررسی نهایی قرار گرفتند. بیماران شرکت کننده در مطالعه دارای میانگین سنی ۳۶/۶۵±۸/۸۲ سال بودند. میانگین مقدار اسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز بین دو گروه مورد مطالعه قبل از درمان و در زمان های مختلف پیگیری پس از درمان اختلاف آماری معنی دار نداشت. هر چند اختلاف آماری معنی داری در دوره های کوتاه مدت درمان با گروه کنترل مشاهده نگردید ولی سرعت اصلاح آنزیم های کبدی نسبت به گروه کنترل به خصوص در انتهای درمان بیشتر بود. همچنین میانگین مقدار اسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز در هر گروه مورد مطالعه قبل از درمان و در زمان های مختلف پیگیری پس از درمان روند نزولی داشت.

#### نتیجه گیری:

پنتوکسیفیلین هیچ اثر چشمگیری در کاهش آنزیم های کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی پس از یک دوره درمانی ۶ ماهه نداشته است.

**کلید واژه:** استئاتوهپاتیت غیر الکلی، پنتوکسیفیلین، آمینو ترانسفراز، اصلاح الگوی زندگی، رژیم غذایی

گوارش/ دوره ۲۰، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۴/ ۹۶-۹۰

#### زمینه و هدف:

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) شامل طیفی از بیماری

#### نویسنده مسئول: رایکا جمالی

تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز توسعه پژوهش بیمارستان

سینا، مرکز تحقیقات دانشجویی

تلفن: ۰۲۱-۶۳۱۲۰۰۰۰

نمبر: ۰۲۱-۶۶۳۴۸۵۵۵

پست الکترونیک: jamalira@tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۱/۱۸

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۴/۳/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۴/۳/۲۳

های کبدی می باشد که استئاتوز ساده، استئاتوهپاتیت غیر الکلی، و سیروز را شامل می گردد. (۱) تخمین زده شده است که میزان وقوع بیماری استئاتوهپاتیت غیر الکلی در جمعیت عمومی ایران حدود ۲ درصد است. (۲) بررسی ها نشان می دهد حدود ۲۵ درصد بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت ممکن است به سمت سیروز پیش بروند. (۳-۴) احتمال پیشرفت استئاتوهپاتیت به سمت سیروز با وجود سندروم متابولیک افزایش می یابد. (۵-۷) کبد چرب با مصرف چربی غذایی و با غلظت اسیدهای چرب پلاسما ارتباط دارد. (۸) مکانیسم های متعددی برای دخالت تجمع تری گلیسریدها در کبد چرب شناخته شده است. در برخی مطالعات مقاومت به انسولین را به عنوان رابطه میان بیماری کبد چرب غیر الکلی و بیماری های متابولیک ذکر کرده اند. (۹-۸) انسولین به طور

با یافته های سونوگرافی کبد چرب وارد مطالعه شدند. بالاترین حد نرمال اسپارات آمینو ترانسفراز و الانین آمینو ترانسفراز در این مطالعه ۴۰ واحد در لیتر تعیین گردید. (۳) معیارهای خروج از مطالعه شامل دیابت، مثبت بودن مارکهای ویروسی (HBc Ab, HBsAg, HCV Ab)، غیر طبیعی بودن شاخص های متابولیک (سرولوپلاسمین سرم، درصد اشباع ترانسفرین)، شاخص های هیپاتیت اتوایمیون (شامل گاماگلوبولین سرم و FANA)، سابقه مصرف الکل (روزانه بیشتر از ۲۰ گرم الکل)، مصرف داروهای هیپاتوتوکسیک، وجود بیماری های ناتوان کننده مزمن (نارسایی شدید قلبی، بیماری مزمن انسدادی راه های هوایی، سیروز، نارسایی مزمن کلیه)، بارداری و شیر دهی و سرطان بودند. پس از اخذ رضایت آگاهانه، بیماران به روش Balance Block Randomization به دو گروه تقسیم شدند. با و با احتساب خطای آلفا ۵٪ و قدرت ۸۰٪ و با توجه به حساسیت و ویژگی سونوگرافی در تشخیص کبد چرب؛ حجم نمونه در هر گروه معادل ۴۲ نفر تعیین گردید که با احتساب ۲۰ درصد افزایش حجم نمونه برای ریزش احتمالی، ۵۰ نفر در نظر گرفته شد.

