

## تأثیر متافندرستمو لون در کم‌خونی‌های بدون علاج (مخصوصاً کم‌خونی گولی)

پس از انتشار گزارش‌های گیلبرتسن (Gilbertsen) (۱) دربارهٔ تأثیر تستوسترون در افزایش سلولهای اریتر بلاست مغز استخوان و بالابردن مقدار هموگلوبین خون عده‌ای از مصنفین این ماده را در درمان کم‌خونیها بکار برده و نتایج خوبی گزارش کردند. دیاموند (Diamond) و شهیدی این هرمون را در درمان کم‌خونی آپلاستیک کودکان (۲ و ۳ و ۴) و مصنفین دیگر آنرا در سایر کم‌خونیهای هیپوپلاستیک و آپلاستیک مصرف کردند و خود نگارنده نیز از بکار بردن تستوسترون در درمان کم‌خونیهای آپلاستیک و هیپوپلاستیک نتایج خوبی گرفته و گزارش کرده است (۵).

اما تستوسترون برای مصرف عملی دو عیب بزرگ دارد: یکی لزوم تزریق که این عیب با بکار بردن فلواکسی مسترون (Fluoxymestrone) از راه دهان رفع میشود و دوم ایجاد علائم رجولیت (Virilism) و موی زیادی (Hirsutism) که مصرف آنرا در نزدن‌ها و مخصوصاً دختران خردسال عملاً منتهی میسازد.

از طرف دیگر اکثر مصنفینی که با این دارو کار کرده بودند از جمله گاردنر و پرینگل (۶) اعتقاد داشتند که این اثر تستوسترون بطور مستقیم مربوط به خاصیت سردی‌زای (Virilizing) آن است و مشتقاتی از این هرمون که این خاصیت را کمتر دارند تأثیری در افزایش اریتر بلاستهای مغز استخوان و بالابردن هموگلوبین ندارند (۷). بنابراین استفاده از خاصیت خون‌زایی (Hematopoietic) تستوسترون بدون بروز آثار رجولیت عملاً غیرممکن بنظر میرسد.

نگارنده از همان ابتدا با این نظر مخالف بود و این اثر تستوسترون را مربوط به خاصیت تغذیهای و اثر انابوایک (Anabolic) آن میدانست و این نظر را ضمن گزارشهای خود صریحاً ابراز داشته بود.

به پیروی از این نظر نگارنده درصدد برآمد که اثر بعضی مشتقات تستوسترون را که خاصیت مردی‌زای کمتری دارند در کم‌خونیها آزمایش کند شاید نتیجه این آزمایشها راه درمان

عملی‌تری برای بعضی کمخونیها بدست دهد.

ضمن مطالعه جزئیات گزارشیکه نیلسن (Nielsen) در دانمارک درباره اثرات یکی از مشتقات تستوسترون بنام متاندرستولون انتشار داده و تأثیر این دارو را در افزایش وزن عده‌ای بیمار سالمند مورد مطالعه قرار داده بود (۷) این نکته بنظر نگارنده رسید که بیماران مصنف ناسپرد، پس از درمان مقدار هموگلوبین بیشتری درخون داشتند. البته خود مصنف مزبور به این نکته اهمیت زیاد نداده و شاید اصلاً متوجه آن نشده بود ولی بازینه فکری که در بالا ذکر شد بنظر نگارنده این مسئله شایان دقت بیشتری رسید.

شاید یکی از دلایل جاب توجه نکردن این مسئله آن بود که افزایش مقدار هموگلوبین در این بیماران بسیار ناچیز و خیلی کمتر از آن بود که بتوان ارزش عملی و درمانی برای آن قائل شد ولی از طرف دیگر نیلسن هم این دارو را بمقادیر نسبتاً کم بکار برده بود. از این گذشته بیماران مصنف مزبور همگی سالمند بودند و خواه ناخواه بافتها و سلولهای آنها و مخصوصاً قسمت فعال مغز استخوانشان قدرت ترسیم و توسعه و رزورنسانس کمتری داشتند. بنظر نگارنده چنین رسید که اگر این دارو در اشخاص جوانتر و با مقادیر بیشتری مصرف شود شاید تأثیرات قابل توجه‌تری داشته باشد.

بر اساس این فکری پرورده تحقیقاتی حاضر تنظیم و در بخش پزشکی یک بیمارستان شماره ۳ کمک بموقع اجرا گذارده شد که نتایج آن ذیلاً گزارش میشود.

