

ارزیابی اثرداروی پنتوکسی فیلین روی سطح سرمی بیومارکرهای التهابی در بیماران دچار سوختگی بالای ۴۰ درصد

همت مقصودی^۱، امیرحسین لادن^{۲*}

(۱) گروه جراحی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

(۲) گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۹/۱۸

چکیده

مقدمه: یکی از مهم ترین مکانیسم های آسیب در بیماران دچار ترومای سوختگی وسیع التهاب است. نشان داده شده است که اقداماتی که سعی در کاهش سطح فاکتورهای اساسی پیش التهابی در این بیماران دارند، ممکن است بقاء را افزایش داده و بروز عوارض زودرس و دیررس را کاهش دهند. پنتوکسی فیلین دارویی شناخته شده از نظر مقابله با فاکتورهای پیش التهابی است. این که آیا تجویز این دارو در بیماران دچار سوختگی ممکن است تاثیر سودمندی داشته باشد یا خیر هنوز مشخص نیست. مطالعه حاضر در نظر دارد این فرضیه را در بیماران با سوختگی بالای ۴۰ درصد بررسی کند.

مواد و روش ها: در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده در مجموع ۸۰ بیمار با آسیب سوختگی بالای ۴۰ درصد سطح بدن به طور تصادفی به دو گروه ۴۰ نفری تقسیم و تحت درمان با پنتوکسی فیلین (۴۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز) یا دارونما قرار گرفتند. سطح سرمی ۶-IL و TNF α پایه و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد درمان بین دو گروه مقایسه شد. متغیرهای دیگر شامل مدت بستری بیمارستانی، مدت بستری در ICU، مدت تهویه مکانیکی و سرانجام بیماران طی بستری بیمارستانی بودند.

یافته های پژوهشی: دو گروه از نظر سن، جنس و وسعت سوختگی همسان بودند. از نظر متوسط مدت بستری بیمارستانی، بستری در ICU و پیامد طی بستری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. با این حال متوسط مدت تهویه مکانیکی به طور معنی داری در گروه مورد کوتاه تر بود (۱/۴۲ روز در برابر ۲/۸۵ روز؛ P=0.03). هرچند در هر دو گروه سطوح سرمی ۶-IL و TNF α به طور معنی داری طی بستری کاهش یافت، ولی افت سطح ۶-IL در گروه مورد به طور معنی داری بارزتر بود (P=0.01).

بحث و نتیجه گیری: پنتوکسی فیلین ممکن است در بیماران با سوختگی ۴۰ درصد مدت تهویه مکانیکی را کاهش و روند افت ۶-IL را تسریع سازد.

واژه های کلیدی: پنتوکسی فیلین، سوختگی، التهاب، TNF α ، ۶-IL

* نویسنده مسئول: گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Email: amir.h.ladan@gmail.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

نتایج، کاهش مدیاتورهای التهابی و اثرات التهاب سیستمیک در عوارض مغزی آشکارا ثبت گردید (۷). لذا با توجه به مطالعات انجام شده و فقدان مطالعاتی که مشخصاً اثرات داروی پنتوکسی فیلین را در پیش آگهی بیماران دچار سوختگی های شدید بررسی نماید و در کنار آن مقرون به صرفه بودن و در دسترس نبودن بسیاری از درمان هایی که در کاهش پاسخ التهابی در بیماران دچار سوختگی شدید در سطح جهانی استفاده می شوند، ما را بر آن داشت که مطالعه حاضر را برای بررسی اثرات داروی پنتوکسی فیلین در بیماران سوختگی بر جامعه و اقتصاد سلامت به انجام برسانیم.

مواد و روش ها

در این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تاثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر فاکتورهای پیش التهابی و پیامد بیمارستانی بیماران دچار سوختگی بالای ۴۰ درصد مورد ارزیابی قرار گرفت. مکان انجام پژوهش، بخش جراحی مرکز آموزشی-درمانی سینای تبریز وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز بود. مدت زمان انجام مطالعه ۱۶ ماه بوده است که طی آذرماه ۹۴ لغایت فروردین ۹۵ صورت پذیرفته است. این مطالعه در سایت کلینیکال تریال با کد IRCT2017050133737N1 ثبت شده است.

