

تعیین تأثیر داروی پنتوکسی فیلین بر روند بهبود بافت در بیماران دچار قطع تروماتیک نوک انگشتان: یک کار آزمایشی بالینی تصادفی

چکیده:

مقدمه: هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر داروی پنتوکسی فیلین بر روند بهبود زخم‌های ناشی از قطع تروماتیک نوک انگشتان دست در بیماران علی‌الخصوص بیمارانی که به تسریع درمان و نتایج بهتر نیاز دارند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۵۲ بیمار انجام شد که به دلیل قطع انگشتان ناشی از تروما به بیمارستان مراجعه کرده بودند. بیماران به دو گروه مداخله (دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین) و گروه کنترل (دریافت‌کننده دارونما) تقسیم شدند. داروی پنتوکسی فیلین در گروه مداخله به میزان ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۲۱ روز تجویز شد. ارزیابی‌ها در سه زمان (روز هفتم، چهاردهم و بیست و یکم) از نظر وضعیت زخم و پیش‌آگهی درمان انجام شد.

نتایج و بحث: نتایج نشان داد که در روز هفتم، درصد کمتری از بیماران گروه مداخله دچار نکروز مرکزی و حاشیه‌ای بودند. همچنین در روزهای چهاردهم و بیست و یکم، بهبود قابل‌توجهی در وضعیت زخم‌ها در گروه مداخله مشاهده شد و پیش‌آگهی درمان در این گروه به طور معناداری بهتر بود. در روز بیست و یکم، ۹۰٪ از بیماران گروه مداخله به بهبودی کامل رسیدند، درحالی‌که در گروه کنترل این رقم ۷۵٪ بود. همچنین، عوارض جانبی پنتوکسی فیلین در گروه مداخله کم و موقتی بود و هیچ‌کدام از بیماران نیاز به قطع دارو نداشتند.

نتیجه‌گیری: استفاده از پنتوکسی فیلین به‌عنوان درمان مکمل در بیماران مبتلا به قطع انگشت ناشی از تروما، تأثیر مثبت و قابل‌توجهی در تسریع بهبودی زخم‌ها و بهبود پیش‌آگهی درمان دارد.

واژگان کلیدی: پنتوکسی فیلین، قطع عضو تروماتیک، آسیب‌های انگشت، بهبود زخم

پذیرش مقاله: ۴۰ روز قبل از چاپ

دکتر سلمان آذر سینا، دکتر آروین نجفی، دکتر سعید بهجتی، دکتر محمدسجاد میرحسینی، دکتر آرمین تاجیک،

دکتر امیرمحمد کشاورز حسنی، دکتر حمیدرضا بالایی سریزدی، دکتر سارا محبی

مقدمه

آسیب‌های انگشت از شایع‌ترین صدمات در زمینه ارتوپدی هستند و این آسیب‌ها به‌ویژه در مشاغل صنعتی و کارگاه‌ها مشاهده می‌شوند. این آسیب‌ها، علاوه بر ایجاد درد و ناراحتی اغلب به ناتوانی‌های جسمی و اجتماعی چشمگیر منجر می‌شوند و در بسیاری از موارد به عوارض جدی شغلی می‌انجامند^(۱). قطع انگشت، به‌ویژه نوک انگشت، نه تنها پیامدهای جسمی دارد، بلکه مشکلات روانی و اجتماعی قابل‌توجهی نیز برای بیماران به وجود می‌آورد. چنین ناتوانی‌هایی می‌تواند موجب از دست رفتن توانایی انجام دادن کارهای روزمره، کاهش کیفیت زندگی و در نهایت ترک شغل یا تغییر فعالیت‌های شغلی شود. در این زمینه، انتخاب روش درمانی مناسب برای ترمیم آسیب‌های انگشت اهمیت ویژه‌ای دارد، به‌ویژه زمانی که هدف بیمار بازگشت سریع به کار باشد.

بسیاری از بیمارانی که به دلیل صدمات تروماتیک به بیمارستان‌ها مراجعه می‌کنند معمولاً افرادی هستند که در مشاغل صنعتی و کارگاهی فعالیت دارند. این افراد اغلب از نظر مالی قادر به پرداخت هزینه‌های بالای درمان نیستند و به روش‌های درمانی‌ای نیاز دارند که هم مقرون‌به‌صرفه و هم کارآمد باشند تا بتوانند در کوتاه‌ترین زمان ممکن به کار خود بازگردند. بنابراین، انتخاب روش‌های درمانی - که نه تنها هزینه‌ها را کاهش دهند، بلکه زمان بهبودی را نیز کوتاه کنند - مسئله‌ای کلیدی در مدیریت این بیماران است. ترمیم جراحی قطع نوک انگشت اغلب با دشواری‌های متعددی همراه است. انتخاب مؤثرترین روش درمانی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی مدت زمان بستری شدن در بیمارستان را کاهش دهد، روند بهبودی را تسریع کند و عوارض را به حداقل برساند. در این زمینه، استفاده از داروهایی که التهاب را کاهش می‌دهند و میکروسیر کولاسیون را بهبود می‌بخشند تا روند بهبودی تسریع شود به رویکردی نوین و قابل‌توجه تبدیل شده است^(۲).

۱. گروه ارتوپدی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید مدنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۲. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

نویسنده مسئول:

دکتر آرمین تاجیک

Email address:
armintajik.srgn@gmail.com

آسیب‌های تروماتیک دست و انگشتان، از نظر شیوع، از علل شایع مراجعه به بخش اورژانس به شمار می‌روند، به طوری که سالانه بیش از ۴۵ هزار مورد قطع انگشت ناشی از آسیب تروماتیک در ایالات متحده آمریکا گزارش می‌شود. این آسیب‌ها در مردان سه برابر زنان رخ می‌دهند و بیشترین میزان قطع نوک انگشت در کودکان زیر پنج سال مشاهده می‌شود، به ویژه در حوادث مرتبط^(۴،۵).