### داروی مورد بحث و روش مطالعه (Materials & Methods)

ماده‌ای که برای مطالعه انتخاب شد متاندرستولون (متیل ۱۷ آلفا هیدروکسی ۱۷ بتا اندروستادین اون) ساخت کارخانه سیبا (بانام اختصاصی دیانا بول) بود و بیمارانی که مورد آزمایش قرار گرفتند متجاوز از ۱ نفر بودند که از این عده پنج نفر مورد مطالعه کاملتر قرار گرفتند و تعقیب وضع بیماری (Follow-up) در مورد آنها کاملتر بود و به همین جهت در این گزارش بعنوان نمونه فقط بشرح حال همین پنج نفر اکتفا میشود. ولی بطور کلی نتایج حاصله از درمان در همه این بیماران کم و بیش شبیه بود و اثر دارو در بیماران دیگر از هر حیث شباهت به این پنج نفر داشت. مقدار مصرف دارو در اشخاص بالغ ۱ تا ۱۰ میلی گرم و در کودکان ۲/۵ تا ۵ میلی گرم در روز بود.

وسيله مقایسه و کنترل (Controle) در مورد هر بیمار خود آن بیمار بود بدین معنی که فقط بیمارانی در این بررسی مورد امتداد قرار گرفتند که در تمام مدتی که بدون مصرف دارو تحت مطالعه بودند تغییری در هموگلوبین خونشان پیدا نشد و حتی سایر داروهای ضد کم خونی مانند آهن، ویتامین B<sub>۱۲</sub> و غیره نیز در آنها بدون اثر ماند و در حقیقت تغییرات هموگلوبین خون

فقط پس از مصرف دارو بروز کرد.

در تمام مدت مطالعه کلیه بیماران هر سه تا چهار روز یک بار از نظر بالینی مورد آزمایش قرار می‌گرفتند در این معاینه مخصوصاً تجسس علائم رجولیت و پیدایش سوی زیادی و سایر عوارض احتمالی دارو (عوارض کبدی) مورد نظر بود. از این گذشته هموگلوبین خون هر هفته یک بار و تست‌های کبدی بطور متوسط هر پانزده روز یک بار نزد آنان کنترل میشد تا هر گونه تغییرات احتمالی از نظر دور نماند.

### شرح حال بیماران

همچنانکه در بالا گفته شد پنج نفر از بیماران که مطالعه در آنها کاملتر بود بقرار زیر برای شرح مفصلاً انتخاب میشوند:

**بیمار اول:** بانوقاطمه، ح، ۳۵ ساله اهل سراب آذربایجان در تاریخ ۱۹/۷/۴۳ بعلت تپش قلب موقع حرکت و سفتی و درد در سمت چپ شکم در بخش بستری شد ناسبرده متجاوز از بیست سال و بطور کلی از سن دوازده سالگی دچار این ناراحتی بوده که بتدریج در سال‌های اخیر شدیدتر شده است.

در بررسی دستگاه‌های بدن بیمار نکات زیر شایان توجه بود: نفخ و سنگینی در شکم پس از خوردن غذا - سردرد های مکرر - تنگی نفس هنگام حرکت - درد در استخوانها - قاعدگی از هیجده سالگی شروع شده و بزودی بند آمده بود و در گرتا آنموقع بیمار قاعده نشده بوده است.

در آزمایش فیزیکی نکات زیر قابل ذکر بود: رنگ پریدگی آشکار در پوست و مخاط آن - وجود ناخنهای متعمر - طحال بسیار بزرگ که تا کمی پائین تراز ناف میرسید.

از نظر آزمایشگاهی: گلبولهای قرمز ۴۰۰۰۰۰، مقدار هموگلوبین ۸ گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب گلبولهای سفید ۴۰۰۰۰ و رتیکولوسیت سه درصد بودند. در گلبولهای قرمز آنیزوسیتوز و پوئی کیلوسیتوز وجود داشت - در سطح لام مقداری گلبولهای قرمز شبیه قطره اشک (Tear drop Cells) وجود داشت.