مطالعه حاضر پس از ذکر هدف و نحوه انجام مطالعه به بیماران و بستگان درجه اول بیماران با بیان این نکته که تمامی اطلاعات به صورت محرمانه خواهد بود، و اطلاعات شخصی آن ها در جایی ذکر نخواهد شد، پس از اخذ رضایت نامه کتبی آگاهانه از آن ها و یا وابستگان درجه اول انجام شد. هم چنین تمامی افراد تحت مطالعه درمان ها و مراقبت های مورد نیاز را مطابق با پروتکل و استانداردهای مرکز آموزشی و درمانی بیمارستان سینا تبریز (مرکز سوختگی) دریافت کردند. هزینه تجویز دارو و انجام آزمایشات در هر دو گروه تحت مطالعه، از طرف مجری طرح و با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین شده و هیچ گونه هزینه اضافی از بیماران و خانواده آن ها دریافت نشده است. این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

ترومای ناشی از سوختگی شدید منجر به فعال شدن سندرم پاسخ التهابی سیستمیک (SIRS) و اختلالات متابولیکی وسیع می گردد، در نتیجه SIRS اختلالاتی مانند عدم عملکرد درست قلبی، سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS)، نارسایی حاد کلیه، افزایش نفوذپذیری روده ها که منجر به جا به جایی باکتری ها می شود، هیپرمتابولیسم و سپسیس ایجاد می کند. تحقیقات متمرکز بر کاهش روند التهابی منجر به ایجاد نگرش جدیدی در درمان سوختگی ها شده اند. سطوح غیرنرمال مدیاتورهای پیش التهابی مانند فاکتور نکروز بافتی آلفا (TNF α) اینترلوکین ۱ b، (IL-1b)، اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۸ (IL-8) و اینترلوکین ۱۰ (IL-10) هم به صورت سیستمیک و هم به صورت موضعی در بیماران سوختگی یافت شده اند. درمان های حال حاضر و استفاده از درمان های موضعی و سیستمیک کنترل کننده پاسخ التهابی منجر به کاهش قابل ملاحظه مرگ و میر ناشی از سوختگی های شدید شده اند (۳-۱). مناسب بودن فاکتورهای التهابی ذکر شده به عنوان اندیکاتور پاسخ التهابی به دنبال ترومای سوختگی در مطالعات متعددی نشان داده شده است (۲). پنتوکسی فیلین دارویی از متیل گزانتین ها است که به صورت غیراختصاصی یک مهارکننده فسفودی استراز محسوب شده و در مطالعات بسیاری اثرات ضد التهابی آن از جمله در آترواسکلروز نشان داده شده است (۴). در مطالعه ای که Le Champion (۲۰۱۳) منتشر نمودند، از داروی پنتوکسی فیلین در کاهش پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از پانکراتیت استفاده شده است که نتایج، کاهش قابل ملاحظه TNF α ، IL-6 و IL-10 را نشان دادند (۵).

در مطالعه دیگری که هاشمی (۲۰۱۳) منتشر کردند، استفاده از داروی پنتوکسی فیلین نتایج مثبتی در کاهش مرگ سلولی در آسیب ایجاد شده از ایسکمی و پاسخ التهابی ناشی از آن با واسطه مدیاتورهای التهابی داشته است (۶). در مطالعه دیگری که Ji (۲۰۱۰) منتشر نمودند، اثر داروی پنتوکسی فیلین در کاهش عوارض مغزی ناشی از سوختگی ها بررسی شد. بر اساس این

جامعه مورد مطالعه، ۸۰ بیمار مراجعه کننده با سوختگی بیش از ۴۰ درصد به اورژانس مرکز آموزشی درمانی سینا دانشگاه علوم پزشکی تبریز (مرکز سوختگی) طی یک سال از زمان تصویب طرح بود. حجم نمونه با استفاده از نرم افزار G^*Power ۳,۱,۹,۲ و با توجه به میانگین و انحراف معیار مدت عمل در دو روش انجام شده در مطالعه مشابه (۳) با در نظر گرفتن Effect size برابر ۰/۷۱، خطای آلفا برابر ۰/۰۵ و قدرت مطالعه برابر ۰/۸ معادل ۸۰ نفر برای هر دو گروه محاسبه گردید (۴۰ بیمار در هر گروه). بیماران به طور تصادفی در یکی از دو گروه قرار گرفتند. روش تصادفی سازی بر اساس نرم افزار تصادفی سازی آن لاین و توسط سایت www.randomization.com صورت گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل درصد سوختگی بیش از ۴۰ درصد از سطح بدن و مراجعه طی حداکثر ۱ ساعت از وقوع سوختگی و معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود موربیدیتی همراه شناخته شده مانند نارسایی کلیوی و قلبی و اختلالات تنفسی، وجود ترومای غیرسوختگی هم زمان و عدم رضایت بیمار یا بستگان درجه اول برای شرکت در مطالعه بود.