مشاوره تغذیه از نظر تنظیم میزان کالری دریافتی روزانه به منظور رسیدن به وزن ایده آل برای هر دو گروه به طور یکسان انجام شد. در گروه مداخله داروی پنتو کسفیلیلین به میزان ۱۲۰۰ میلی گرم روزانه تجویز گردید. در گروه کنترل هیچ گونه دارویی به منظور درمان استئاتوهپاتیت تجویز نگردید. طراحی و هدف مطالعه به شرکت کنندگان در مطالعه توضیح داده می شد و افراد پس از پر کردن رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. افراد هر دو گروه در فواصل ۲ ماهه تا ۶ ماه پیگیری شده تا اثر این مداخله بر آزمون های عملکرد کبد بررسی شود. به بیماران آموزش کافی در خصوص عوارض احتمالی دارو داده شد تا در صورت بروز با نظر همکار طرح ابتدا با کاهش دوز دارو و در صورت عدم پاسخ با قطع دارو عوارض جانبی کنترل شود.

برای مقایسه متغیر های کمی بین دو گروه از Independent Samples Test و برای مقایسه متغیر های کیفی بین گروه ها از chi square test استفاده شد. همچنین برای مقایسه تغییرات در طی زمان در هر گروه از Repeated measures of ANOVA و با سطح معنا داری  $\alpha$  برابر ۰/۰۵ استفاده شد.

#### یافته ها :

در گروه کنترل ۶ نفر و در گروه مداخله ۴ نفر به دلیل عدم پیگیری از مطالعه حذف شدند. در نهایت داده های مربوط به ۵۴ بیمار در گروه کنترل (۳۱ مرد، ۲۳ زن) و ۵۶ بیمار در گروه مداخله (۲۸ مرد، ۲۸ زن) مورد آنالیز نهایی قرار گرفتند. (شکل ۱) عارضه جانبی مهمی در دو گروه مشاهده نگردید. بیماران شرکت کننده در مطالعه دارای میانگین سنی  $82/1 \pm 36/65$  سال بودند. کمترین سن بیماران ۱۸ سال و بیشترین سن بیماران ۶۸ سال بود. در بررسی انجام شده از متغیرهای دموگرافیک

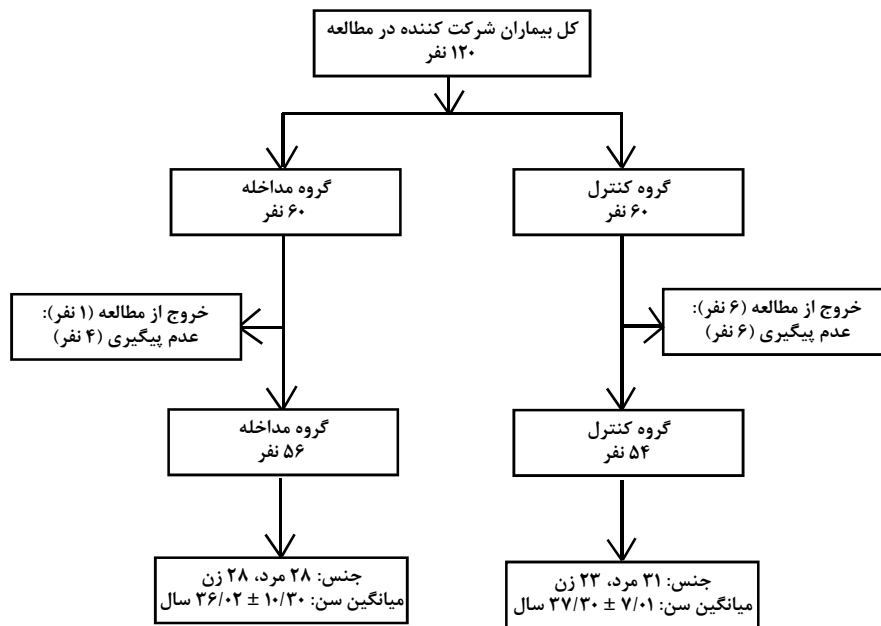
اختصاصی جریان چربی را از کبد به بافت آدیپوز تحریک می کند. در داخل بافت آدیپوز، انسولین باعث افزایش لیپوپروتئیناز می گردد که می تواند لیپوپروتئین را به اسید های چرب هیدرولیز کند. (۱۰) در استئاتوهپاتیت التهاب ایجاد می گردد که احتمالاً به دلیل اکسیداسیون شدید اسید های چرب توسط میتوکندری هپاتوسیت ها می باشد. استرس اکسیداتیو باعث پراکسیداسیون چربی ها، تخریب میتوکندری، آزاد شدن سیتوکین ها شده، ایجاد فرآیند التهابی آسیب مزمن سلول کبدی و در نهایت سیروز می گردد. (۱۱) سیتوکین هایی التهابی مانند TNF $\alpha$  نقش مهمی در آسیب سلول کبدی، التهاب و فیبروز دارند. در بررسی انجام شده در نمونه های حیوانی با مهار ترشح TNF $\alpha$  و انفوزیون آنتی بادی ضد TNF $\alpha$  کبد چرب بهبودی نشان داده است. (۱۴-۱۲)