مغز استخوان بیمار نکته مشخص نداشت و فقط بطور کلی واکنش سلولی در تمام عناصر قدری کمتر از معمول بود. هموگلوبین اف (F) و سایر آزمایش‌ها کاملاً طبیعی بود. تشخیص اولیه کم‌خونی با منشأ نامعین بود (بعدها بیوپسی طحال این بیمار ضایعات مشخص بیماری متابلازی میلوئید را نشان داد و تشخیص قطعی ظاهراً همین بود) این بیمار از تاریخ بستری

شدن تحت معالجات مختلفی قرار گرفت از جمله رژیم حاوی پروتئین زیاد ویتامینهای مختلف و آهن تزریقی بمقادیر قابل توجه که هیچکدام تأثیری در کم خونی او نداشت و هموگلوبین در حدود ۸ گرم باقی ماند.

از تاریخ ۳/۱۰/۴۳ تا ۲/۱۲/۴۳ (مدت دوماه کامل) به بیمار روزانه ده میلی گرم متاندرستولون تجویز شد. از اواخر ماه دوم بتدریج حال بیمار رو به بهبود رفت. رنگ پریدگی و ضعف و تپش قلب کم کم زائل شد. در پایان این مدت هموگلوبین بیمار به ۱۲ گرم درصد سانتیمتر مکعب رسیده بود در این موقع سغز استخوان منظره کاملاً طبیعی داشت و پرسلولتر از سابق بنظر سیرسید. نزد این بیمار علائم رجولیت و موی زیادی مشاهده نشد و تست های کبیدی کاملاً طبیعی ماند. بعدها برای این مریض برداشتن طحال تجویز گردید و حتی برای عمل جراحی محتاج انتقال خون هم نشد. متأسفانه این بیمار پس از عمل جراحی بعلت عوارض بعد از عمل فوت کرد (۱۸/۲/۴۴) ولی هموگلوبین خون تا آخرین روز زندگی از یازده گرم پائین تر نیامد.

**بیمار دوم:** دوشیزه سریم. الف. چهار ساله بعلت بی حالی و « ناراحتی سر » و بزرگ شدن شکم در تاریخ ۴/۳/۴۴ در بیمارستان بستری شد. کودک در هنگام تولد کاملاً سالم بوده و تا یکسالگی هم هیچگونه ناراحتی نداشته است. در یکسالگی بیمار تبهای مداومی میکرد است که در یکی از بیمارستانهای دانشکده پزشکی بستری شده و تحت معالجه قرار گرفته بوده است و پس از معالجه سرخص گردیده است. یک ماه قبل از بستری شدن بیمار مبتلا به سیاه سرفه شده متعاقب این بیماری بیحالی شدید و سایر علائم ذکر شده در طفل محسوس شده است. اینک بیمار خاك خوری دارد. پدر و مادر طفل کاملاً سالم هستند و قرابت خانوادگی ندارند. در استیجان فیزیکی: بیمار رنگ پریده بود و سر نسبتاً بزرگ داشت وزن ده کیلو بود شکم متسع و کبد به اندازه چهار انگشت بزرگ بود. طحال تا در حدود ده سانتیمتر پائین تراز لبه دنده ها حس میشد. بیمار در هفته های اول اقامت در بیمارستان همه روزه تب داشت که معمولاً به ۳۸ و بعضی روزها به ۳۹ درجه سیرسید.

از نظر آزمایشگاهی: مقدار هموگلوبین خون در ابتدای ورود ۴/۵ گرم درصد سانتیمتر مکعب بود و بعد از تزریق یک شیشه خون به ۲/۲ گرم درصد سانتیمتر مکعب رسید. شمارش گلبولهای قرمز ۳۱۰۰۰۰ و گلبولهای سفید ۹۴۰۰ و فرمول لوکوسیتی در حدود طبیعی بود. در لام خون محیطی اینزوسیتوز و میکروسیتوز و پوئی کیلوسیتوز شدید وجود داشت. سلول های سیل (Target cells) و گلبولهای قطره اشکی (Tear drop cells) زیاد دیده میشد و تا میزان ۳۱٪

نیز اریتر بلاست داشت. هموگلوبین اف (F) . ۶ درصد بود.

رادیوگرافی جمجمه، افزایش فاصله بین قشر خارجی و داخلی استخوان و منظره مشخص و شبیه ماهوت پاکن (Hair on end) نشان داد.