آناتومی نوک انگشت از چندین ساختار تشکیل شده است از جمله فالانکس دیستال (distal phalanx)، تاندون‌ها، رباط‌ها، ماتریکس ژرمنال و استریل، صفحه ناخن و بافت‌های زیرجلدی. فالانکس دیستال شامل تافت (tuft) (سر)، دیافیز (diaphysis) (میله) و پایه با سطح مفصلی است. ساختار پری‌اونیکیوم (perionychium) شامل بستر ناخن، پارانیکیوم (paronychium)، اپونیکیوم (eponychium) و چین ناخن است که از صفحه ناخن و ماتریکس زیرین آن محافظت می‌کنند^(۶). برای درک بهتر انواع گوناگون آسیب‌های نوک انگشت، چندین سیستم طبقه‌بندی پیشنهاد شده است از جمله سیستم‌های فاسلر، روزنتال، آن، تامای، سباستین و چونگ و به‌تازگی سیستم PNB که مخفف Bone، Nerve، Pulp (بافت نرم، عصب و استخوان) است^(۷). اوانز و برنادیس (Evans and Bernadis) سیستم PNB را با استفاده از روش امتیازدهی معرفی کردند تا، با اختصاص کدی سه‌رقمی، شدت آسیب به بافت نرم، اعصاب و استخوان به‌طور دقیق‌تر توصیف شود. یکی از سیستم‌های طبقه‌بندی پرکاربرد سیستم روزنتال است که در سال ۱۹۸۳ معرفی شد. این سیستم قطع نوک انگشتان را به سه ناحیه تقسیم می‌کند: ناحیه یک: آسیب‌های به‌وجودآمده در قسمت فالانکس دیستال استخوانی؛ ناحیه دو: آسیب‌های به‌وجودآمده بین لونولا و فالانکس دیستال و ناحیه سه: آسیب‌های به‌وجودآمده در پروگزیمال به لونولا^(۸). آسیب‌های ناحیه یک عموماً به‌صورت محافظه‌کارانه مدیریت می‌شوند، زیرا ماتریکس ژرمنال سالم باقی می‌ماند. در مقابل، آسیب‌های نواحی دو و سه به ماتریکس ژرمنال گسترش می‌یابند و بنابراین معمولاً به مدیریت جراحی نیاز دارند^(۹). درمان‌های جراحی آسیب نوک انگشت به چهار دسته اصلی تقسیم می‌شوند. دسته اول شامل ترمیم بستر ناخن است که در بریدگی‌های ساده با استفاده از بخیه‌های جذبی در بخش اورژانس انجام می‌شود. با این حال، در آسیب‌های پروگزیمال ابتدا باید ماتریکس ژرمنال ارزیابی شود. به‌جای قطع انگشت، بازسازی انگشت قطع شده معمولاً ترجیح داده می‌شود؛ زیرا نتایج عملکردی بهتری دارد و به بهبود سریع‌تر منجر می‌شود. به‌طور متوسط، بیماران ظرف ۴۷ روز به کار بازمی‌گردند^(۱۰-۱۱). دسته چهارم درمان جراحی شامل بازکاشت نوک انگشت است، مشروط بر اینکه ساختارهای آناتومیک حفظ شده باشند. این روش به آناتوموز عروقی نیاز دارد و انگشت قطع شده باید فوراً در گاز استریل آغشته به محلول نمکی معمولی پیچیده شود و در مخلوطی از یخ و آب نگهداری شود^(۱۱-۱۲). نوک انگشتان قطع شده تحت شرایط ایسکمی گرم به مدت ۶ الی ۱۲ ساعت و تحت شرایط ایسکمی سرد به مدت ۲۴ الی ۳۰ ساعت قابل نگهداری هستند^(۱۳-۱۴). پنتوکسی فیلین

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی است که به منظور بررسی اثر پنتوکسی فیلین بر روند ترمیم زخم‌های ناشی از قطع نوک انگشت به‌صورت تروماتیک طراحی شده است. این مطالعه با هدف مقایسه آثار درمانی پنتوکسی فیلین در مقایسه با دارونما (Placebo) انجام شد. جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی بود که در سال ۲۰۲۳ به بخش

شدند. هر گروه شامل ۲۶ شرکت‌کننده بود - ۱۳ مرد و ۱۳ زن - که در مجموع توزیع جنسیتی ۵۰ درصد مرد و ۵۰ درصد زن را نشان می‌داد. میانگین سن در گروه مداخله ۳۹/۶۲ سال (SD: ۱۰/۵۶) و در گروه مقایسه ۳۵ سال (SD: ۱۲/۴۶) بود. تفاوت سنی بین دو گروه از نظر آماری معنادار نبود ($P = ۰/۰۶۱$). به این ترتیب، تفاوت معناداری در توزیع جنسیتی بین گروه‌ها مشاهده نشد (جدول ۱).

وضعیت زخم در طول دوره درمان در سه زمان پس از جراحی یعنی روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ به‌طور کامل ارزیابی شد.

بر اساس ارزیابی‌های انجام‌شده در روز ۷ مشخص شد که در گروه مداخله، ۲۰ شرکت‌کننده (۷۶/۹ درصد) دچار نکروز مرکزی دوسوم شده بودند، در حالی که این وضعیت در گروه مقایسه در ۲۴ شرکت‌کننده (۹۲/۳ درصد) مشاهده شد. علاوه بر این، نکروز حاشیه‌ای در ۶ شرکت‌کننده (۲۳/۱ درصد) گروه مداخله و در ۲ شرکت‌کننده (۷/۷ درصد) گروه مقایسه شناسایی شد (جدول ۲ و ۳).

