Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate

Nasrin Moghimi [1,2], Khaled Rahmani [2], Farshad Sheikhesmaili [3], Asrin Babahajian [4], Pezhman Sharifi [5], Samireh Ramezani [6]

1. Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9408-8431
2. Assistant Professor, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0860-8040
3. Assistant Professor, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-4439-123X
4. Msc of Anatomical Sciences, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0278-1560
5. Msc of Microbiology, Sciences, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0001-7953-9487
6. Assistant in Internal Medicine, Student Research Committee, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, (Corresponding Author), Tel: +98-87-33247855, Email: samirehramezani@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-6606-8089

ABSTRACT

Background and Aim: Methotrexate (MTX) is commonly used in the treatment of diseases such as rheumatoid arthritis (RA) but, its hepatotoxicity potential, always has been a major concern. The aim of this study is to determine the rate of liver fibrosis by transient elastography (TE) method and its relationship with cumulative dose of MTX and duration of treatment, in rheumatoid arthritis patients receiving MTX.

Materials and Methods: This cross-sectional study included RA patients receiving MTX for more than 6 months. Hepatic fibrosis was determined by TE on the basis of the rate of liver stiffness. The patients were divided into 2 groups according to the results of liver stiffness measurement. Demographic, clinical and biochemical parameters were compared between the two groups. Correlation of the cumulative dose of MTX and duration of MTX treatment with the liver fibrosis was assessed.

Results: The study included 51patients, with a mean age of 52.53±(9.95) years. 44(86.3%) patients were women. The cumulative dose of MTX was less than 4000 mg in 45 (88.2%) patients and more than 4000 mg in 6 (11.8%) patients with a mean treatment duration of 54.14±(40.94) months. The median (IQR) value of liver stiffness was 4.70 (3.60 – 5.50) kPa. The presence of liver fibrosis was detected in 11 (21.6%) patients. There were no significant relationships between liver fibrosis and cumulative dose (P= 0.21) of MTX and also duration of MTX treatment (P= 0. 30). The multivariate analysis demonstrated that only increased serum level of ALT was associated with presence of liver fibrosis (OR = 1.07; 95% CI: 1.01 to 1.13; p = 0.01).

Conclusion: According to the results of this study severe hepatic fibrosis was not common in the patients who had received methotrexate. Increasing the duration of methotrexate administration and the cumulative dose of the drug had no effect on the incidence of hepatic fibrosis. Increased serum ALT levels in RA patients were associated with high rate of liver stiffness and increased risk of hepatic fibrosis.

Keywords: Hepatic fibrosis, Rheumatoid arthritis, Transient elastography, Methotrexate

Received: May 12,2019 **Accepted: Aug 27,2019**

How to cite the article: Nasrin Moghimi, Khaled Rahmani, Farshad Sheikhesmaili, Asrin Babahajian, Pezhman Sharifi, Samireh Ramezani. Assessment of hepatic fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate. SJKU 2020; 24 (6): 36-45

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

بررسی میزان فیبروز کبدی با روش الاستوگرافی گذرا در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات

نسرین مقیمی[۲،۱]، خالد رحمانی [۲]، فرشاد شیخ اسماعیلی [۳]، اسرین باباحاجیان [۴]، پژمان شریفی [۵]، سمیره رمضانی [۶]

۱. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۸۴۳۱-۹۴۰۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. استادیار مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۸۰۴۰-۰۸۶۰-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. استادیار مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۱۲۳x-۴۴۳۹-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۴. کارشناس ارشد علوم تشریحی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۱۵۶۰-۰۲۷۸-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۵. کارشناس ارشد میکروب شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۹۴۸۷-۷۹۵۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۶. دستیار داخلی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (مؤلف مسئول)، تلفن ثابت: ۳۳۶۶۴۶۵۸ - ۰۸۷،
samirehramezani@gmail.com کد ارکید: ۸۰۸۹-۶۶۰۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: متوتروکسات، به طور عمده در درمان بیماری‌هایی نظیر آرتریت روماتوئید مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما پتانسیل سمیت کبدی آن همواره یک نگرانی مهم در مصرف این دارو بوده است. این مطالعه با هدف تعیین میزان فیبروز کبدی با استفاده از روش الاستوگرافی گذرا و ارتباط آن با دوز تجمیعی و مدت مصرف دارو در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوترکسات انجام شده است.