برای این بیمار تشخیص تالاسمی بزرگ (Thalassemia Major) یا کم‌خونی کولی (Cooley) داده شد و از تاریخ ۴/۳/۲۲ تحت درمان با متاندرستولون به مقدار پنج میلی‌گرم در روز قرار گرفت از ابتدای ماه شهریور بتدریج حالت بیمار رو به بهبود گذارد. ضعف و بی‌حالی و رنگ پریدگی بتدریج رو به اصلاح رفت. در تاریخ ۴/۶/۷ هموگلوبین خون ۸/۴ گرم بود و در تاریخ ۴/۶/۱۷ هموگلوبین به ۱۱/۶ گرم رسید. در این تاریخ وضع طفل بکلی عوض شده بود. تب بیمار بکلی قطع و رنگ پوست و نیروی عضلانی و اشتها طبیعی شده بود و وزن به ۱۳ کیلو رسیده بود (ماه بعد به ۱۴ کیلو هم رسید) طحال و کبد نیز کوچکتر شدند. هیچ‌گونه علامت رجولیت یا موی زیادی در بیمار دیده نشد و تست‌های کبدی نیز در حدود طبیعی بود. در تاریخ ۴/۶/۱۷ دارو قطع شد و بیمار تحت مراقبت قرار گرفت هموگلوبین خون در تاریخ ۴/۷/۲۰ به میزان ۱۱/۲ گرم در تاریخ ۴/۸/۳ به مقدار ۱۱/۳ گرم و در تاریخ ۴/۹/۲۷ به میزان ۱۳/۲ گرم گزارش شد. با وجود آنکه این بیمار در بیمارستان مبتلا به یرقان عفونی (احتمالاً ناشی از انتقال خون) شد هموگلوبین تا ماه آذر که در بیمارستان بستری بود در حدود طبیعی (بین ۱۲ تا ۱۳ گرم) ماند. ازان بی‌عده بیمار بطور سرپائی تحت معالجه قرار گرفت و وضع او بدون ادامه دارو کم‌اکن خوب بود در تاریخ ۴/۱۱/۴ هموگلوبین ۹ گرم بود و بعد از آن دیگر بیمار مراجعه‌ای بمانکرده است.

**بیمار سوم** - طفل سوسوم به سجدیص. پنج ساله در تاریخ ۴/۳/۲ بعلت به اشتیائی و رنگ پریدگی و بزرگی شکم در بیمارستان بستری شد. این طفل از سه سالگی بتدریج شروع بخاک‌خوری کرده بود و بعد از آن پدر و مادر متوجه شده بودند که بتدریج زردتر و بی‌اشتهاتر میشود و داروهای تقویتی پزشکان هیچ‌گونه تأثیری نمیکند سال قبل بیمار در یکی از بیمارستانهای دانشکده پزشکی بستری شده و دوبار هم با خون تزریق شده بود در نتیجه تا یکی دوماه وضعش بهتر بوده است ولی بعد از آن باز هم رنگ پریدگی و بی‌اشتهائی ظاهر میشود.

از نظر «سابقه شخصی» تولد طفل کاملاً طبیعی بوده است. در ماه‌های اول زندگی بترتیب مبتلا به سیاه‌سرفه و بعد سرخک و بعد ذات‌الریه میشود و بعد از این، مدت‌ها بدون علت آشکار تب میکند. نموظل از نظر راه رفتن و دندان درآوردن طبیعی بوده است. از نظر «سابقه خانوادگی» پدر و مادر طفل با هم خویشاوندی داشتند. دو طفل اول و دوم

آنها از ماههای اول تولد بتدریج شروع به رنگ پریدگی وزرد شدن میکنند واولی در هشت - ماهگی ودومی در نه ماهگی فوت میکنند چهار طفل دیگر خانواده سالم اند.

در ساینه فیزیکی: طفل لاغر و رنگ پریده بود وشکم بزرگ داشت نمواند اسها کمتر از سن بیمار بنظر برسد. سوفل میستولیک در نوک قلب شنیده میشد. طحال بسیار بزرگ وتانزدیک استخوان ایلیاک میرسید کبد در حدود سه انگشت بزرگ بود.