پنتو کسفیلیلین یکی از مشتقات متیل گزانتین است که باعث افزایش انعطاف پذیری گلبول های قرمز خون، کاهش ویسکوزیته خون و کاهش تجمع پلاکتی می شود. با توجه به نقش پنتو کسفیلیلین در مهار برخی از سیتوکین های پیش التهابی از جمله TNF $\alpha$  مطالعاتی در مورد اثربخشی پنتو کسفیلیلین در استئاتوهپاتیت انجام شده است که تا حدودی اثربخشی مناسبی در این زمینه نشان داده است. (۱۷-۱۵) در بررسی های انجام شده در نمونه های حیوانی مشخص شده است که استفاده از این دارو باعث افزایش سطح گلوکوتائون کبدی در حیوانات مبتلا به استئاتوهپاتیت گردیده و تولید رادیکال های آزاد اکسیژن که در اثر افزایش زمان ایسکمی در کبد ایجاد شده است را کاهش می دهد. (۱۷-۱۶) همچنین اثرات آنتی فیبروزیک داروی پنتو کسفیلیلین در سلول های کبدی در مدل های حیوانی مورد بررسی، نشان دهنده اثرات مناسب این دارو است. (۱۸) در بررسی های انجام شده اثرات مفیدی از مصرف داروی پنتو کسفیلیلین در بیماران استئاتوهپاتیت مشاهده شده است. (۲۰-۱۹) اغلب بررسی های انجام شده در مورد اثرات داروی پنتو کسفیلیلین با محدودیت هایی از جمله تعداد اندک نمونه ها، عدم توزیع مناسب بیماران در گروه های مورد مطالعه و عدم پیگیری کافی بیماران از نظر اثرات درمانی دراز مدت این دارو همراه بوده است.

هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر داروی پنتو کسفیلیلین بر آزمون های عملکرد کبد در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی و مقایسه آن با گروه کنترل و پیگیری اثرات درمانی این دارو در یک دوره ۶ ماه می باشد. همچنین عوارض ایجاد شده در بیماران که در اثر مصرف این دارو ایجاد می شود مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

#### روش بررسی :

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (NCT02283710) بر روی بیماران مراجعه کننده به کلینیک گوارش بیمارستان سینا از اردیبهشت ۱۳۹۲ تا اردیبهشت ۱۳۹۳ انجام شد. بیماران با سن بالای ۱۸ سال با افزایش پایدار آنزیم های کبدی (در ۲ بار آزمایش در عرض ۳ ماه) همراه