در این ارزیابی تعداد ۸۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان سینا تبریز با سوختگی بالای ۴۰ درصد طی یک سال که توسط متخصص جراحی عمومی و فوق تخصص جراحی پلاستیک بر اساس سطح بدن ارزیابی شده بودند، در صورت دارا بودن شرایط ورود به مطالعه به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفته و در گروه مداخله ضمن شروع اقدامات درمانی بر اساس پروتکل های درمانی، بلافاصله تحت اخذ نمونه خون جهت سنجش مدياتورهای التهابی و بلافاصله تحت تجویز ۴۰۰ mg قرص پنتوکسی فیلین هر ۸ ساعت قرار گرفتند.

برای به حداقل رساندن تاثیرات مخدوش گر دارو، برای تمامی بیماران از قرص پنتوکسی فیلین ۴۰۰ میلی گرمی کارخانجات عبیدی استفاده شد و یک نفر مسئول رسیدگی به مصرف دقیق قرص ها در ساعت مقرر توسط بیماران بود. در بیماران گروه کنترل نیز به جای پنتوکسی فیلین از پلاسبو استفاده شد. جهت

انجام blinding فقط فرد جمع آوری کننده داده ها و آنالیزور از نحوه قرار گیری بیماران در گروه های مورد و کنترل اطلاع داشتند. سپس نمونه های خون بعدی در هر دو گروه در ۳، ۵، ۷ روز بعد جهت چک مجدد مدياتورهای التهابی TNF α و IL-۶ اخذ گردید که سنجش آن ها توسط Elisa Kit از سرم تهیه شده از نمونه خون بیماران انجام شد. هم چنین تمامی بیماران به صورت دقیق تحت اقدامات درمانی و حمایتی یکسان و مانیتورینگ بودند.

آنالیز آماری: اطلاعات به دست آمده به صورت انحراف معیار \pm میانگین و فراوانی (درصد) نشان داده شده اند. نحوه توزیع داده های کمی با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. برنامه آماری بکار رفته SPSSTM نسخه ۲۱ بوده است. آزمون کای دو، دقیق فیشر و تی برای گروه های مستقل آماری جهت آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفتند. جهت بررسی تغییرات داده های کمی طی مقاطع زمانی از (Repeated Measures Analysis) RMA استفاده گردید. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

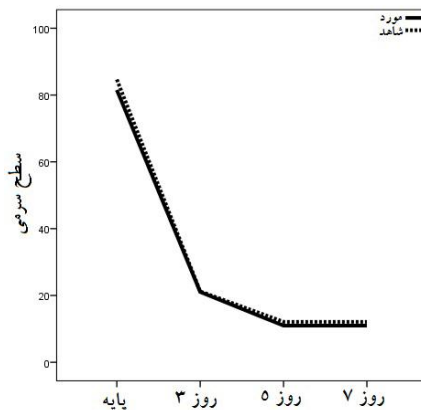
یافته های پژوهش

در گروه مورد ۲۵ بیمار مذکر و ۱۵ بیمار مونث و در گروه شاهد ۲۲ بیمار مذکر و ۱۸ بیمار مونث بودند ($P=0.50$). متوسط سنی در بیماران گروه مورد $33/15 \pm 10/15$ سال (۵۵-۱۵) و در گروه شاهد $34/77 \pm 10/27$ سال (۵۹-۱۴) بود ($P=0.48$). متوسط درصد سوختگی در بیماران گروه مورد $46/83 \pm 5/72$ (۶۰-۴۰) و در گروه شاهد $47/93 \pm 6/16$ (۶۵-۴۰) بود ($P=0.41$). متوسط بستری بیمارستانی در بیماران گروه مورد $8/20 \pm 3/42$ روز (۱۵-۳) و در گروه شاهد $8/58 \pm 3/58$ روز (۱۶-۲) بود ($P=0.63$). متوسط بستری در ICU در بیماران گروه مورد $3/00 \pm 3/53$ روز (۱۲-۰) و در گروه شاهد $4/03 \pm 4/22$ روز (۱۳-۰) بود ($P=0.24$).

متوسط مدت ونتیلیسیون مکانیکی در بیماران گروه مورد $1/42 \pm 2/32$ روز (۸-۰) و در گروه شاهد $2/85 \pm 3/32$ روز (۱۰-۰) بود ($P=0.03$). در گروه مورد ۳۰ بیمار ترخیص شده و ۱۰ بیمار فوت کردند. در