از نظر آزمایشگاهی: هموگلوبین بیمار  $3/7$  گرم درصد ساتیمتر مکعب بود. گلبولهای قرمز  $220000$  و سفید  $8000$  بود. فرسول لکوسیتی:  $94$  درصد نوتروفیل  $3$  درصد ائوزینوفیل  $4$  درصد لنفوسیت  $8$  درصد متوسیت  $8$  درصد اریتر بلاست داشت. در لام خون انیز سیتوز و پوئی کیاو - سیتوز و هیپوکربسی آشکار وجود داشت. وسلولهای سیبل وقطره اشکی دیده میشد. هموگلوبین اف  $3$  درصد بود برای این بیمار تشخیص کم خونی کولی داده شد و چون وضع عمومی او وخیم بود بلافاصله بعد از بستری شدن یک شیشه خون به او تزریق شد که مقدار هموگلوبین را به  $2/5$  گرم رسانید. از تاریخ  $3/25$  متاندرستولون بمقدار پنج سیلی گرم در روز تجویز شد. از اواسط ماه بعد (تیرماه  $1343$ ) بتدریج حال عمومی بیمار و اشتها روبهبهتر گذارد. در تاریخ  $3/22$  هموگلوبین خون  $4/6$  گرم بود. از آن بعد بهبود حال عمومی ادامه یافت در تاریخ  $3/19$  که بیمار مورد معاینه قرار گرفت وضع عمومی بسیار بهتر و رنگ روی سالمتر داشت. پدیر طفل اظهار میکرد که در هفته های آخر اوبه بازی سپردازد وبرخلاف سابق زود خسته نمیشود. در این موقع طحال هم قدری کوچکتر شده بود مقدار هموگلوبین در این تاریخ  $6$  گرم بود واز آن بعد داروقطع شد.

این طفل تا چند ماه تحت نظر ما بود و وضعیت نسبتاً رضایت بخش ماند. در دیماه سال  $1343$  متعاقب یک عفونت تنفسی مجددآ حالش رو به بدی رفت بطوری که در تاریخ  $3/10/34$  برای باردوم در بخش بستری شد در این موقع هموگلوبین بیمار  $4$  گرم درصد بود و بمناسبت وخامت حالش ترانسفوزیون تجویز شد ستاسفانه این طفل در حین یکی از ترانسفوزیونها در گذشت.

نزد این طفل نیز هرگز علائم رجولیت واختلال عمل کبد بهمیچوجه مشاهده نشد.  
**بیمار چهارم:** دوشیزه سیمین م. نه ساله در تاریخ  $4/8/29$  علت سردرد وسرگیجه در موقع راه رفتن در بخش بستری شد. ناراحتی بیمار از یک سال قبل متعاقب یک زردی (یرقان) بروز کرده بود ولی دائمی نبود گاهگاهی مخصوصاً در مواقع گرسنگی ودر ساعات عصر شدیدتر میشد سرگیجه موجب افتادن ویسا بزمین خوردن بیمار نمیشد و هر وقت موقع راه رفتن این حال به اودست میداد ناگزیر چند لحظه مینشست وهمین اسر موجب بهبود میشد.

سرگیجه هرگز در هنگام استراحت به بیمار دست نمی‌داد مگر مواقعی که بیمار سرش را بشدت به اطراف می‌چرخاند.

سابقه شخصی بیمار بغیر از یرقانی که سال قبل مبتلا شده بود قابل توجه نبود. تا قبل از آن بطور کلی سلامت بدنی بیمار از هر حیث طبیعی بود. از بیماری‌های دوران کودکی مسمولک و سیاه‌سرفه و حصبه را بخاطر داشت. سابقه خانوادگی نیز نکته قابل توجهی نداشت بیمار پنج خواهر و چهار برادر داشت که همگی ظاهراً سالم بودند.

بررسی دستگاہها نشان داد که بیمار بسیاری از روزها مبتلا به سردرد میشود در موقع راه رفتن نسبتاً زود خسته میگردد. بعضی شبها بعلت خوابهای وحشتناک از خواب بیدار میشود. اشتها نسبتاً کم است.

در آزمایش فیزیکی رنگ پریدگی پوست و مخاطها قابل توجه بود. در نوك قلب سوفل سیستولیک خفیف شنیده میشد. طحال به اندازه سه بند انگشت بزرگ بود. کبد نیز قابل لمس و مختصری حساس بود.

از نظر آزمایشگاهی هموگلوبین خون سریش ۹ گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب بود گلبولهای قرمز ۳۹۰۰۰۰ و گلبولهای سفید ۷۰۰۰۰ بودند (سگمانته ۴۰ نفوسیت و ۲ مونیوسیت و درصد) در سطح لام تعداد قابل توجهی از گلبولهای قرمز از نوع اسفرسیت بودند هموگلوبین اف کمتر از یک درصد بود. همولیز گلبولهای قرمز از آب نمک ۵/۰ درصد شروع و در ۳/۵ درصد کامل بود.