شکل ۱: الگوریتم بیماران شرکت کننده در مطالعه

جدول ۱: مقایسه میانگین (± انحراف معیار) متغیرهای زمینه‌ای در دو گروه درمانی

متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی	گروه کنترل (n=۵۴)	گروه مداخله (n=۵۶)	آنالیز آماری
سن (سال)	۳۷/۳۰ ± ۷/۰۱	۳۶/۰۲ ± ۱۰/۳۰	p=۰/۴۵
جنس	مرد (۵۷/۴۰٪)	۲۸ (۵۰/۰۰٪)	p=۰/۴۳
	زن (۴۲/۶۰٪)	۲۸ (۵۰/۰۰٪)	
وزن (کیلوگرم)	۸۸/۶۲ ± ۸/۲۶	۸۷/۸۶ ± ۱۳/۲۲	p=۰/۷۱
شاخص توده بدنی (Kg/m <sup>2</sup> )	۳۰/۵۸ ± ۳/۹۷	۳۲/۴۸ ± ۹/۲۹	p=۰/۱۶
اسپارتات آمینو ترانسفراز	۵۷/۳۳ ± ۱۶/۳۷	۶۳/۲۶ ± ۱۸/۶۸	p=۰/۰۸
آلانین آمینو ترانسفراز	۷۱/۵۹ ± ۳۳/۸۲	۷۹/۴۲ ± ۳۹/۴۴	p=۰/۱۹
آلکالین فسفاتاز	۱۹۳/۹۲ ± ۵۱/۰۳	۱۹۶/۲۵ ± ۶۴/۶۲	p=۰/۸۳
تری گلیسیرید	۱۷۳/۱۷ ± ۹۰/۶۵	۱۹۳/۶۲ ± ۹۹/۳۰	p=۰/۲۶
کلسترول	۱۹۰/۵۲ ± ۴۳/۸۷	۱۹۲/۷۶ ± ۳۸/۱۴	p=۰/۷۷
LDL	۱۱۴/۲۸ ± ۳۹/۴۴	۱۱۳/۰۱ ± ۳۹/۲۴	p=۰/۸۶
HDL	۴۳/۳۵ ± ۵/۶۱	۴۲/۷۶ ± ۵/۷۸	p=۰/۵۹
قند ناشتا	۱۰۴/۰۳ ± ۱۳/۳۹	۱۰۶/۱۶ ± ۱۳/۶۲	p=۰/۴۱

نداشته و دو گروه مورد مطالعه همگون بودند. میانگین مقدار اسپارتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز در دو گروه مورد مطالعه قبل از درمان و در زمان‌های مختلف پیگیری پس از درمان اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. (جدول ۲ و ۳) میانگین مقدار اسپارتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز در دو گروه مورد مطالعه

مشخص گردید که اختلاف آماری معنی‌داری میان دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای زمینه‌ای وجود نداشت. (جدول ۱) همچنین در بررسی انجام شده از آزمایش‌های پاراکلینیک شامل آزمون‌های کبدی و پروفایل چربی در خون محیطی قبل از شروع درمان نیز اختلاف معنی‌داری میان دو گروه وجود

## پنتو کسیفیلین در استئاتوهایتیت غیر الکلی

**جدول ۳:** توزیع میانگین (± انحراف معیار) الاین آمینو ترانسفراز بر حسب گروه های درمانی قبل از شروع درمان و در زمان های پیگیری شده پس از درمان