گروه شاهد ۲۹ بیمار ترخیص شده و ۱۱ بیمار فوت کردند ($P=0.80$).
 در گروه مورد متوسط سطح سرمی IL-۶ در زمان های پایه و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد از درمان به ترتیب $۸۱/۹۵ \pm ۶/۷۰$ واحد ($۶۵-۹۰$)، $۲۰/۷۲ \pm ۳/۰۱$ واحد ($۱۵-۳۰$) و $۱۱/۱۲ \pm ۲/۸۸$ واحد ($۵-۱۶$) و در گروه شاهد به ترتیب $۱۱/۱۲ \pm ۲/۸۸$ واحد ($۵-۱۶$) و $۸۳/۹۳ \pm ۴/۵۹$ واحد ($۷۰-۹۰$)، $۲۱/۷۰ \pm ۳/۳۱$ واحد ($۱۶-۳۰$)، $۱۲/۱۱ \pm ۲/۷۶$ واحد ($۶-۱۷$) و $۱۲/۱۱ \pm ۲/۷۶$ واحد ($۶-۱۷$) بود. بر اساس نتایج RMA کاهش سطح سرمی IL-۶ در هر دو گروه با گذشت زمان از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). در عین حال، در مقایسه دو گروه کاهش سطح سرمی IL-۶ در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ($P=0.01$) (نمودار شماره ۱).

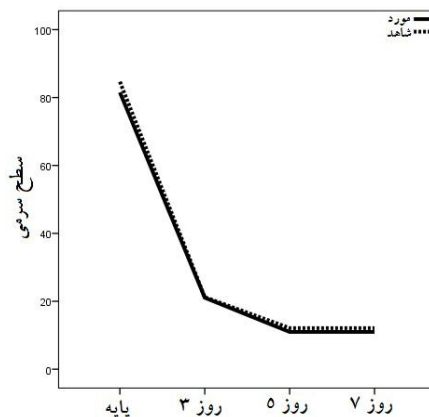
گروه مورد متوسط سطح سرمی TNF α در زمان های پایه و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد از درمان به ترتیب $۲۱۴/۹۸ \pm ۳۰/۰۸$ واحد ($۱۶۵-۳۰۰$)، $۲۴/۷۲ \pm ۱۰/۴۳$ واحد ($۸۸-۱۶۵$) و $۱۸۰/۴۲ \pm ۱۴/۷۵$ واحد ($۱۲-۵۵$) و در گروه شاهد به ترتیب $۲۱۵/۰۵ \pm ۲۳/۸۰$ واحد ($۱۶۷-۲۷۶$)، $۱۱۳/۳۹ \pm ۱۸/۵۹$ واحد ($۸۸-۱۵۶$)، $۲/۷۸ \pm ۱/۵۸$ واحد ($۱-۶$) بود. بر اساس نتایج RMA کاهش سطح سرمی TNF α در هر دو گروه با گذشت زمان از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). با این وجود تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه مشاهده نگردید ($P=0.85$) (نمودار شماره ۲).



نمودار ۱ تغییرات متوسط سطح سرمی IL-۶ بیماران بررسی شده در دو گروه مورد و شاهد

گروه مورد متوسط سطح سرمی TNF α در زمان های پایه و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد از درمان به ترتیب $۲۱۴/۹۸ \pm ۳۰/۰۸$ واحد ($۱۶۵-۳۰۰$)، $۲۴/۷۲ \pm ۱۰/۴۳$ واحد ($۸۸-۱۶۵$) و $۱۸۰/۴۲ \pm ۱۴/۷۵$ واحد ($۱۲-۵۵$) و در گروه شاهد به ترتیب $۲۱۵/۰۵ \pm ۲۳/۸۰$ واحد ($۱۶۷-۲۷۶$)، $۱۱۳/۳۹ \pm ۱۸/۵۹$ واحد ($۸۸-۱۵۶$)، $۲/۷۸ \pm ۱/۵۸$ واحد ($۱-۶$) بود. بر اساس نتایج RMA کاهش سطح سرمی TNF α در هر دو گروه با گذشت زمان از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). با این وجود تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه مشاهده نگردید ($P=0.85$) (نمودار شماره ۲).

گروه مورد متوسط سطح سرمی TNF α در زمان های پایه و روزهای ۳، ۵ و ۷ بعد از درمان به ترتیب $۲۱۴/۹۸ \pm ۳۰/۰۸$ واحد ($۱۶۵-۳۰۰$)، $۲۴/۷۲ \pm ۱۰/۴۳$ واحد ($۸۸-۱۶۵$) و $۱۸۰/۴۲ \pm ۱۴/۷۵$ واحد ($۱۲-۵۵$) و در گروه شاهد به ترتیب $۲۱۵/۰۵ \pm ۲۳/۸۰$ واحد ($۱۶۷-۲۷۶$)، $۱۱۳/۳۹ \pm ۱۸/۵۹$ واحد ($۸۸-۱۵۶$)، $۲/۷۸ \pm ۱/۵۸$ واحد ($۱-۶$) بود. بر اساس نتایج RMA کاهش سطح سرمی TNF α در هر دو گروه با گذشت زمان از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). با این وجود تفاوت آماری معنی داری از این نظر بین دو گروه مشاهده نگردید ($P=0.85$) (نمودار شماره ۲).