نتیجه سایر آزمایشها در حدود طبیعی بود.

تشخیص کم‌خونی همولیزی مادرزادی از نوع اسفرسیتوز داده شد و بیمار از تاریخ ۴۴/۹/۱۱ بمدت دو ماه با متاندرستونولون بمقدار ۱ میلی گرم در روز تحت معالجه قرار گرفت. در تاریخ ۴۴/۱۰/۱۱ هموگلوبین خون ۱۱/۵ گرم و در تاریخ ۴۴/۱۰/۱۹ - ۴۴/۱۰/۲۰ گرم گزارش شد. در تاریخ ۴۴/۱۱/۱۳ نیز هموگلوبین ۱۰ گرم بود و در تاریخ ۴۵/۳/۱ یعنی سه ماه و نیم پس از قطع دارو مقدار هموگلوبین ۹/۶ گرم بود.

در این مدت هیچگونه علائم رجولیت یا اختلال عمل کبد در بیمار مشاهده نشد و تستهای کبدی کاملاً طبیعی بود.

**بیمار پنجم:** دوشیزه شین. الف. چهارساله از یک سال قبل بعلت کم‌خونی و بزرگی طحال با تشخیص کم‌خونی کولی از نوع متوسط (Thalassemia Intermedia) تحت نظر بود و از تاریخ ۴۲/۱۱/۱۷ با متاندرستونولون تحت معالجه قرار گرفت. در این تاریخ بیمار رنگ - پریدگی آشکار داشت و طحال تا نزدیک ناف میرسید. نتیجه آزمایش خون شناسی بدین قرار بود:

مشخصات این پنج بیمار و نتیجه درمان در جدول زیر خلاصه شده است:

نام بیمار	سن	جنس	تشخیص	هموگلوبین قبل از درمان	مدت بستری	هموگلوبین در پایان درمان	مقدار روزانه دارو	نتیجه تعقیب بیمار (Follow-up)	وضع فعلی بیمار
۱	۳۰	زن	ستاپلازی سیتوژنیک و فیبروز مغز استخوان	۸ گرم	دو ماه	۱۲ گرم	ده میلی گرم	تاسه ماه که تحت نظر بود هموگلوبین از ۱۱ گرم پایین نیامد	در نتیجه عوارض عمل جراحی فوت کرد.
۲	۴۰	دختر	کم خونی کولی (تالاسمی بزرگ)	۴/۵ گرم	سه ماه	۱۱/۶ گرم	پنج میلی گرم	تا پنج ماه بعد از قطع دارو بهبودی خوب و هموگلوبین ۹ گرم بود	زنده است. وضع نسبتاً خوب
۳	۵۰	پسر	کم خونی کولی	۳/۷ گرم	دو ماه	۶ گرم	۵ میلی گرم	بهبود وضع تا حدود پنج ماه بعد از قطع دارو ادامه داشت	فوت در نتیجه عارضه انتقال خون
۴	۹۰	دختر	اسفربستوز	۹ گرم	دو ماه	۱۱ گرم	۵ میلی گرم	سه ماه و نیم بعد از قطع دارو هموگلوبین ۶/۹ گرم بود	وضع رضایتبخش
۵	۹۰	دختر	تالاسمی از نوع متوسط	۶/۳ گرم	دو ماه	۷/۸ گرم	۲/۵ میلی گرم	سه ماه بعد از قطع دارو هموگلوبین کاهش یافت و با یک دوره درمان دیگر باز هم بالا آمد	وضع کاملاً رضایتبخش پس از برداشتن طحال هموگلوبین در حدود ده گرم ثابت مانده است