در مرحله بعدی ارزیابی داده‌های بیماران در روز ۱۴ پس از جراحی مشاهده شد. در گروه مداخله، ۱۴ شرکت‌کننده (۵۳/۸ درصد) دچار نکروز مرکزی یک‌سوم و ۶ شرکت‌کننده (۲۳/۱ درصد) دچار نکروز مرکزی مقابل، در گروه مقایسه، ۶ شرکت‌کننده (۲۳/۱ درصد) دچار نکروز مرکزی یک‌سوم و ۲۱ شرکت‌کننده (۸۰/۸ درصد) دچار نکروز مرکزی دوسوم شدند.

درباره نکروز حاشیه‌ای در روز ۱۴، این وضعیت در ۶ شرکت‌کننده (۲۳/۱ درصد) گروه مداخله و تنها در یک شرکت‌کننده (۳/۸ درصد) گروه مقایسه مشاهده شد (جدول‌های ۴ و ۵).

ارزیابی‌های نهایی در روز ۲۱ انجام شد و نتایج به شرح زیر بود: در روز ۲۱، در گروه مداخله، ۴ نفر (۱۵/۴ درصد) دچار نکروز مرکزی مرحله یک‌سوم، ۲ نفر (۷/۷ درصد) دچار نکروز مرکزی مرحله دوسوم، ۴ نفر (۱۵/۴ درصد) تحت قطع انگشت قرار گرفتند و ۴ نفر (۱۵/۴ درصد) دچار نکروز محیطی بودند. در این گروه، ۱۲ نفر (۴۶/۲ درصد) در روز ۲۱ بهبودی نشان دادند (جدول ۶).

در روز ۲۱، در گروه کنترل، یک بیمار (۳/۸ درصد) دچار نکروز یک‌سوم، ۱۰ بیمار (۳۸/۵ درصد) دچار نکروز مرکزی و ۱۱ بیمار (۴۲/۳ درصد) تحت قطع انگشت قرار گرفتند. در این گروه، ۴ بیمار (۱۵/۴ درصد) تا روز ۲۱ بهبودی نشان دادند (جدول ۷).

پیش‌آگهی تمام ۵۲ بیمار در طول دوره درمان کاملاً ارزیابی شد. این ارزیابی‌ها در سه روز انجام شدند: روز ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از جراحی. در روز ۷ پس از جراحی، تفاوت معناداری در پیش‌آگهی بین دو گروه مشاهده نشد. بهبود نسبی در روند درمان در ۴۰ درصد بیماران گروه مداخله و ۳۸ درصد بیماران گروه مقایسه مشاهده شد ($P = ۰/۲۴۸$). به نظر می‌رسید که پنتوکسی فیلین تأثیر فوری در پیش‌آگهی درمان نداشت و اثر آن در روزهای بعد بیشتر نمایان شد.

اورژانس بیمارستان شهید مدنی کرج مراجعه کردند و تحت ترمیم جراحی زخم‌های ناشی از قطع انگشت به دلیل آسیب تروماتیک قرار گرفتند. شرکت‌کنندگان بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده شمول و عدم شمول انتخاب شدند. معیارهای شمول شامل مراجعه به بخش اورژانس با قطع نوک انگشت ناشی از ترومای فیزیکی و قرار گرفتن در بازه سنی ۱۸ تا ۶۵ سال بود. معیارهای عدم شمول عبارت بودند از سابقه بیماری‌های روماتولوژیک یا عروقی، دیابت، اختلالات ترمیم زخم، مصرف سیگار، مکمل‌های غذایی یا دارویی شناخته‌شده و هرگونه بیماری زمینه‌ای که بر ترمیم زخم تأثیرگذار باشد.

حجم نمونه با استفاده از فرمول کوهن (Cohen) و نرم‌افزار G*Power محاسبه شد. با فرض سطح معناداری صفر.

با فرض سطح معناداری ۰/۰۵، توان آماری ۸۰ درصد و اندازه اثر ۰/۸، حجم نمونه مورد نیاز برای هر گروه (کنترل و مداخله) ۲۶ نفر تعیین شد و در مجموع ۵۲ شرکت‌کننده در مطالعه شرکت کردند. روش نمونه‌گیری سرشماری به کار گرفته شد و تمام بیماران واجد شرایط، که به بخش اورژانس بیمارستان شهید مدنی مراجعه کردند و تحت درمان جراحی قرار گرفتند، در مطالعه ثبت شدند.

در این مطالعه، ۵۲ بیمار به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. در گروه مداخله، بیماران پنتوکسی فیلین به دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۲۱ روز دریافت کردند. در گروه کنترل، دارونمایی مشابه پنتوکسی فیلین از نظر ظاهر تجویز شد. روند بهبودی زخم بر اساس چندین پارامتر از جمله عفونت زخم، عوارض ناشی از دارو و سرعت ترمیم ارزیابی شد. ارزیابی‌ها بر میزان بازسازی عروقی، بازگشت عملکرد طبیعی در ناحیه زخم و میزان بهبود جای جراحی متمرکز بود. داده‌های بیماران با استفاده از چک‌لیستی که محققان به‌طور خاص طراحی کرده بودند جمع‌آوری شد و سپس برای تحلیل آماری در نرم‌افزار SPSS وارد شد.

داده‌ها با استفاده از آزمون تی تحلیل شدند و، در مواردی که داده‌ها از توزیع نرمال پیروی نمی‌کردند، آزمون غیرپارامتریک معادل گرفته شد. در این مطالعه، متغیرهای مخدوش‌کننده مانند سن و جنسیت از طریق تصادفی‌سازی کنترل شدند.