نمودار ۲ تغییرات متوسط سطح سرمی TNF α بیماران بررسی شده در دو گروه مورد و شاهد

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تاثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر سطح فاکتورهای التهابی IL-6 و TNF α در بیماران با سوختگی بالای ۴۰ درصد پرداخته شد و در عین حال پیامدهای ملموس کوتاه مدت این مداخله (مدت بستری بیمارستانی و در ICU، مدت ونتیلاسیون مکانیکی و سرانجام بیمارستانی) مورد ارزیابی قرار گرفت. بر اساس نتایج حاصله تجویز پنتوکسی فیلین به طور معنی داری منجر به کاهش بیشتر سطح سرمی IL-6 گردید، ولی تاثیر قابل ملاحظه ای بر سطح سرمی TNF α نداشت. در عین حال تنها متغیر بالینی متاثر از تجویز این دارو مدت تهویه مکانیکی بود که به طور معنی داری در گروه مداخله کوتاه تر از گروه شاهد بود.

مطالعات پیشین صورت پذیرفته در این زمینه را می توان به دو دسته کلی تقسیم نمود: بررسی هایی که عمدتاً بر سوختگی و زخم متمرکز گردیده اند؛ و بررسی هایی که تاثیر این دارو را در جلوگیری از التهاب مورد ارزیابی قرار داده اند.

در دسته اول در یک مطالعه مروری اخیر Ahmadi و Khalili (۲۰۱۶) به بررسی نتایج مطالعات انجام شده در زمینه تاثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر بهبود زخم (و از جمله زخم سوختگی) پرداخته و نتیجه گیری کردند که تجویز این دارو می تواند روند بهبود را تسریع و کیفیت ترمیم زخم را ارتقاء دهد (۸). در مطالعه Rawlins و همکاران (۲۰۰۶) نشان داده شد که تجویز پنتوکسی فیلین می تواند با مهار فیبروبلاست های بالغ اسکار زخم های سوختگی روند بهبودی را تسهیل سازد (۹). در مطالعه Ji و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که در مدل حیوانی سوختگی تجویز پنتوکسی فیلین می تواند از طریق کاهش سطح فاکتورهای التهابی شامل TNF α و IL-6 در بافت مغزی مانع آسیب جدی این ارگان شود (۷). در مطالعه Shoma و همکاران (۲۰۱۰) تاثیر تجویز پنتوکسی فیلین بر زخم ناشی از سوختگی در پی رادیاسیون مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تجویز این دارو در نبود پیامدهای بالینی (کاهش درد، بهبود زخم) تاثیر قابل ملاحظه ای داشت (۱۰). در مطالعه دیگری در همین زمینه Isaac و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که تجویز پنتوکسی فیلین در

بیماران دچار سوختگی می تواند روند بهبود زخم های پری بوکال را ارتقاء دهد (۱۱). در مطالعه Babaei و همکاران (۲۰۱۳) تجویز پنتوکسی فیلین به طور معنی داری روند و کیفیت بهبود زخم های دیابتی را بهبود بخشید. در این مطالعه در بررسی هیستوپاتولوژیک سطح التهاب در گروه مداخله به طور معنی داری تا روز هفتم پایین تر از گروه شاهد بود (۱۲). در مطالعه ای که توسط Ramallo و همکاران (۲۰۱۳) صورت پذیرفت، نشان داده شد که تجویز پنتوکسی فیلین به ویژه در پیشگیری از آسیب ریوی در آسیب سوختگی نقش عمده ای ایفاء می کند (۱۳).

برتری گروه مداخله بر گروه شاهد در مطالعه ما از نظر مدت تهویه مکانیکی نیز به طور مستقیم هم راستا با نتیجه گزارش شده در بررسی فوق است، چرا که این پارامتر دارای نقش پروگنوستیک و تعیین کننده در روند تغییرات در وضعیت بالینی بیماران دچار سوختگی ایفاء می کند.