هموگلوبین خون ۶/۳ گرم گلبولهای قرمز ۲۶۰۰۰۰۰ گلبولهای سفید. ۱۲۲۰ (پولی-  
 نوکلئار ۳ درصد باتونه ۴ درصد ائوزینوفیل یک درصد لنفوسیت ۶ درصد متوسیت ۲ درصد)  
 رتیکولوسیت ۱۷ درصد - در سطح لام پوئی کیلوسیتوز آشکار با سلولهای قطره اشکی و سلولهای  
 سیبل وجود داشت. هموگلوبین اف ۷۸ درصد بود. مغز استخوان واکنش اریترو بلاستیک داشت.  
 متاندرستتولون از تاریخ ۱۷/۱۱/۴۲ بمقدار ۲/۵ گرم در روز تجویز شد. هموگلوبین  
 در تاریخ ۲۵/۱۲/۴۲ به ۷/۵ گرم و در تاریخ ۱۷/۱/۴۳ به ۷/۸ گرم رسید. در این تاریخ وضع  
 عمومی بیمار بهبود یافته بود اشتها بهتر بود و رنگ پریدگی کمتر محسوس بود. هموگلوبین  
 بیمار مجدداً در تاریخ ۲۵/۴/۴۳ به ۶ گرم کاهش یافته بود و برای بار دوم یک دوره درمانی  
 دیگر از تاریخ فوق به او تجویز شد. در تاریخ ۲۸/۵/۴۳ هموگلوبین به ۷ گرم رسید. در این  
 موقع بیمار دچار موی اضافی (Hirsutism) در دستگاه تناسلی خارجی گردید و به همین مناسبت  
 دارو قطع شد.

طحال این بیمار بعداً برداشته شد و وضع کلی او بهبود محسوس یافت. این بیمار امروز  
 متجاوز از هفت سال دارد و تحت نظر است. وضع عمومی او کاملاً رضایت بخش است و هموگلوبین  
 خون در حدود ۱۰ گرم ثابت مانده است. (خلاصهٔ مشخصات بیمار - جدول صفحهٔ مقابل)

### بحث :

جدول صفحهٔ مقابل تأثیر متاندرستتولون را در افزایش هموگلوبین خون این پنج  
 بیمار نشان میدهد. مقدار متوسط هموگلوبین خون در این پنج بیمار قبل از درمان ۶/۳  
 گرم و بعد از درمان ۹/۶۸ گرم بوده است و بنابراین در این بیماران درمان با متاندرستتولون  
 هموگلوبین خون را بطور متوسط ۳/۳۸ گرم بالا برده است. در پنج بیمار دیگر نیز که مبتلا  
 به کم‌خونیهای دیگر بعللی از قبیل سیروز و عفونتهای مزمن ریه بودند این دارو تأثیر تقریباً  
 مشابهی داشت ولی چون مطالعات انجام شده در آنها کافی نبود از بحث بیشتر در اطراف آنها  
 خودداری میشود.

این پنج بیمار مبتلا به کم‌خونیهای بودند که هیچ داروی دیگری در آنها تأثیر نداشت.  
 این مطلب مخصوصاً در مورد کم‌خونی کولی قابل توجه است که در یکی از آنها (بیمار شماره ۲)  
 هموگلوبین خون از ۴/۱۱ گرم به ۱۱/۱۱ گرم رسید یعنی هموگلوبین در حدود ۱۵۰ درصد افزایش  
 پیدا کرد و بجز نت میتوان گفت تا کنون تأثیری نظیر این، از هیچ دارویی دیگر در کم‌خونی  
 کولی گزارش نشده است.

بطور کلی افزایش متوسط هموگلوبین خون در این بیماران در نتیجه تأثیر متاندرستتولون  
 در حدود ۲/۸ درصد بوده است که رقم قابل توجهی بنظر میرسد.

از مطالعه تأثیر دارو در این پنج بیمار و بیماران دیگری که شرح آنها در این مقاله انتشار نیافته است نگارنده نظرات زیر را ابراز میدارد :

۱- شتاند رستولون مانند ترکیب مادر خود، تستوسترون (و با احتمال قوی خیلی بیش از آن) اریتروبلاست‌های فعال مغز استخوان را افزایش میدهد و موجب بالا رفتن هموگلوبین خون میشود. بنظر نگارنده این اثر جنبه غیر اختصاصی دارد و در هر مغز استخوانی اعم از سالم و یا ناسالم و اعم از کم سلول و یا پرسلول آشکار است. منتهی در بعضی بیماران خیلی شدید و آشکارتر و در بعضی دیگر ضعیفتر است. در حال حاضر پیش‌بینی و اظهار نظر دقیق در این باره که در چه بیمارانی اثر دارو بیشتر و در چه بیمارانی کمتر است امکان ندارد.