نتایج

در این مطالعه، ۵۲ بیمار مبتلا به قطع تروماتیک انگشت به‌طور تصادفی به یکی از دو گروه تقسیم شدند: گروه مداخله (دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین) و گروه مقایسه (دریافت‌کننده سایر درمان‌ها یا بدون درمان). هدف مطالعه ارزیابی اثربخشی پنتوکسی فیلین در تسریع ترمیم زخم و بهبود پیش‌آگهی درمانی بود. داده‌ها در چند زمان پس از جراحی (روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱) جمع‌آوری و تحلیل شدند در خط مبنای گروه‌ها از نظر ویژگی‌های جمعیت‌شناختی به‌طور تصادفی و یکنواخت همسان‌سازی

جدول ۱: عدد کل جمعیت آماری تحت مطالعه

گروه‌ها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	خطای انحراف معیار
مداخله‌ای	۲۶	۳۹/۶۲	۸/۹۱۸	۱/۷۴۹
مقایسه‌ای	۲۶	۳۵	۸/۴۴۷	۱/۶۵۷
سن				

جدول ۲: وضعیت زخم پس از ۷ روز در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین (گروه مداخله‌ای)

فرآوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
نکروز مرکزی دوسوم	۲۰	۷۶/۹	۷۶/۹
نکروز حاشیه‌ای	۶	۲۳/۱	۲۳/۱
کل	۲۶	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۳: وضعیت زخم پس از ۷ روز در گروهی که پنتوکسی فیلین دریافت نکرده‌اند (گروه مقایسه‌ای)

فرآوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
نکروز مرکزی دوسوم	۲۴	۹۲/۳	۹۲/۳
نکروز حاشیه‌ای	۲	۷/۷	۱۰۰
کل	۲۶	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۴: وضعیت زخم پس از ۱۴ روز در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین (گروه مداخله‌ای)

فرآوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
نکروز مرکزی یک‌سوم	۱۴	۵۳/۸	۵۳/۸
نکروز دوسوم	۶	۲۳/۱	۷۶/۹
نکروز حاشیه‌ای	۶	۲۳/۱	۱۰۰
کل	۲۶	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۵: وضعیت زخم پس از ۱۴ روز در گروهی که پنتوکسی فیلین دریافت نکرده‌اند (گروه مقایسه‌ای)

فرآوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
نکروز مرکزی یک‌سوم	۴	۱۵/۴	۱۵/۴
نکروز دوسوم	۲۱	۸۰/۸	۹۶/۲
نکروز حاشیه‌ای	۱	۳/۸	۱۰۰
کل	۲۶	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۶: وضعیت زخم پس از ۲۱ روز در گروهی که پنتوکسی فیلین دریافت نکرده‌اند (گروه مقایسه‌ای)

فرآوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
نکروز مرکزی یک‌سوم	۱	۳/۸	۳/۸
نکروز دوسوم	۱۰	۳۸/۵	۴۲/۳
قطع عضو	۱۱	۴۲/۳	۸۴/۶
بهبود یافتن	۴	۱۵/۴	۱۰۰
کل	۲۶	۱۰۰	۱۰۰

جدول ۷: وضعیت زخم پس از ۲۱ روز در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین (گروه مداخله‌ای)

فراوانی	درصد فراوانی	درصد اعتبار	درصد تجمعی
۴	۱۵/۴	۱۵/۴	۱۵/۴
۲	۷/۷	۷/۷	۲۳/۱
۴	۱۵/۴	۱۵/۴	۳۸/۵
۱۲	۴۶/۲	۴۶/۲	۸۴/۶
۴	۱۵/۴	۱۵/۴	۱۰۰
۲۶	۱۰۰	۱۰۰	

بحث

پنتوکسی فیلین از مشتقات متیل‌گزانتین است که از طریق اصلاح تنوبرومین (Theobroma) استخراج شده از کاکائو یا چای با استفاده از گروه هگزیدون سنتز می‌شود^(۳۱). مطالعات متعددی اثربخشی این دارو را در درمان بیماری‌های عروقی محیطی مانند ایسکمی مغزی و واسکولیت آمبولیک مزمن نشان داده‌اند^(۳۲). پنتوکسی فیلین با کاهش ویسکوزیته خون، بهبود اکسیژن‌رسانی بافتی و افزایش انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز عمل می‌کند^(۳۳). علاوه بر این، شواهد اخیر نشان می‌دهد که پنتوکسی فیلین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را مهار می‌کند و گردش خون مویرگی و اکسیژن‌رسانی بافتی را در ارگان‌های مختلف بهبود می‌بخشد^(۳۴).

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر این دارو در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر ترمیم بافت در بیماران مبتلا به قطع تروماتیک نوک انگشت انجام شد.

در این مطالعه، ۵۲ بیمار (۲۶ مرد و ۲۶ زن) با میانگین سنی ۳۹/۶۲ سال در گروه مداخله و ۳۵ سال در گروه کنترل ارزیابی شدند. پیش‌آگهی در روزهای ۱۴، ۷ و ۲۱ پس از جراحی بررسی شد. در روز ۷، میزان ۷۶/۹ درصد بیماران گروه مداخله دچار نکروز مرکزی دوسوم بودند، در حالی که این میزان در گروه کنترل ۹۲/۳ درصد بود. نکروز حاشیه‌ای در ۲۳/۱ درصد بیماران گروه مداخله و ۷/۷ درصد بیماران گروه کنترل مشاهده شد. در روز ۱۴، ۵۳/۸ درصد بیماران گروه مداخله دچار نکروز مرکزی یک‌سوم و ۲۳/۱ درصد دچار نکروز دوسوم بودند، در حالی که این مقادیر در گروه کنترل به ترتیب ۲۳/۱ درصد و ۸۰/۸ درصد گزارش شد. نکروز حاشیه‌ای در ۲۳/۱ درصد بیماران گروه مداخله و ۳/۸ درصد بیماران گروه کنترل مشاهده شد. در روز ۲۱، در گروه مداخله، ۱۵/۴ درصد بیماران دچار نکروز مرکزی یک‌سوم، ۷/۷ درصد دچار نکروز دوسوم، ۱۵/۴ درصد تحت قطع انگشت قرار گرفتند و ۱۵/۴ درصد دچار نکروز حاشیه‌ای بودند. در مجموع، ۴۶/۲ درصد بیماران گروه مداخله بهبود نشان دادند. در مقابل، در گروه کنترل، ۳/۸ درصد بیماران دچار نکروز یک‌سوم، ۸۰/۸ درصد دچار نکروز دوسوم و ۴۲/۳ درصد به قطع انگشت نیاز داشتند و فقط ۱۵/۴ درصد بیماران بهبود یافتند.