روش بررسی: در این مطالعه که به صورت توصیفی- تحلیلی (مقطعی) طراحی شده بود، بیماران مبتلا به؛ آرتریت روماتوئید که بیش از ۶ ماه تحت درمان متوتروکسات بودند، وارد مطالعه شدند. فیبروز کبدی با اندازه گیری سفتی کبد توسط روش الاستوگرافی گذرا (دستگاه فیبرواسکن) تعیین شد. بیماران بر اساس اندازه گیری سفتی کبد به دو گروه با و بدون فیبروز کبدی تقسیم و پارامترهای دموگرافیک، بالینی و بیوشیمیایی بین آن‌ها مقایسه گردید. ارتباط دوز تجمیعی و مدت زمان درمان با متوتروکسات با فیبروز کبدی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیماران شامل ۵۱ نفر با میانگین سنی ۹/۹۵ ± ۵۲/۵۳ سال بودند. ۴۴ نفر (۸۶/۳٪) از آن‌ها زن بود. دوز تجمیعی متوتروکسات در ۴۵ بیمار (۸۸/۲٪) کمتر از ۴۰۰۰ میلی‌گرم، ۶ بیمار (۱۱/۸٪) بیشتر از ۴۰۰۰ میلی‌گرم و میانگین مدت زمان مصرف دارو (۴۰/۹۴) ± ۵۴/۱۴ ماه محاسبه گردید. میانه سفتی کبد در آن‌ها (۵/۵۰ – ۳/۶۰) ۴/۷۰ کیلوپاسکال بود. وجود فیبروز کبد در ۱۱ بیمار (۲۱/۶٪) مشاهده شد. ارتباط معنی‌داری بین وجود فیبروز کبدی با دوز تجمیعی (P= ۰/۲۱) و مدت زمان مصرف متوتروکسات (P =۰/۳۰) وجود نداشت. تجزیه و تحلیل رگرسیون چند متغیره نشان داد که با افزایش سطح سرمی ALT شانس بروز فیبروز کبدی در بیماران بیشتر می‌شود (OR = 1.07; 95% CI: 1.01 to 1.13; p = 0.01).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد فیبروز قابل‌توجه و شدید کبدی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات شایع نیست. افزایش مدت زمان مصرف و دوز تجمیعی متوتروکسات تأثیری در بروز فیبروز کبدی ندارد. با افزایش سطح ALT سرم در بیماران آرتریت روماتوئید، میزان سفتی کبد افزایش و شانس فیبروز کبدی بیشتر می‌شود.

کلمات کلیدی: فیبروز کبدی، آرتریت روماتوئید، الاستوگرافی گذرا، متوتروکسات

وصول مقاله:۹۸/۲/۲۲ اصلاحیه نهایی:۹۸/۵/۲۳ پذیرش:۹۸/۶/۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

مقدمه

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid Arthritis; RA) یک بیماری التهابی مزمن با تظاهرات مفصلی و خارج مفصلی است که معمولاً به دلیل تخریب غضروف مفصلی منجر به ناتوانی و معلولیت می‌شود. این بیماری ممکن است سیر آهسته و یا بسیار مخرب داشته باشد(۱). داروهای مختلفی که جهت درمان این بیماری به کار گرفته می‌شوند، در جهت سرکوب غیراختصاصی پدیده التهابی یا ایمونولوژیک با هدف فرونشاندن یا محدود کردن بیماری همراه با حفظ عملکردهای حرکتی و کنترل درد و جلوگیری از صدمه پیش‌رونده ساختمان‌های مفصلی، عمل می‌کنند(۲).

متوترکسات (Methotrexate; MTX) یکی از مؤثرترین داروهایی است که به‌طور شایع برای درمان RA و همچنین درمان لوپوس، آرتریت پسوریاتیک، میوزیت‌ها، واسکولیت‌ها و بعضی بیماری‌های دیگر روماتیسمی تجویز می‌شود(۳). MTX، یک داروی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و جزو داروهایی است که به‌عنوان داروهای ضد روماتیسمی تغییردهنده سیر بیماری (DMARD) شناخته می‌شوند که علاوه بر از بین بردن علائم بیماری، باعث کند شدن سیر بیماری نیز می‌شوند(۵ و۴).

سمیت کبدی و ایجاد فیبروز از عوارض اصلی در استفاده طولانی‌مدت این دارو است(۶). هر چند با کاهش دوز دارو و تجویز هفتگی (۵ تا ۱۵ میلی‌گرم در هفته) به جای تجویز روزانه سمیت کبدی تا حدی کنترل شده است، ولی با این‌حال به دلیل مصرف گسترده و طولانی مدت این دارو به‌خصوص در آرتریت روماتوئید، موارد رو به گسترش از سمیت کبدی ناشی از مصرف این دارو مشاهده شده است که در صورت بی‌توجهی و نادیده‌گرفتن، می‌تواند منجر به سیروز و نارسایی کبد گردد(۷). در نتیجه پایش و تشخیص آسیب‌های کبدی ناشی از متوترکسات در طی دوره‌های درمان ضروری به نظر می‌رسد(۸).