ریه ها در فرآیند پاسخ التهابی سیستمیک در بیماران دچار سوختگی ارگانی مهم محسوب می شوند، چرا که دارای ظرفیت بالایی در تولید واسطه های التهابی و گونه های اکسیژن رادیکال می باشند. سلول های پنوموسیتی ممکن است توسط مواد مختلفی فعال شوند که از آن جمله می توان به گونه های اکسیژن رادیکال، وازودیلاتورها و مدياتورهای شیمیایی اشاره نمود. این مواد در عوض منجر به افزایش شدت پاسخ التهابی می گردند که نتیجه آن افزایش ادم، تغییرات سورفاکتانت، انسداد برونش و هیپوکسی است. این مواد هم چنین می توانند از طریق ورود به جریان خون سیستمیک در بیماران دچار سوختگی وضعیت التهابی را از سطح ریه ها به وضعیتی عمومی تر گسترده سازند (۱۴).

بیش از ۵ دهه است که نشان داده شده سوختگی وسیع می تواند منجر به تغییرات عمده در عملکرد ایمنی گردد که نتیجه آن عفونت های سیستمیک تهدیدکننده حیات، سپسیس، نارسایی چندارگانی و حتی مرگ است. سوختگی های وسیع و عمیق تاثیرات گسترده ای بر سلول ها و مولکول های سیستم ایمنی دارند. هرچند مکانیسم اصلی آسیب های ناشی از

IL-6 در بیماران همودیالیزی شود (۲۰).
 بر عکس در بررسی Myers و همکاران (۲۰۰۲) در یک مدل حیوانی (خوک) نشان داده شد که تجویز پنتوکسی فیلین در حیوان دچار پلوروپنومونی تاثیر عمده ای بر سطح سرمی TNF α و پیامدهای بالینی ندارد. یکی از توجیحات مطرح شده در این زمینه عدم رسیدن دوز کافی دارو به مقاصد عملکردی مطرح شده است (۲۱). در همین راستا، Hemmer و همکاران (۱۹۹۷) نیز در مطالعه خود نشان دادند که تجویز پنتوکسی فیلین در بیماران مبتلا به مالاریا فالسی پاروم نمی تواند منجر به کاهش معنی دار در سطح سرمی TNF α و بهبود پیامدهای بالینی گردد (۲۲). در مطالعه ای دیگر توسط Reimund و همکاران (۱۹۹۷) تجویز پنتوکسی فیلین در بیماران دچار بیماری التهابی روده، برعکس نتایج مطالعه ما، باعث کاهش معنی دار سطح TNF α گردید، در حالی که تاثیری بر سطح IL-6 نداشت (۲۳). در مطالعه Zeni و همکاران (۱۹۹۶) نیز مشابه همین نتایج گزارش گردید (۲۴).

همان گونه که ملاحظه می گردد نتایج مطالعات مختلف در این زمینه همواره هم راستا نبوده و گهگاه تناقضاتی دیده می شود. علاوه بر توجیحات عمومی نظیر تفاوت در حجم نمونه، اشکالات متودولوژیک، دوز مصرفی و مدت پیگیری به نظر می رسد تاثیر پنتوکسی فیلین در شرایط مختلف متفاوت است. مطالعه فعلی از آن جهت که برای اولین بار در بیماران دچار سوختگی بالای ۴۰ درصد انجام گردیده حائز اهمیت فراوان است. نتایج این مطالعه از نظر تاثیر مثبت این دارو بر مدت تهویه مکانیکی و نیز کاهش سطح IL-6 قابل توجه بوده و براین اساس، انجام مطالعات آتی در رسیدن به نتایج قطعی تر کمک کننده تر خواهد بود.
 این مطالعه تحت شماره ۱۲/۱۵-۹۴/۳ کمیته منطقه ای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز به تصویب رسیده است.

References

1. Farina JA JR, Rosique MJ, Rosique RG. Curbing inflammation in burn patients. *Int J Inflam.* 2013;7:15645. DOI: 10.1155/2013/715645

سوختگی از طریق سیستم التهابی هنوز به درستی شناخته نشده است، ولی به نظر می رسد ریه ها با ایجاد محیطی برای تجمع نوتروفیل ها که منجر به افزایش قابل ملاحظه سطوح فاکتورهای التهابی نظیر IL-1، TNF α ، IL-6 و PGE ۲ می گردد، نقش مهمی در این فرآیند تخریبی ایفاء می کنند (۱۵).

تجمع نوتروفیل ها در ریه ها در بیماران دچار آسیب ناشی از سوختگی در برخی مطالعات تاکید شده است (۱۶،۱۷)

در مطالعه Heinze و همکاران (۲۰۰۷) در بیماران تحت عمل جراحی قلب نشان داده شد که تجویز پنتوکسی فیلین، مشابه با یافته مطالعه ما، می تواند طول مدت نیاز به تهویه مکانیکی را به طور معنی داری کاهش دهد، ولی تاثیر چندانی بر اسیر متغیرها نظیر مدت بستری و پیامد نهایی ندارد (۱۸).