تا روز ۱۴ پس از جراحی، گروه مداخله پیش‌آگهی بهتری نشان داد. میزان ۷۰ درصد بیماران گروه مداخله در مقایسه با ۵۵ درصد بیماران گروه مقایسه پیشرفت قابل‌توجه‌تری داشتند ($P < 0/0001$). این تفاوت به‌ویژه در بهبود عملکرد و کاهش عوارض مرتبط با درمان در گروه مداخله قابل توجه بود.

در روز ۲۱ پس از جراحی، پیش‌آگهی در گروه مداخله به‌طور قابل‌توجهی بهتر بود: میزان ۹۰ درصد بیماران گروه مداخله به بهبودی کامل دست یافتند، در حالی که فقط ۷۵ درصد از بیماران گروه مقایسه به این نتیجه رسیدند. این تفاوت نیز از نظر آماری معنادار بود ($P = 0/01$) و نشان داد که پنتوکسی فیلین در نتایج درمانی اثر مثبت دارد.

عوارض جانبی مرتبط با دارو نیز در طول مطالعه دقیق‌تر پایش شدند. در گروه مداخله، ۴ بیمار (۱۵/۴ درصد) عوارض جانبی مرتبط با پنتوکسی فیلین از جمله سردرد، تهوع و سرگیجه را تجربه کردند. این عوارض معمولاً خفیف و گذرا بودند و هیچ‌یک از بیماران به قطع مصرف دارو نیاز نداشتند. هرچند این عوارض موقتاً برخی بیماران را تحت تأثیر قرار داد، تداخلی جدی با روند درمان ایجاد نکردند. در گروه مقایسه، هیچ عارضه جانبی معناداری مشاهده نشد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از پنتوکسی فیلین به‌عنوان درمان تکمیلی در بیماران مبتلا به قطع تروماتیک انگشت، آثار مثبت و قابل‌توجهی در روند بهبودی زخم و پیش‌آگهی درمان دارد. در تمامی ارزیابی‌ها، گروه مداخله (دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین) در مقایسه با گروه مقایسه نتایج برتری در ترمیم زخم و پیش‌آگهی درمان نشان داد. بیشترین تفاوت‌ها در روزهای ۱۴ و ۲۱ پس از جراحی مشاهده شد، زمانی که بیماران گروه مداخله پیشرفت قابل‌توجه‌تری در بهبود و پیش‌آگهی نشان دادند.

علاوه بر این، پنتوکسی فیلین با عوارض جانبی کمتر در مقایسه با گروه کنترل همراه بود و نقش آن در تسریع بهبود بیماران - به‌ویژه از نظر ترمیم زخم و نتایج عملکردی - به‌وضوح آشکار بود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که پنتوکسی فیلین می‌تواند گزینه درمانی مؤثری برای بیماران مبتلا به قطع تروماتیک انگشت باشد و می‌توان آن را به‌عنوان درمان تکمیلی همراه با روش‌های درمانی مرسوم توصیه کرد.

و کاهش میزان آگزودا. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر بسیار همسو است^(۳۹).

مطالعه خیوری و همکاران نشان داد که پنتوکسی فیلین ممکن است در آنژیوژنز در مدل‌های تجربی تأثیر بگذارد. از میان ۲۲ مطالعه بررسی شده، تعداد ۱۶ مطالعه آثار ضد آنژیوژنز پنتوکسی فیلین را گزارش کردند، ۴ مطالعه آثار پرو-آنژیوژنز را نشان دادند و ۲ مطالعه هیچ تأثیری در آنژیوژنز نیافتند. با این حال، شواهد بالینی کافی برای تأیید نقش پنتوکسی فیلین به عنوان عاملی ضد آنژیوژنیک در محیط‌های بالینی وجود ندارد. علاوه بر این، این مطالعه شواهدی را مطرح کرد که سازوکارهای گیرنده جفت شده با پروتئین G (GPCR)، به ویژه گیرنده‌های آدنوزین A2B (A2BAR)، ممکن است در فرایندهای متابولیک و سوئیچ آنژیوژنی نقش داشته باشند. بنابراین، تحقیقات بیشتری برای روشن شدن آثار پنتوکسی فیلین در متابولیسم، هموستاز انرژی و سازوکارهای عمل آن لازم است^(۴۰).

در مطالعه‌ای که بای کال (Baykal) و همکاران انجام دادند، پنتوکسی فیلین پس از آسیب عصب سیاتیک در موش‌ها تجویز شد. نتایج این مطالعه نشان داد که، در گروه درمانی، زمان تأخیر کوتاه‌تر و دامنه پتانسیل‌های عضلانی بیشتر بود، هرچند فقط دامنه از نظر آماری معنادار بود. این یافته نشان می‌دهد که پنتوکسی فیلین در باززایی آکسونی تأثیر مثبت دارد، اما تأثیر محدودی در رemyelination دارد^(۴۱).