فیبروز کبد به وسیله روش‌های مختلفی شامل تعیین سطوح مارکرهای بیوشیمیایی کبد (آنزیم‌های کبدی)، آزمون‌های رادیوگرافیک (اولتراسونوگرافی، اسکن کبد، (MRI ; Magnetic Resonance Imaging) و آزمایش‌های هیستوپاتولوژی از طریق بیوپسی کبد سنجیده می‌شود.

بیوپسی کبدی که به‌عنوان استاندارد طلایی برای ارزیابی فیبروز استفاده می‌شود تهاجمی و دردناک بوده و عوارضی را در پی دارد، بنابراین توسط پزشکان و بیماران به‌ندرت مورد پذیرش قرار گرفته و تکرار آن در افراد بدون نشانه بیماری مشکل است. از طرفی تست‌های آزمایشگاهی به صورت جداگانه برای تشخیص فیبروز کبدی به اندازه کافی دقیق و قابل‌اعتماد نیستند(۹).

الاستوگرافی گذرا (Transient Elastography; TE) یک روش جدید تصویربرداری هست که اخیراً به‌عنوان یک روش دقیق برای تشخیص و ارزیابی پیشرفت فیبروز کبد در بیماری‌های مزمن کبد شناخته شده است. این تکنیک به آسانی و به‌طور غیرتهاجمی میزان سفتی کبد (Liver Stiffness) را اندازه گیری می‌کند(۱۰). در مطالعات انجام شده جهت پایش فیبروز کبدی توسط فیبرواسکن در بیماران مبتلا به RA تحت درمان با MTX، نتایج متفاوتی از ارتباط سفتی کبد با دوز تجمیعی مصرف متوتروکسات گزارش شده است(۱۲و۱۱). هدف از این مطالعه بررسی میزان فیبروز کبدی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوترکسات و ارتباط آن با دوز تجمیعی دارو و مدت زمان مصرف دارو است.

روش بررسی

طراحی مطالعه: مطالعه حاضر که به صورت توصیفی-تحلیلی، طراحی شده بود، در کلینیک روماتولوژی بیمارستان توحید سنندج، ایران از اسفند سال ۱۳۹۶ تا پایان شهریور سال ۱۳۹۷ به انجام رسید. پروتکل اجرای مطالعه به تائید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

رسید(No. IR.MUK.REC.1396/297). از تمامی افراد شرکت‌کننده در مطالعه رضایت آگاهانه اخذ گردید و اصول محرمانگی داده‌ها بر اساس معاهده هلسینکی توسط پژوهشگران رعایت شد.

شرکت‌کنندگان: معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد مبتلا به RA (بر اساس معیارهای پیشنهادی سال ۲۰۱۰ انجمن روماتولوژی آمریکا / اتحادیه اروپایی علیه روماتیسم (ACR- EULAR)(۱۳)، تحت درمان با متوتروکسات که بالای ۱۸ سال سن داشتند و حداقل ۶ ماه از درمان آن‌ها گذشته بود، مدنظر قرار گرفت. چنانچه در افراد علائم و نشانه‌های دیابت، سابقه ابتلا به بیماری‌های مزمن کبدی مانند هپاتیت‌های ویروسی و اتوایمیون، ایدز، نارسایی مزمن کلیه، نارسایی احتقانی قلب، سابقه مصرف الکل بیش از ۱۰ گرم در روز و اضافه وزن (BMI> ۲۸) وجود داشت از مطالعه حذف شدند.

روش نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی ساده انجام شد و از بین مراجعین دارای شرایط ورود به مطالعه با ایجاد چهارچوب نمونه‌گیری و دادن شماره‌ای به هر بیمار با استفاده از جدول اعداد تصادفی، انتخاب نمونه‌ها صورت گرفت. بر این اساس ۵۱ نفر بیمار وارد مطالعه شدند.

جمع‌آوری اطلاعات دموگرافیک و بالینی: داده‌های دموگرافیک، مدت زمان ابتلا به بیماری، مدت زمان مصرف MTX و دوز تجمیعی مصرف MTX توسط پزشک معالج با استفاده از پرسشنامه از بیماران جمع آوری گردید. میزان فعالیت بیماری بر اساس فرمول DAS 28 سنجیده شد که بر اساس تعداد مفاصل دارای تندرنس، تعداد مفاصل دارای تورم، میزان (ESR; Erythrocyte Sedimentation Rate) و همچنین تعیین میزان درد با استفاده از روش (VAS; Visual Analog Scale) محاسبه و ثبت گردید. فشار خون بر حسب (mmHg) نیز با فشارسنج دیجیتالی (Osaka, Japan) توسط پزشک معالج در همه شرکت‌کنندگان اندازه گیری شد.