این که چرا در مطالعه فعلی ما شاهد تفاوت معنی دار آماری از نظر سایر متغیرهای بالینی نظیر مدت بستری بیمارستانی، مدت بستری در ICU و پیامد بیمارستانی بین دو گروه مورد و شاهد نبودیم شاید به دلیل طول مدت کوتاه بررسی و شدت آسیب سوختگی در بیماران باشد. به همین دلیل انجام مطالعات آتی با در نظر گرفتن پیامدهای طولانی مدت تر و نیز طبقه بندی بیماران بر اساس شدت سوختگی ممکن است بتواند در رسیدن به نتایج قطعی تر کمک کننده باشد.

در دسته دوم مطالعات مورد اشاره، Fernandes و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تجویز پنتوکسی فیلین می تواند در بیماران دچار بیماری عروق کرونری فاکتورهای پیش التهابی (از جمله TNF α و IL-6) را کاهش و فعالیت ضدالتهابی را افزایش می دهد (۱۹).

در مطالعه González-Espinoza و همکاران (۲۰۱۲) نیز نشان داده شد که تجویز پنتوکسی فیلین می تواند منجر به کاهش سطح سرمی TNF α و

2. Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg C, Steintraesser L, Vogt PM, et al. Inflammatory response to burn trauma nicotine attenuates proinflammatory cytokine levels. *Eplasty* 2014;14-46.

3. Lak S, Ostadrahimi A, Nagili B, Asgharijafarabadi M, Beigzali S, Salehi F, et al. [Anti-inflammatory effect of Taurine in burned patients]. *Adv Pharmaceut Bull* 2015; 5:531-6. (Persian)
4. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the sepsis occurrence in acutely Ill Patients study. *Inten Care Med* 2006; 32:421-7. doi: 10.1007/s00134-005-0039-8
5. Le Campion ER, Jukemura J, Coelho AM, Patzina R. Effects of intravenous administration of pentoxifylline in pancreatic ischaemia reperfusion injury. *J Int Hepato Pancreat Biliar* 2013; 15 :588-94. doi.org/10.1111/hpb.12013
6. Hashemi M. [The study of pentoxifylline drug effects on renal apoptosis and BCL-2 gene expression changes following ischemic reperfusion injury in Rat]. *Iranian J Pharmaceut Res* 2014; 13 :181-9. (Persian)
7. Ji Q, Jia H, Dai H, Li W, Zhang L. Protective effects of pentoxifylline on the brain following remote burn injury. *J Int Soc Burn Injur* 2010; 36:1300-8. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012668
8. Ahmadi M, Khalili H. [Potential benefits of pentoxifylline on wound healing]. *Exp Rev Clin pharmacol* 2016; 9:129-42. (Persian) doi: 10.1586/17512433.2016.1109443
9. Rawlins JM, Lam WL, Karoo RO, Naylor IL, Sharpe DT. Pentoxifylline inhibits mature burn scar fibroblasts in culture. *J Int Soc Burn Injur* 2006; 32:42-5. doi: 10.1016/j.burns.2005.08.004
10. Shoma A, Eldars W, Noman N, Saad M, Elzahaf E, Abdalla M, et al. Pentoxifylline and local honey for radiation induced burn following breast conservative surgery. *Current Clin Pharmacol* 2010; 5:251-6. doi: 10.2174/157488410793352030
11. Isaac C, Carvalho VF, Paggiaro AO, Maio M, Ferreira MC. Intralesional pentoxifylline as an adjuvant treatment for perioral post burn hypertrophic scars. *J Int Soc Burn Injur* 2010; 36:831-5. doi: 10.1016/j.burns.2009.11.002
12. Babaei S, Bayat M, Nouruzian M, Bayat M. [Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin induced diabetic Rats]. *European J Pharmacol* 2013; 700:165-72. (Persian) doi: 10.1016/j.ejphar.2012.11.024
13. Ramallo BT, Lourenco E, Cruz RH, Almeida JC, Taha MO, Silva PY, et al. A comparative study of pentoxifylline effects in adult and aged rats submitted to lung dysfunction by thermal injury. *Acta Cirurg Brasileira* 2013; 28:154-9. doi: 10.1097/01.ccm.0000435676.68435.56
14. Herndon DN, Traber DL. Pulmonary circulation and burns and trauma. *J Trauma* 1990; 30:41-4. doi: 10.1097/00005373-199012001-00011
15. Chen LW, Hwang YC, Wang JS, Chen JS, Hsu CM. Inhibition of nitric oxide synthase reverses the effect of albumin on lung damage in burn. *J Am Coll Surge* 2005; 200:574-83. doi: 10.1016/j.wneu.2018.03.183
16. Stengle J, Meyers R, Pyle J, Dries DJ. Neutrophil recruitment after remote scald injury. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17:14-8.
17. Hansbrough JF, Wikstrom T, Braide M, Tenenhaus M, Rennekampff OH, Kiessig V, et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a Rat model of thermal injury. *J Surg Res* 1996; 61:17-22. doi.org/10.1006/jsre.1996.0074
18. Heinze H, Rosemann C, Weber C, Heinrichs G, Bahlmann L, Misfeld M, et al. A single prophylactic dose of pentoxifylline reduces high dependency unit time in cardiac surgery a prospective randomized and controlled study. *European J Cardiol Thorac Surge* 2007; 32:83-9. doi: 10.5152/akd.2014.5883
19. Fernandes JL, de Oliveira RT, Mamoni RL, Coelho OR, Nicolau JC, Blotta MH, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease a randomized placebo controlled study. *Atherosclerosis* 2008; 196:434-42. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.11.032
20. Gonzalez L, Rojas E, Medina M, Pena P, Gomez B, Cueto AM. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and Creactive protein in hemodialysis patients results of a randomized double blind, controlled clinical trial. *Nephrol European Renal Ass* 2012; 27:2023-8. doi: 10.1093/ndt/gfr579
21. Myers MJ, Baarsch MJ, Murtaugh MP. Effects of pentoxifylline on inflammatory