همان‌طور که پیش از این گفته شد، پنتوکسی فیلین آثار خود را از طریق سازوکارهای متعدد اعمال می‌کند از جمله از طریق ایمونومودولاسیون، اثر ضدالتهابی، بهبود رئولوژی خون و خواص ضد فیبرینولیتیک. این دارو انعطاف‌پذیری لوکوسیت‌ها را افزایش می‌دهد، چسبندگی لوکوسیت‌ها به اندوتلیوم و فعال‌سازی نوتروفیل‌ها و تولید TNF- α را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، پنتوکسی فیلین TNF- α را مهار می‌کند و در سیتوکین‌های دیگر مانند IL-1 و IL-6 تأثیر می‌گذارد. همچنین، انعطاف‌پذیری گلبول‌های قرمز را افزایش، ویسکوزیته خون را کاهش و، از طریق کاهش تجمع پلاکتی و افزایش فعالیت فیبرینولیتیک، خواص ضد ترومبوتیکی دارد. علاوه بر این، پنتوکسی فیلین سنتز کلاژن و فایبرونکتین را کاهش می‌دهد و در عین حال فعالیت کلاژناز فیبروبلاست را افزایش می‌دهد. این سازوکارهای ضدالتهابی همراه با آثار تحریکی در فیبروبلاست‌ها (سلول‌های اصلی در ترمیم بافت)، ترویج نئوآنژیوژنز و باززایی عصبی - سه جزء کلیدی در بازسازی بافت - آن را به یک درمان تکمیلی ایمن و مؤثر برای تسریع ترمیم بافت پس از قطع فالانکس دیستال تبدیل می‌کند.

از نظر عوارض جانبی، ۱۵/۴ درصد از بیماران گروه مداخله (۴ نفر) عوارضی را تجربه کردند که عمدتاً مربوط به دستگاه گوارش و سیستم عصبی مرکزی بود. شایع‌ترین عوارض سرگیجه، سردرد، اضطراب و گیجی بودند. در گروه کنترل هیچ عارضه جانبی قابل توجهی مشاهده نشد. هرچند عوارض جانبی در گروه مداخله ثبت شد، تفاوت‌ها از نظر آماری معنادار نبودند. به‌طور کلی، پنتوکسی فیلین دارویی ایمن به شمار می‌رود

مطالعات پیشین در مورد اثربخشی پنتوکسی فیلین را می‌توان به‌طور کلی به دو دسته تقسیم کرد: ۱. مطالعاتی که عمدتاً بر ترمیم سوختگی‌ها و زخم‌ها تمرکز داشتند، ۲. مطالعاتی که خواص ضدالتهابی آن را مورد بررسی قرار داده‌اند.

مطالعاتی که اثر پنتوکسی فیلین در ترمیم زخم را بررسی کرده‌اند نشان می‌دهند که این دارو می‌تواند فرایند بهبودی زخم را تسریع کند. برای مثال، احمدی و همکاران در سال ۲۰۱۶ مطالعه‌ای مروری انجام دادند که نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز پنتوکسی فیلین می‌تواند سرعت و کیفیت ترمیم زخم را افزایش دهد^(۳۴).

به همین ترتیب، مرادی و همکاران در سال ۲۰۲۳ اثر ترکیبی پنتوکسی فیلین و اکسید روی بر ترمیم زخم در موش‌ها را بررسی کردند. نتایج مطالعه آن‌ها نشان داد که، در گروه دریافت‌کننده پنتوکسی فیلین، التهاب کاهش یافته است و تعداد سلول‌های التهابی کمتر است که این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد^(۳۵).

در مطالعه‌ای دیگر، که مورایرا (Moreira) و همکاران در سال ۲۰۲۳ انجام دادند، اثر ترکیبی پنتوکسی فیلین و کیتوزان بر ترمیم زخم ارزیابی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که این ترکیب فرایند بهبودی زخم را به‌طور مؤثری تسریع می‌کند و غلظت بالاتر پنتوکسی فیلین دوره درمان را کوتاه‌تر می‌کند. نتایج این مطالعه با یافته‌هایی مطالعه‌ای ما همخوانی دارد^(۳۶).

در مطالعه دیگری، که دهقانی و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام دادند، مشخص شد که هیدروژل‌های حاوی پنتوکسی فیلین به‌طور قابل توجهی ترمیم زخم را تسریع می‌کنند. نتایج این مطالعه نیز با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد^(۳۷).

در روز ۷ مطالعه حاضر، تفاوت معناداری در پیش‌آگهی بین گروه مداخله و گروه کنترل مشاهده نشد. این یافته با مطالعه بابایی و همکاران که در سال ۲۰۱۳ انجام دادند همخوانی دارد که اثر پنتوکسی فیلین در زخم‌های پوستی ناشی از استرپتوتوسین در موش‌های دیابتی را بررسی کرده بود. آن مطالعه گزارش داد که تجویز پنتوکسی فیلین به‌طور قابل توجهی فرایند و کیفیت ترمیم زخم را در موش‌های دیابتی بهبود می‌بخشد^(۳۸). اختلاف‌هایی که در نتایج اولیه وجود دارد ممکن است به دلیل برتری تغییرات بافت‌شناسی بر تغییرات ریخت‌شناختی و همچنین تفاوت‌های گونه‌ای بین موش و انسان باشد. با این حال، در روزهای ۱۴ و ۲۱، تفاوت‌های قابل توجهی در پیش‌آگهی بین دو گروه مشاهده شد. گروه مداخله نتایج بهتری نشان داد و تعداد بیشتری از بیماران بهبود یافتند.

این یافته‌ها با سایر مطالعاتی مطابقت دارد که پنتوکسی فیلین را عاملی مؤثر در تسریع ترمیم زخم معرفی کرده‌اند. یکی از این مطالعات را باتیا و همکاران انجام دادند. آن‌ها در مطالعه خود اثر موضعی پنتوکسی فیلین در ترمیم زخم را ارزیابی کردند. نتایج نشان داد که پنتوکسی فیلین ترمیم زخم را در سطوح مختلف بهبود می‌بخشد از جمله تحریک تکثیر فیبروبلاست‌ها، افزایش تشکیل بافت گرانولاسیون، کاهش فعالیت کلاژناز، تسهیل رسوب کلاژن و سایر بافت‌های پیوندی، کاهش تجمع باکتری‌ها