بررسی‌های پاراکلینیکال: میزان استئاتوز و فیبروز کبدی در افراد مورد مطالعه با متد الاستوگرافی گذرا (Transient Elastography) و با استفاده از دستگاه فیبرواسکن(EchoSens, Paris, France) توسط فوق تخصص گوارش مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج فیبروز به صورت کیلوپاسکال (KPa) گزارش شد و بر اساس مطالعه Tsochatzis و همکاران(۱۴) cutoff value برای وجود فیبروز 6 kPa در نظر گرفته شد. برای بررسی استئاتوز از تست (CAP; Controlled Attenuation Paramete) دستگاه فیبرواسکن استفاده شده که نتایج به صورت(dB/m) گزارش گردید. سطوح سرمی AST، ALT و ALP در تمام شرکت کنندگان مورد سنجش قرار گرفت. همچنین سونوگرافی جهت ارزیابی اکوژنیسیته کبد در بیماران انجام شد.

آنالیز آماری: تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌های کمی از آزمون Kolmograph - Smirnov استفاده شد. متغیرهای کیفی به صورت فراوانی (درصد)، متغیرهای کمی با توزیع نرمال با میانگین (انحراف معیار) و متغیرهای کمی با توزیع غیر نرمال با میانه (صدک ۷۵ – ۲۵) توصیف شدند. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی و کیفی با فیبروز کبدی به ترتیب از آزمون t مستقل (یا معادل ناپارامتریک آن یعنی آزمون من ویتنی) و آزمون مجذور کای استفاده شد. سپس مدل‌سازی با استفاده از رگرسیون لجستیک برای بررسی روابط بین متغیرها با هدف کنترل مخدوش گرهای احتمالی صورت گرفت. مقدار p.value کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های دموگرافیک، بالینی و بیوشیمیایی برای کلیه بیماران شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سنی بیماران ۹/۹۵ ±۵۲/۵۳ با حداقل ۳۰ و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

حداکثر ۶۸ سال بود. اکثر آن‌ها (۸۶/۳٪) زن بودند. میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری در آن‌ها ۶ سال (در محدوده ۲ تا ۹ سال) و میانه (صدک ۷۵-۲۵) فعالیت بیماری اندازه گیری شده بر اساس DAS28 در بیماران (۳/۲۰-۱/۸۰) ۲/۳۰ محاسبه گردید.

میانه (صدک ۷۵-۲۵) سفتی کبد اندازه گیری شده در کلیه بیماران تحت درمان با MTX (۵/۵۰ – ۳/۶۰) ۴/۷۰ کیلوپاسکال محاسبه گردید. دوز تجمیعی مصرف MTX در ۴۵ نفر از بیماران (۸۸/۲٪) کمتر از ۴۰۰۰ میلی‌گرم و در ۶ بیمار (۱۱/۸٪) بیش از ۴۰۰۰ میلی‌گرم بود. همچنین میانگین مدت زمان مصرف دارو در بیماران مورد مطالعه، ۴۰/۹۴ ± ۵۴/۱۴ ماه بود.

در بررسی رابطه بین متغیرهای مورد بررسی با فیبروز کبدی، نتایج نشان داد که وجود فیبروز کبدی که با مقادیر سفتی کبد اندازه گیری شده در فیبرواسکن برابر یا بیشتر از ۶ کیلو پاسکال در نظر گرفته شده بود در ۱۱ نفر (۲۱/۶٪) از ۵۱ بیمار مشاهده گردید. در یک نفر از این ۱۱ بیمار، فیبروز قابل‌توجه (FibroScan > 7.2 kPa) و در دو نفر فیبروز شدید (FibroScan> 9/6 kPa) مشاهده شد.

هنگامی که بیماران بر اساس وجود فیبروز کبدی در آن‌ها به ۲ گروه تقسیم شدند، سطح سرمی ALT (P<۰/۰۱) ، AST (P=۰/۰۱) و وجود کبد چرب (تائید شده توسط سونوگرافی) (P=۰/۰۴) در بیمارانی که فیبروز کبدی داشتند به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دیگر بود. در حالی که در مقایسه دوز تجمیعی MTX (P=۰/۲۱) و مدت زمان مصرف MTX (P=۰/۳۰) در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲). نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره نشان داد که با افزایش میزان ALT، شانس بروز فیبروز در بیماران مبتلا به RA که تحت درمان با MTX هستند افزایش می‌یابد (OR = 1.07; 95% CI: 1.01 to 1.13; p = 0.01)(جدول ۳).