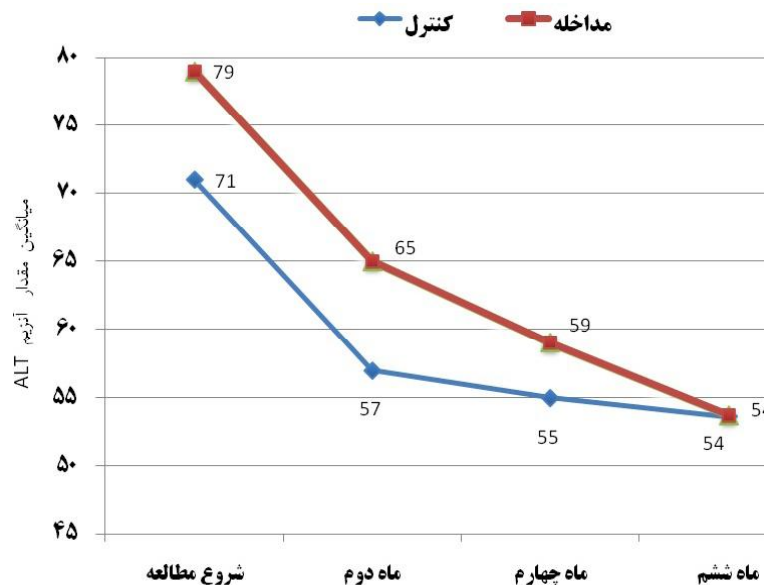
زمان پیگیری بیمار	گروه کنترل (۵۴ نفر)	گروه مداخله (۵۶ نفر)	آنالیز آماری
قبل از شروع درمان	۳۳/۸۲ ± ۷۱/۵۹	۲۹/۴۴ ± ۷۹/۴۲	$p=0/28$
۲ ماه پس از درمان	۳۰/۵۸ ± ۵۷/۵۹	۲۷/۸۸ ± ۶۵/۱۴	$p=0/75$
۴ ماه پس از درمان	۲۹/۸۴ ± ۵۵/۹۴	۲۵/۲۰ ± ۵۹/۰۵	$p=0/28$
۶ ماه پس از درمان	۲۸/۸۵ ± ۵۳/۶۴	۲۵/۱۹ ± ۵۳/۷۳	$p=0/44$

**جدول ۲:** توزیع میانگین (± انحراف معیار) اسپارات آمینو ترانسفراز بر حسب گروه های درمانی قبل از شروع درمان و در زمان های پیگیری شده پس از درمان

زمان پیگیری بیمار	گروه کنترل (۵۴ نفر)	گروه مداخله (۵۶ نفر)	آنالیز آماری
قبل از شروع درمان	۱۶/۳۷ ± ۵۷/۳۳	۱۸/۶۸ ± ۶۳/۲۶	$p=0/71$
۲ ماه پس از درمان	۱۶/۳۹ ± ۵۰/۰۵	۱۷/۱۹ ± ۵۳/۴۶	$p=0/84$
۴ ماه پس از درمان	۱۵/۵۸ ± ۴۸/۰۹	۱۶/۷۳ ± ۴۹/۳۳	$p=0/80$
۶ ماه پس از درمان	۱۴/۶۳ ± ۴۶/۰۳	۱۵/۲۱ ± ۴۴/۸۹	$p=0/82$



**شکل ۲:** توزیع میانگین مقدار اسپارات آمینو ترانسفراز (واحد در لیتر) قبل از شروع مطالعه و در ماه های مختلف پیگیری بر حسب گروه های درمانی



**شکل ۳:** توزیع میانگین مقدار الاین آمینو ترانسفراز (واحد در لیتر) قبل از شروع مطالعه و در ماه های مختلف پیگیری بر حسب گروه های درمانی

قبل از درمان و در زمان‌های مختلف پیگیری پس از درمان روند نزولی داشته است. (شکل ۲ و ۳)

#### بحث :

در مطالعه حاضر اختلاف آماری معنی داری میان دو گروه مورد مطالعه از نظر مقدار آنزیم‌های کبدی قبل از درمان و در زمان‌های مختلف پس از درمان وجود نداشت. البته در بررسی انجام شده در هر گروه به طور جداگانه روند کاهش در میانگین مقدار این آنزیم‌ها وجود داشت. در مورد آسپاراتات آمینو ترانسفراز مشخص گردید که مقدار آن در هر دو گروه کاهش نشان داد. البته در گروه مداخله روند کاهش شیب بیشتری داشت به گونه‌ای که قبل از شروع درمان و همچنین ۲ ماه و ۴ ماه پس از آن، مقدار آسپاراتات آمینو ترانسفراز در گروه مداخله بیشتر از گروه کنترل بود اما در بررسی انجام شده در ماه ششم، مقدار آسپاراتات آمینو ترانسفراز در گروه مداخله کمتر از گروه کنترل بود. در مطالعه حاضر نتایج مشابهی در مورد آلانین آمینو ترانسفراز بدست آمد. این نتایج نشان داد که مقدار آلانین آمینو ترانسفراز در هر دو گروه مورد مطالعه روند کاهش یافته داشته ولی در گروه مداخله شیب تندتری مشخص گردید. البته اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه در زمان‌های مختلف پیگیری وجود نداشت.