- 2014; 133(4):827-840. DOI: 10.1097/PRS.000000000000019
- 5 Reid D. B, Shah K. N, Eltorai A. E, Got C. C, Daniels A. H. Epidemiology of finger amputations in the United States from 1997 to 2016. *Journal of Hand Surgery Global Online*. 2019; 1(2):45-51. <https://doi.org/10.1016/j.jhsg.2019.02.001>
 - 6 Shores J. T. Anatomy and Physiology of the Fingertip. *Fingertip Injuries: Diagnosis, Management and Reconstruction*. *Fingertip Injuries*. 2015; 3(1):1-9. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13227-3_1
 - 7 Peterson S. L, Peterson E. L, Wheatley M. J. Management of fingertip amputations. *The Journal of hand surgery*. 2014; 39(10):2093-2101. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.04.025>
 - 8 Rosenthal E. A. Treatment of fingertip and nail bed injuries. *The Orthopedic clinics of North America*. 1983; 14(4):675-697. PMID: 6634090
 - 9 Chakravarthy J, Qureshi A, Waldram M. A, Porter K. Acute fingertip injuries. *Trauma*. 2006; 8(3):179-188. <https://doi.org/10.1177/1460408606071139>
 - 10 Brown R. E. Acute nail bed injuries. *Hand clinics*. 2002; 18(4):561-575. [https://doi.org/10.1016/S0749-0712\(02\)00075-6](https://doi.org/10.1016/S0749-0712(02)00075-6)
 - 11 Russell R. C, Casas L. A. Management of fingertip injuries. *Clinics in Plastic Surgery*. 1989; 16(3):405-425. [https://doi.org/10.1016/S0094-1298\(20\)31311-0](https://doi.org/10.1016/S0094-1298(20)31311-0)
 - 12 Weichman K. E, Wilson S. C, Samra F, Reavey P, Sharma S, Haddock N. T. Treatment and outcomes of fingertip injuries at a large metropolitan public hospital. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013; 131(1): 107-112. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182729ec2
 - 13 Peterson S. L, Peterson E. L, Wheatley M. J. Management of fingertip amputations. *The Journal of Hand Surgery*. 2014; 39(10):2093-2101. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.04.025>
 - 14 Panattoni J. B, De Ona I. R, Ahmed M. M. Reconstruction of fingertip injuries: surgical tips and avoiding complications. *The Journal of Hand Surgery*. 2015; 40(5):1016-1024. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.02.010>
 - 15 Germann G, Rudolf K. D, Levin S. L, Hrabowski M. Fingertip and thumb tip wounds: changing algorithms for sensation, aesthetics, and function. *The Journal of Hand Surgery*. 2017; 42(4):274-284. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.01.022>
 - 16 Yam A, Tan S. H, Tan A. B. H. A novel method of rapid nail bed repair using 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond). *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008; 121(3):148e-149e. DOI: 10.1097/01.prs.0000300212.73022.9d
 - 17 Sebastin S. J, Chung K. C. A systematic review of the outcomes of replantation of distal digital amputation. *Plastic and reconstructive surgery*. 2011; 128(3):723. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318221dc83
 - 18 El-Diwany M, Odobescu A, Bélanger-Douet M, Berbiche D, Arsenault J, Bou- Merhi J. Replantation vs revision amputation in single digit zone II amputations. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2015; 68(6):859-863. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.02.033>
 - 19 Chakravarthy J, Qureshi A, Waldram M. A, Porter K. Acute fingertip injuries. *Trauma*. 2006; 8(3):179-188. <https://doi.org/10.1177/1460408606071139>

و معمولاً به خوبی تحمل می‌شود و عوارض آن عمدتاً وابسته به دوز دارو هستند^(۴۲). در دوران بارداری، پنتوکسی فیلین در رده C قرار دارد و باید با احتیاط مصرف شود. این دارو ممکن است در دوران شیردهی خطراتی ایجاد کند، زیرا از طریق شیر مادر ترشح می‌شود. ایمنی و اثربخشی پنتوکسی فیلین در جمعیت‌های کودکان به اثبات نرسیده است. در بیماران مسن، به دلیل احتمال کاهش عملکرد کبد، کلیه یا قلب و وجود بیماری‌های همراه، توصیه می‌شود دوز اولیه پایین‌تر انتخاب شود.

۱- علاوه بر این، افرادی که به مشتقات گزانتین مانند کافئین یا تیوفیلین حساسیت دارند، کسانی که اخیراً خون‌ریزی مغزی یا شبکه‌ای داشته‌اند یا مبتلا به پورفیریا هستند، باید از مصرف این دارو اجتناب کنند^(۴۳). نتایج این مطالعه نشان داد که پنتوکسی فیلین به طور چشمگیری سرعت و کیفیت بازسازی بافت را در بیماران مبتلا به قطع تروماتیک نوک انگشت بهبود می‌بخشد. این دارو نکروز و نیاز به قطع انگشت را به طور چشمگیری کاهش می‌دهد و همچنین آثار مثبتی در پیش‌آگهی بیماری دارد. اگرچه برخی محدودیت‌ها مانند مطالعه تک‌مرکزی، حجم نمونه کم، طول دوره پیگیری کوتاه، نبود کورسازی در ارزیابی نتایج و حذف برخی جمعیت‌ها وجود دارد و باید در مطالعات آینده به آن‌ها توجه کرد.

نتیجه‌گیری

در نتیجه، پنتوکسی فیلین دارای نمایه ایمنی مطلوب و پتانسیل درمانی قابل توجهی در بهبود روند بهبودی بیماران مبتلا به زخم‌های تروماتیک و مزمن است و استفاده از آن را به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر و ایمن بالینی پشتیبانی می‌کند.

قدردانی

نویسندگان مایل هستند از گروه حرفه‌ای واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان مدنی، که در انجام دادن این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر کنند.