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک، بالینی و بیوشیمیایی در بیماران مورد مطالعه

متغیرها	تمام بیماران (n=۵۱)
سن (سال)	۵۲/۵۳± ۹/۹۵
زن	۴۴ (۸۶/۳٪)
BMI, kg/m^2	۲۷/۰۲ ± ۳/۷۴
ALT, IU/L	۲۴/۰۰(۱۸/۰۰-۳۱/۰۰)
AST, IU/L	۲۰/۰۰(۱۶/۰۰-۲۷/۰۰)
ALK, IU/L	۱۶۳/۰۲ ± ۵۲/۷۸
DAS28	۲/۳۰ (۱/۸۰- ۳/۲۰)
مدت زمان مصرف MTX (ماه)	۵۴/۱۴ ± ۴۰/۹۴
سفتی کبد(kPa)	۴/۷۰ (۳/۶۰– ۵/۵۰)
استئاتوز کبد(dB/m)	۲۳۴/۳۳ ± ۵۷/۳۳
کبد چرب (تائید شده توسط سونوگرافی)	۱۱ (۲۱/۶٪)
هیپرتانسیون	۱۹ (۳۷/۳٪)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

جدول ۲. مقایسه‌ای خصوصیات دموگرافیک، بالینی و بیوشیمیایی بین دو گروه از بیماران (بر اساس اندازه گیری سفتی کبد)

متغیرها		نمره فیبرواسکن (≥۶)	نمره فیبرواسکن (<۶)	p-value
		(n=۱۱)	(n=۴۰)	
سن (سال)		۵۴/۲۷ ±۹/۸۱	۵۲/۰۵± ۱۰/۰۶	۰/۵۱
جنسیت (مرد: زن)		۹:۲	۳۵:۵	۰/۴۷
BMI (kg/m2)		۲۸/۳۵ ± ۳/۹۲	۲۶/۶۵ ± ۳/۶۶	۰/۱۸
مدت زمان ابتلا به بیماری (سال)		۵/۰۰ (۱/۰۰ - ۹/۰۰)	۶/۵۰ (۲/۲۵ - ۹/۰۰)	۰/۵۳
دوز تجمیعی MTX	<۴۰۰۰ mg	۱۱ (۱۰۰%)	۳۴ (٪۸۵)	۰/۲۱
	>۴۰۰۰ mg	۰	۶ (٪۱۵)	
مدت زمان مصرف MTX (ماه)		۴۲/۸۲ ± ۲۹/۸۸	۵۷/۲۵ ± ۴۳/۲۹	۰/۳۰
سفتی کبد (kPa)		۶/۸۰ (۶/۷۰ - ۹/۵۰)	۴/۴۵ (۳/۴۵ – ۴/۸۰)	<۰/۰۱
DAS۲۸		۲/۴۰ (۱/۶۰ - ۳/۱۰)	۲/۲۵ (۱/۸۰ - ۳/۲۰)	۰/۸۵
ALT, IU/L		۲۸/۰۰ (۲۷/۰۰ - ۴۵/۰۰)	۲۲/۰۰ (۱۶/۲۵ - ۳۰/۰۰)	<۰/۰۱
AST, IU/L		۲۷/۰۰ (۲۰/۰۰ - ۳۱/۰۰)	۱۹/۵۰ (۱۶/۰۰ - ۲۵/۰۰)	۰/۰۱
ALK, IU/L		۱۷۸/۲۷ ± ۴۹/۴۷	۱۵۸/۸۲ ± ۵۳/۴۹	۰/۲۸
فشار خون سیستولیک (mmHg)		۱۳۰/۰۰ (۱۱۰/۰۰ - ۱۵۰/۰۰)	۱۱۵/۰۰ (۱۱۰/۰۰ - ۱۲۷/۵۰)	۰/۰۵
فشار خون دیاستولیک (mmHg)		۷۰/۰۰ (۷۰/۰۰ - ۸۰/۰۰)	۷۰/۰۰ (۷۰/۰۰ - ۸۰/۰۰)	۰/۸۱
هیپرتانسیون		۶ (٪۵۶/۵)	۱۳ (٪۳۲/۵)	۰/۱۶
کبد چرب (تائید شده توسط سونوگرافی)		۵ (٪۴۵)	۶ (٪۱۵)	۰/۰۴
استئاتوز کبد (dB/m)		۲۵۵/۹۱ ± ۶۲/۲۸	۲۲۸/ ۵۵± ۴۰ /۲۴	۰/۱۶