علیرغم عدم وجود اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه در پایان مطالعه به نظر می‌رسد که ادامه درمان با داروی پنتوکسیفیلین بتواند کاهش معنی داری در مقدار آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز نسبت به گروه کنترل ایجاد نماید. به عبارت دیگر تداوم درمان تا ماه ۸ یا ۱۲ ممکن بود نتایج بهتری در گروه مداخله نسبت به گروه کنترل ایجاد نماید.

مطالعه‌ای توسط ساتاپاتی و همکاران در ۸۰ بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت انجام شد. برای همه بیماران داروی پنتوکسیفیلین با دوز ۴۰۰ mg سه بار در روز به مدت ۶ ماه تجویز گردید. شش درصد بیماران اختلال کنترل قند، ۳۵ درصد اختلال تحمل قند، ۱۷ درصد دیابت شیرین و ۵۳ درصد هیپرگلیسمی داشتند. پس از درمان ۶ ماهه، خستگی بیماران به میزان معنی داری اصلاح گردید. ( $P = 0/016$ ) میانگین آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز به مقدار معنی داری کاهش نشان داد. مقدار آلانین آمینو ترانسفراز در ۲۳ درصد افراد در ماه اول، در ۳۵ درصد افراد در ماه دوم و در ۶۰ درصد افراد در ماه ششم درمان اصلاح گردید. محققین نتیجه گرفتند که استفاده از داروی پنتوکسیفیلین در بیماران استئاتوهپاتیت می‌تواند باعث بهبود وضعیت بالینی و بیوشیمیایی بیماران گردد. (۲۰)

در مطالعه ون واگنر<sup>۲</sup> که در ۳۰ بیمار استئاتوهپاتیت انجام شد، بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان پنتوکسیفیلین به میزان ۱۲۰۰ میلی گرم و گروه دوم تحت درمان دارونما به مدت ۱۲

ماه قرار گرفتند. میانگین آلانین آمینو ترانسفراز پس از ۱۲ ماه در گروه پنتوکسیفیلین از  $92 \pm 12$  به  $67 \pm 13$  واحد در لیتر کاهش یافت که در مقایسه با گروه دارونما کاهش معنی دار را تجربه کرد. همچنین استئاتوز در این گروه بهبود قابل توجهی نسبت به گروه کنترل داشت. (۲۱)

لی<sup>۳</sup> و همکاران در ۲۰ بیمار استئاتوهپاتیت آزمون‌های کبدی در هفته‌های ۶ و ۱۲ را مورد بررسی قرار دادند. بیماران به دو گروه پنتوکسیفیلین (۱۱ بیمار) و دارونما (۹ بیمار) تقسیم شدند. پس از سه ماه درمان آلانین آمینو ترانسفراز و آسپاراتات آمینو ترانسفراز به طور معنی داری در هر دو گروه کاهش نشان داد. کاهش معنی دار در مقدار آسپاراتات آمینو ترانسفراز در گروه پنتوکسیفیلین وجود داشت. (۲۲) با توجه به اینکه آسپاراتات آمینو ترانسفراز برای آسیب سلول کبدی اختصاصی نیست و نیز تعداد اندک بیماران شرکت کننده در این مطالعه از جمله مواردی می‌باشند که نتایج آن را غیر قابل تعمیم می‌نماید.