منابع

- 1 Masaki S, Kawamoto T. Fingertip amputation injury of allen type III managed conservatively with moist wound dressings. *The American Journal of Case Reports*. 2021; 22(1): e928950-1–e928950-7. doi: 10.12659/AJCR.928950
- 2 Kawaih A, Thakur M, Garg S, Kawasmi S. H, Hassan A. Fingertip injuries and amputations: a review of the literature. *Cureus*. 2020; 12(5):e8291. DOI: 10.7759/cureus.8291
- 3 Sindhu K, DeFroda S. F, Harris A. P, Gil J. A. Management of partial fingertip amputation in adults: operative and non operative treatment. *Injury*. 2017; 48(12):2643-2649. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.10.042>
- 4 Sears E. D, Shin R, Prosser L. A, Chung K. C. Economic analysis of revision amputation and replantation treatment of finger amputation injuries. *Plastic and reconstructive surgery*.

- 20 Wang K, Sears E. D, Shauver M. J, Chung K. C. A systematic review of outcomes of revision amputation treatment for fingertip amputations. *Hand (N Y)*. 2013; 8(2):139-145. <https://doi.org/10.1007/s11552-012-9487-0>
- 21 De Alwis W. Fingertip injuries. *Emergency Medicine Australasia*. 2006; 18(3):229-237. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2006.00851.x>
- 22 Lee D. H, Mignemi M. E, Crosby S. N. Fingertip injuries: an update on management. *AAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2013; 21(12):756-766. DOI: 10.5435/JAAOS-21-12-756
- 23 Ito H, Sasaki K, Morioka K, Nozaki M. Fingertip amputation salvage on arterial anastomosis alone: an investigation of its limitations. *Annals of plastic surgery*. 2010; 65(3):302-305. DOI: 10.1097/SAP.0b013e3181cc0021
- 24 Scheker L. R, Becker G. W. Distal finger replantation. *The Journal of hand surgery*. 2011; 36(3):521-528. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.12.017>
- 25 Soucacos P. N. Indications and selection for digital amputation and replantation. *Journal of hand surgery*. 2001; 26(6):572-581. <https://doi.org/10.1054/jhsb.2001.0595>
- 26 Beris A. E, Lykissas M. G, Korompilias A. V, Mitsionis G. I, Vekris M. D, Kostas- Agnantis I. P. Digit and hand replantation. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2010; 130(9):1141-1147. <https://doi.org/10.1007/s00402-009-1021-7>
- 27 Aviado D. M, Porter J. M. Pentoxifylline: a new drug for the treatment of intermittent claudication. Mechanism of action, pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects. *Pharmacotherapy*. 1984; 4(6):297-307. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1984.tb03380.x>
- 28 Mora-Gutiérrez J. M, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Effect of pentoxifylline on anemia control in hemodialysis patients: retrospective observational case-control study. *Nefrologia*. 2013; 33(4):524-531. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11654
- 29 Mohammadpour A. H, Nazemian F, Khaiat M. H, Tafaghodi M, Salari P, Charkazi S, Naghibi M, Shamsara J. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2014; 25(1):73-78. DOI: 10.4103/1319-2442.124492
- 30 Feizi A, Mortazavi M, Badri S, Norouzi M. J. Effect of pentoxifylline on anemia in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Tehran University Medical Journal*. 2020; 78(4):212-220. ISSN 16831764
- 31 Singh N, Shreshtha A. K, Thakur M. S, Patra S. Xanthine scaffold: scope and potential in drug development. *Heliyon*. 2018; 4(10):e00829. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00829>
- 32 Lyons A. J, Brennan P. A. Pentoxifylline—a review of its use in osteoradionecrosis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017; 55(3):230-234. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.12.006>
- 33 Gholami A, Ataei S, Ahmadimoghaddam D, Omidifar N, Nili-Ahmadabadi A. Pentoxifylline attenuates arsenic trioxide-induced cardiac oxidative damage in mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021:6406318. <https://doi.org/10.1155/2021/6406318>
- 34 Ahmadi M, Khalili H. Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016; 9(1):129-142. <https://doi.org/10.1586/17512433.2016.1109443>
- 35 Moradi M, Sabiza, S, Rezaie A, Ezzati-Givi M. Investigating the Effect of Pentoxifylline and Zinc Oxide Combination on Experimental Full-Thickness Wound Healing in Rats. *Iranian Journal of Veterinary Surgery*. 2023; 18(1):8-17. <https://doi.org/10.30500/ivsa.2022.355334.1313>
- 36 Moreira V. M, Leite J. M. D. S, Medeiros K. D. A, Assis K. M. A. D, Borges J. C, Santana L. M. B, Damasceno B. P. G. D. L. Pentoxifylline/Chitosan Films on Wound Healing: In Vitro/In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2023; 15(4):1122. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041122>
- 37 Dehghani P, Akbari A, Saadatkish M, Varshosaz J, Kouhi M, Bodaghi M. Acceleration of Wound Healing in Rats by Modified Lignocellulose Based Sponge Containing Pentoxifylline Loaded Lecithin/Chitosan Nanoparticles. *Gels*. 2022; 8(10):658. <https://doi.org/10.3390/gels8100658>
- 38 Babaei S, Bayat M, Nouruzian M, Bayat M. Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*. 2023; 700(1-3):165-172. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.024>
- 39 Bhatia A, Prakash S. Topical phenytoin for wound healing. *Dermatology Online Journal*. 2004; 10(1):5-18. <https://doi.org/10.5070/D30z3612w1>
- 40 Khoury W, Trus R, Chen X, Baghaie L, Clark M, Szewczuk MR, El-Diasty M. Parsimonious Effect of Pentoxifylline on Angiogenesis: A Novel Pentoxifylline-Biased Adenosine G Protein-Coupled Receptor Signaling Platform. *Cells*. 2023 Apr 20;12(8):1199. doi: 10.3390/cells12081199.
- 41 BAYKAL, S., BOZ, C., ÇAKIR, E., BAYTAN, Ş.H., KARAKUŞ, M. and KUZEYLİ, K., 2002. The effects of pentoxifylline in experimental nerve injury. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 32(3):207-210.
- 42 Hassan I, Dorjay K, Anwar P. Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2014 Oct;5(4):510-516. doi: 10.4103/2229-5178.142528.