جدول ۳. نتایج مربوط به تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک چند متغیره در مورد عوامل خطر مرتبط با فیبروز کبدی

متغیرهای مستقل	OR	95% confidence interval (CI)	Pvalue
فشار خون سیستولیک بله / خیر	۱/۰۳	۰/۹۹ – ۱/۰۶	۰/۱۲
کبد چرب (تائید شده توسط سونوگرافی)	۲/۶۴	۰/۴۶ – ۱۵/۰۱	۰/۲۷
AST	۱/۰۱	۰/۹۰ – ۱/۱۵	۰/۸۰
ALT	۱/۰۷	۱/۰۱ – ۱/۱۳	۰/۰۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

بحث

تأثیر مصرف طولانی مدت MTX بر فیبروز کبد همچنان بحث برانگیز است(۱۶). در مطالعه حاضر میزان سفتی کبد در ۵۱ نفر از بیماران مبتلا به RA که به طور میانگین (۴۰/۹۴) ±۵۴/۱۴ ماه (با حداقل و حداکثر ۶ تا ۱۸۰ ماه) تحت درمان با مصرف هفتگی MTX بودند، توسط متد الاستوگرافی گذرا مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های اصلی این مطالعه حاکی از این است که افزایش مدت زمان مصرف و دوز تجمیعی MTX تأثیری در بروز فیبروز کبدی ندارد؛ اما شانس بروز فیبروز کبدی با افزایش میزان ALT، افزایش می‌یابد و تفاوت معنی‌داری در مقادیر ALT سرم بین بیماران با و بدون فیبروز کبدی وجود دارد. Park و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای بر روی ۱۷۷ بیمار مبتلا به RA که تحت درمان با MTX به مدت بیش از سه سال بودند، افراد از نظر داشتن فیبروز کبدی توسط TE مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران در این مطالعه از نظر مصرف دوز تجمیعی دارو به دو گروه دریافت کننده دوز کمتر و بیشتر از ۴۰۰۰ میلی‌گرم تقسیم شدند. ارتباط معنی‌داری بین میزان درجه سفتی کبد (کاپا) در دو گروه مشاهده نشد. همچنین بین میزان درجه سفتی کبد اندازه گیری شده با TE و دوز تجمیعی مصرف دارو ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد اما همبستگی معنی‌داری بین مقادیر سفتی کبد با AST وجود داشت(۱۲). در مطالعه Kumar و همکاران (۲۰۱۸) شامل ۱۶۰ بیمار مبتلا به RA که به مدت بیش از ۵ سال تحت درمان با دوز کم MTX بودند، ارتباط معنی‌داری بین مدت زمان مصرف و دوز تجمیعی دارو با فیبروز کبدی بررسی شده توسط TE مشاهده نشد(۱۷). Ghanaei و همکاران (۲۰۱۷) نیز با بررسی کبد ۱۰۱ نفر از بیماران مبتلا به پسوریازیس و RA توسط TE که حداقل دو سال تحت درمان با متوتروکسات بودند، ارتباط معنی‌داری بین وجود فیبروز کبدی با دوز تجمیعی و مدت‌زمان مصرف متوتروکسات مشاهده نکردند. در این مطالعه بر خلاف دو مطالعه قبلی افراد چاق و مصرف‌کننده الکل نیز مورد بررسی قرار گرفته بودند(۱۸). در مطالعه حاضر نیز مصرف طولانی مدت دارو با افزایش ریسک فیبروز کبدی در یافته‌های فیبرواسکن همراه نبود که با مطالعات انجام شده فوق همخوانی دارد.

در مطالعه حاضر در ۳ نفر (۳/۹٪) از بیماران فیبروز قابل‌توجه و شدید مشاهده گردید(FibroScan score >7.2 Kapa) و در هیچ‌کدام از آن‌ها سیروز مشاهده نشد. در مطالعه مشابه نیز از ۱۶۰ بیمار مبتلا به RA تحت درمان طولانی‌مدت با MTX با میانه مصرف دوز تجمیعی ۴۲۲۵ میلی‌گرم (range 2340, 18,200 mg; IQR 2795) ، تنها در ۱۲ نفر (۷/۵٪) از آن‌ها فیبروز قابل‌توجه گزارش شد(۱۷)؛ بنابراین، بروز فیبروز شدید کبدی یا سیروز اندازه گیری شده درTE همانند مطالعه ما شایع نیست.