cytokine expression and acute pleuropneumonia in swine. *Immunobiology* 2002; 205:17-34. doi: 10.1078/0171-2985-00108

22. Hemmer CJ, Hort G, Chiwakata CB, Seitz R, Egbring R, Gaus W, et al. Supportive pentoxifylline in falciparum malaria: no effect on tumor necrosis factor alpha levels or clinical outcome a prospective, randomized placebo controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56:397-403. doi: 10.4269/ajtmh.1997.56.397

23. Reimund JM, Dumont S, Muller CD, Kenney JS, Kedinger M, Baumann R, et al. In vitro effects of oxpentifylline on inflammatory cytokine release in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:475-80. doi: 10.1136/gut.40.4.475

24. Zeni F, Pain P, Vindimian M, Gay JP, Gery P, Bertrand M, et al. Effects of pentoxifylline on circulating cytokine concentrations and hemodynamics in patients with septic shock results from a double blind randomized placebo controlled study. *Crit Care Med* 1996; 24:207-14.

Evaluation of the Effect of Pentoxifylline on Inflammatory Biomarker Serum Levels in Patients with Burn Injuries above 40%

Maghsoodi H¹, Ladan A^{2*}

(Received: December 9, 2017

Accepted: May 14, 2018)

Abstract

Introduction: One of the important mechanisms of injury in patients with severe burn trauma is an inflammatory response. The results of several studies showed that methods trying to reduce the levels of pivotal proinflammatory factors in such patients may enhance survival and decrease the occurrence of early and late complications. Pentoxifylline is a well-known medication in terms of acting against proinflammatory factors. It is still unknown whether the administration of this drug in patients with burn injuries may have beneficial outcomes or not. Therefore, this study aimed to evaluate this hypothesis in patients with burn injuries over 40%.

Methods and Materials: In this randomized controlled clinical trial, a total of 80 patients with burn injuries over 40% of body surface area were randomly assigned into groups of experimental (receiving oral pentoxifylline 400 mg/three times a day) and placebo. Serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) were compared between the two groups on days 3, 5 and 7. Other variables included the duration of hospital stay, intensive care unit (ICU) stay, mechanical ventilation, and patient's outcome during hospitalization. *Ethics*

code: 94/3-12/15, *Clinical trial:* IRCT2017050133737N1

Findings: According to the results, the two groups were similar in terms of age, gender, and the extent of burn injuries. There were no significant differences between the two groups regarding the mean duration time of hospital stay, ICU stay, or outcome during hospitalization. However, the mean duration of mechanical ventilation was significantly shorter in the experimental group (1.42 days vs. 2.85 days, P=0.03). Although a significant decrease was observed in serum levels of IL-6 and TNF α in two groups during the hospital stay, the drop in IL-6 level was significantly more prominent in the experimental group, compared to control group(P=0.01).

Discussion & Conclusions: Pentoxifylline may decrease the duration of mechanical ventilation and hasten the drop of IL-6 serum level in patients with burn injuries over 40%.

Keywords: Burn, Inflammation, Interleukin-6 (IL-6), Pentoxifylline, Tumor necrosis factor-alpha(TNF- α)

1. Dept of Surgery, Sina Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2. Dept of Surgery, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Iran

* Corresponding author Email: Moslem.muh@gmail.com