در مطالعه بورانواتی<sup>۴</sup> و همکاران ۳۲ بیمار به دو گروه تقسیم شدند. (۲۳) گروه اول پنتوکسیفیلین با دوز ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز همراه با رژیم غذایی و گروه دوم دارونما همراه با رژیم غذایی به مدت ۶ ماه دریافت کردند. در این مطالعه ۵ بیمار ( $15/6\%$ ) چاق، ۵ بیمار ( $15/6\%$ ) دیابت نوع دو، ۱۲ بیمار ( $37/5\%$ ) هیپرتانسیون و ۲۰ بیمار ( $84/4\%$ ) دیس لیپیدمی داشتند. میانگین آنزیم‌های کبدی در گروه پنتوکسیفیلین تغییرات معنی داری در مقایسه با گروه کنترل داشت که یا یافته‌های مطالعه ما همخوانی نداشت. البته در مطالعه ما بیماران مبتلا به دیابت شیرین از مطالعه حذف شدند که شاید بتواند دلیل عدم همخوانی با نتایج مطالعه فوق باشد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه می‌توان عدم وجود بیوپسی کبدی در بیماران مورد مطالعه بود. انجام بیوپسی کبد در ابتدا و انتهای مطالعه و مقایسه تغییرات هیستوپاتولوژی آن می‌تواند تا حدود زیادی اثربخشی داروی پنتوکسیفیلین بر آسیب سلول‌های کبدی را مشخص نماید.

#### نتیجه‌گیری :

در نهایت با توجه به یافته‌های بدست آمده از مطالعه می‌توان بیان کرد که پنتوکسیفیلین داروی موثری در اصلاح آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت پس از یک دوره درمانی ۶ ماهه نمی‌باشد.

#### سپاسگزاری :

این مطالعه قسمتی از پایان‌نامه دستیار تخصصی به شماره ۹۰۱۱۱۶۰۰۱۲ ثبت شده در سامانه پژوهش‌های معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد. از همکاری صمیمانه جناب آقای دکتر رمیم از مرکز تحقیقات تروما دانشگاه علوم پزشکی تهران که در تهیه این مقاله مساعدت نموده اند قدر دانی می‌نمایم.

3. Lee  
4. Buranawati

1. Satapathy  
2. Van Wagner

## REFERENCES

- Jamali R, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Diagnosis and Evaluation of Disease Severity. *Thrita* 2013;2:43-51.
- Jamali R, Khonsari M, Merat S, Khoshnia M, Jafari E, Bahram Kalhori A, et al. Persistent alanine aminotransferase elevation among the general Iranian population: prevalence and causes. *World J Gastroenterol* 2008;14:2867-71.
- Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim MR, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. *Arch Iran Med* 2008;1:602-7.
- Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, von Schönfels W, Ahrens M, Heits N, Bell JT, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:15538-43.
- Dietrich P, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:637-53.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
- Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu M, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, et al. Severity of nonalcoholic Fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1000-1008.
- Bradbury M W, Berk P D. Lipid metabolism in hepatic steatosis. *Clin Liver Dis* 2004;8:639-71.
- Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367-72.
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001;50:1844-50.
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G C, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35:373-9.
- Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
- Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.
- Seo YY, Cho YK, Bae JC, Seo MH, Park SE, Rhee EJ, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  as a Predictor for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Follow-Up Study. *Endocrinol Metab* 2013;28:41-5.
- Koppe SW, Sahai A, Malladi P, Whitington PF, Green RM. Pentoxifylline attenuates steatohepatitis induced by the methionine choline deficient diet. *J Hepatol* 2004;41:592-8.
- Hernandez E, Correa A, Bucio L, Souza V, Kershenovich D, Gutiérrez-Ruiz MC. Pentoxifylline diminished acetaldehyde-induced collagen production in hepatic stellate cells by decreasing interleukin-6 expression. *Pharmacol Res* 2002;46:435-43.
- Abdel Salam OM, Aiuomy AR, El-Shenawy SM, Hassan NS. Effect of pentoxifylline on hepatic injury caused in the rat by the administration of carbon tetrachloride or acetaminophen. *Pharmacol Rep* 2005;57:596-603.
- Raetsch C, Jia JD, Boigk G, Bauer M, Hahn EG, Riecken EO, et al. Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002;50:241-7.
- Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2365-8.
- Satopathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1946-52.
- Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, Gottstein J, Gardikiotes K, Green RM, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011;10:277-86.
- Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, et al. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Int* 2008;2:196-201.
- Buranawati W, Thoun-U-Thaisri, Pramoolsinsup C. Pentoxifylline for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Thai J Gastroenterol* 2007;8:57-63.