از طرفی در تعدادی از مطالعات انجام شده نیز در بیماران با مصرف طیف گسترده MTX از ۱۱۲۵ تا ۷۰۰۰ میلی‌گرم که تحت بیوپسی کبد قرار گرفتند، فیبروز کبدی قابل‌توجه و سیروز کبد گزارش نشده است(۲۴ - ۱۹)؛ بنابراین یافته‌های این مطالعه با دیگر مطالعات که در آن فیبروز کبدی با بیوپسی سوزنی ارزیابی شده است تأیید می‌شود. با توجه به یافته‌های این مطالعه و دیگر مطالعات ذکر شده، به نظر می‌رسد که فیبروز کبدی قابل‌توجه یا سیروز کبد یک نگرانی عمده در درمان با MTX نیست. همچنین TE می‌تواند به عنوان یک ابزار غیرتهاجمی برای ارزیابی فیبروز کبدی مفید باشد.

شیوع پایین فیبروز قابل‌توجه را می‌توان توسط عوامل مختلفی توضیح داد. به نظر می‌رسد مکمل اسیدفولیک باعث کاهش بروز افزایش در ترانس آمینازها می شود (۲۵). استفاده از دوز کمتر و مصرف هفتگی به جای روزانه از دیگر عوامل است. مصرف دوز پایین به صورت هفتگی MTX ممکن است درجه کمتری از آسیب کبدی را ایجاد کند و زمان کافی برای کبد جهت بهبود و بازسازی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

آسیب وجود داشته باشد(۲۷و۲۶). مصرف بیش‌ازحد الکل، چاقی، وجود دیابت به عنوان عوامل خطر تأثیرگذار برای توسعه فیبروز پیش‌رونده کبدی در بیماران مبتلا به RA که MTX دریافت می‌کنند شناخته شده اند(۳۱- ۲۸) که در این مطالعه افرادی که این شرایط را دارا بودند از مطالعه خارج‌شده‌اند. TE (Fibroscan®) یک تست قابل‌اعتماد در ارزیابی فیبروز و سیروز کبدی با اندازه گیری سفتی کبد با حساسیت ۶۰٪ و ویژگی ۸۰٪ در بیماران مبتلا به HCV، HBV، RA و NASH می‌باشد(۳۳ - ۳۲ و ۲۸). با این حال چاقی و میزان بالای ALT سبب کاهش حساسیت این متد در شناسایی فیبروز می‌شوند. ALT بیش از دو برابر طبیعی می‌تواند در اندازه گیری TE تداخل ایجاد کند(۳۴). در مطالعه ما سطح ALT در هیچ‌کدام از بیماران دو برابر حد نرمال نبود. در نتیجه مقادیر سفتی کبد تحت تأثیر سطح ALT نمی‌باشد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که افزایش ALT یک عامل خطر مستقل برای افزایش میزان سفتی کبد اندازه‌گیری شده توسط TE می‌باشد و می‌تواند بیانگر این باشد که این نشانگر بیولوژیکی می‌تواند در پیش بینی افزایش سفتی کبد و پیشرفت فیبروز کبدی کمک‌کننده باشد.

یکی از محدودیت‌های مطالعه این بود که هیچ‌کدام از بیماران مورد مطالعه تحت بیوپسی کبدی قرار نگرفتند تا نتایج فیبرواسکن با ارزیابی‌های بافت‌شناسی انطباق داده شود. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه عدم وجود گروه کنترل و مقایسه نتایج فیبرواسکن آنها با افراد تحت‌درمان بود. با توجه به عدم انجام فیبرو اسکن قبل از شروع درمان در بیماران تغییرات ایجاد شده در میزان سفتی کبدی در طی دوره درمان امکان‌پذیر نبود.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فیبروز قابل‌توجه و شدید کبدی در بیماران تحت درمان با متوتروکسات ناشایع است و افزایش مدت زمان مصرف متوتروکسات و دوز تجمیعی دارو تاثیری بر افزایش بروز آن ندارد. میزان بروز فیبروز کبدی با دوز تجمیعی دارو و مدت زمان مصرف آن ارتباط معنی‌داری نداشت اما با افزایش سطح سرمی ALT در این بیماران، میزان سفتی کبد تمایل به افزایش داشت و شانس وجود فیبروز در آن‌ها بیشتر می‌شد. ارزیابی فیبروز کبدی به صورت سریال توسط متد الاستوگرافی جهت بیماران ارتریت روماتوئید تحت درمان با متوتروکسات توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه با عنوان «بررسی میزان فیبروز کبد به‌وسیله فیبرواسکن و ارتباط آن با دوز دارو و شدت بیماری در بیماران آرتریت روماتوئید تحت درمان با متوترکسات» مقطع دستیاری با کد اخلاق IR.MUK.REC.1396/297 مربوط به خانم دکتر سمیره رمضانی که با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شده است.

References

1.Turesson C, Matteson EL. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2004; 16(3):206-11.

2.Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. Bone Res. 2018; 6:15 .

3.Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2013;124:16-25.

4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73(3):492-509.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

5.Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64(5):625-39.
6.Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7(3):139.
7.Baghbanian M, Amirbaigy MK, Salmanroghani H, Baghbanian A. Methotrexate Hepatotoxicity the Danger Not to Be Ignored. SSU_Journals. 2013; 21(2):257-64.
8.Te Helen S, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. The Am J Gastroenterol. 2000; 95(11):3150-6.
9.Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011; 25(2):291-303.
10.Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. Clin Mol Hepatol. 2012; 18(2):163.
11.Arena U, Stasi C, Mannoni A, Benucci M, Maddali-Bongi S, Cammelli D, Assarat A, Marra F, Pinzani M. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. Dig Liver Dis. 2012; 44(2):149-53.
12.Park SH, Choe JY, Kim SK. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Joint Bone Spine. 2010; 77(6):588-92.
13.Villeneuve E, Nam J, Emery P. 2010 ACR-EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis.
14.Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. J Hepatol. 2011; 54(4):650-9.
15.Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy C. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. Br J Dermatol. 2012;166(5):1125-7.
16. Tang H, Neuberger J. Methotrexate in gastroenterology—dangerous villain or simply misunderstood? Aliment Pharmacol Ther. 1996 Oct;10(6):851-8.
17.Kumar A, Vasdev V, Manrai M, Bhayana A, Hegde A, Arjun MN, Kishore K. Assessment of hepatic fibrosis in patients with rheumatoid arthritis on long-term methotrexate therapy using transient elastography. Indian J Rheumatol. 2018; 13(4):246.
18. Mansour-Ghanaei F, Erfani A, Shafaghi A, Joukar F, Hajiabasi A, et al. Transient Elastography in Methotrexate Administered Patients. Hepat Mon. 2017; 17(8):e57917.
19. Kremer JM, Tolman K, Samowitz W. Long-term prospective sequential liver biopsies in patients with rheumatoid arthritis on weekly oral methotrexate. Arthritis Rheum. 1990;33(suppl 9):S40.
20.Brick JE, Moreland LW, Al-Kawas F, Chang WW, Layne RD, DiBartolomeo AG. Prospective analysis of liver biopsies before and after methotrexate therapy in rheumatoid patients. InSeminars in arthritis and rheumatism 1989 Aug 1 (Vol. 19, No. 1, pp. 31-44). WB Saunders.
21.Rau R, Karger T, Herborn G, Frenzel H. Liver biopsy findings in patients with rheumatoid arthritis undergoing longterm treatment with methotrexate. J Rheumatol. 1989; 16(4):489-93
22. Shergy WJ, Polisson RP, Caldwell DS, Rice JR, Pisetsky DS, Allen NB. Methotrexate-associated hepatotoxicity: retrospective analysis of 210 patients with rheumatoid arthritis. Am J Med. 1988; 85(6):771-4.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]

23. Willkens RF, Leonard PA, Clegg DO, Tolman KG, Ward JR, Marks CR, et al. Liver histology in patients receiving low dose pulse methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1990; 49(8):591-3.
24.Kremer JM, Lee RG, Tolman KG. Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. Arthritis Rheum. 1989; 32(2):121-7.
25.Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, Van De Laar MA, Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight–week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2001 Jul;44(7):1515-24.
26. Hall PD, Jenner MA, Ahern MJ. Hepatotoxicity in a rat model caused by orally administered methotrexate. Hepatol. 1991;14:906‑10.
27.Kaplan MM. Methotrexate hepatotoxicity and the premature reporting of Mark Twain's death: Both greatly exaggerated. Hepatol. 1990;12:784‑6.
28.Laharie D, Zerbib F, Adhoute X, Boue-Lahorgue X, Foucher J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(11): 1621 -8.
29.Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66:1159-1166.
30.Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. Ann Rheum Dis. 2009; 68:1100-1104.
31.Sotoudehmanesh R, Anvari B, Akhlaghi M, Shahraeeni S, Kolahdoozan S. Methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. Middle East J Dig Dis. 2010; 2:104-109
32.Berends MA, Snoek J, de Jong EM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24:805 -811
33.Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. Br J Dermatol. 2014;171:17-29.
34.European Association for the Study of the Liver. EASLE-ALEH Clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Heptaol. 2015; 63:237-264.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.29252/sjku.24.6.37]