۲- از نظر مکانیسم تأثیر بنظر میرسد اثر دارو مربوط به خاصیت انابولیزان آن باشد و احتمالاً کمکی که این ترکیب مانند تستوسترون در سنتز پروتئینها و نمو و تولید سلولها میکند در نسوج خون‌ساز با افزایش تعداد اریتروبلاست‌های مغز استخوان و در نتیجه افزایش گلبولهای قرمز خون و مقدار هموگلوبین تظاهر میکند. بنظر نگارنده اظهار نظر گاردنر و پرینگل (۸) باین ترتیب که خاصیت خون‌زائی تستوسترون با خاصیت اندروژنیک آن ارتباط دارد صحیح نیست.

۳- مقدار مصرف دارو در کودکان ۲ تا ۵ میلی گرم در روز و در اشخاص بالغ ۱ تا ۵ میلی گرم در روز است و برای مشاهده تأثیر بالینی دارو باید آنرا اقلاً بین دو تا سه ماه مصرف کرد. زودتر از این مدت تأثیر بالینی دارو آشکار نیست. با احتمال قوی این مدت برای افزایش اریتروبلاست‌های فعال مغز استخوان و آشکار شدن نتیجه کار آنها لازم است.

۴- تأثیر دارو بلافاصله پس از قطع آن از بین نمیرود ولی ظاهراً دائمی هم نیست. بطور متوسط در اکثر بیماران ما بین سه تا پنج ماه پس از قطع دارو هنوز اثر قابل توجهی از آن بوده است.

۵- تأثیرات جانبی (Side - effects) دارو خوشبختانه بسیار کم است. فقط در یکی از بیماران ما که دختر خردسالی بود ( بیمار شماره ۵ ) مختصر موی زیادی در دستگاه تناسلی خارجی پیدا شد که چند ماه پس از قطع دارو از بین رفت. علائم بالینی یا آزمایشگاهی اختلال کبدی در هیچیک از بیماران ما دیده نشد.

۶- بنظر میرسد شتاند رستولون داروی کمکی پرارزشی در درمان کم‌خونی‌هایی که درمان مؤثری ندارند باشد. مخصوصاً نگارنده مصرف آنرا در کم‌خونی کولی که تاکنون کم‌خونی غیر قابل‌علاجی شمرده میشده است توصیه میکند. بخصوص در بیماران بزرگتر و پسران که ترس از بروز علائم رجولیت کمتر است این دارو بهتر قابل استفاده است. در این بیماری و سایر کم‌خونی‌های غیر قابل‌علاج با مصرف شتاند رستولون میتوان از تعداد ترانسفوزیون‌ها کاست و در بعضی موارد از ترانسفوزیون بکلی صرف‌نظر کرد. البته نباید فراموش کرد که تأثیر

این دارو دائمی نیست بنابراین بیماران باید همیشه تحت نظر باشند و هروقت لازم باشد دورهٔ معالجه تکرار شود.

البته در کم‌خونی‌هایی که درمان مؤثر دارند مانند کم‌خونی فقر آهن و غیره استعمال این دارو توصیه نمی‌شود و مصرف آن در بیمار مبتلا به اسفروسیتوز (بیمار شماره ۴) هم از طرف ما صرفاً بمنظور تحقیق و در وهله دوم جهت آماده کردن او برای عمل برداشتن طحال بوده است.

### خلاصه

ضمن این گزارش تأثیر متاندرستولون (متیل ۱۷ آلفا هیدروکسی ۱۷ بتا اندرستادین اون) در کم‌خونی‌هایی که درمان پزشکی مؤثر ندارند بررسی شده است. در پنج بیمار که بطور دقیق مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (سه نفر مبتلا به کم‌خونی کولی یک نفر کم‌خونی ناشی از ستاپلازی میلوئید و یک نفر کم‌خونی اسفروسیتی) و چند بیمار دیگر که مطالعه در آنها باین صورت کامل نبوده است متاندرستولون تأثیر قابل توجهی در افزایش هموگلوبین خون داشته است و بطور متوسط  $۶۲/۸$  درصد آنرا بالاتر بوده است. هموگلوبین متوسط پنج بیمار فوق‌الذکر قبل از درمان  $۶/۳$  گرم بوده و بعد از درمان به  $۹/۶$  گرم رسیده است.

احتمالاً متاندرستولون از این لحاظ تأثیری شبیه و حتی شدیدتر از تستوسترون دارد. این تأثیر غیر اختصاصی است و در همه افراد اعم از سالم یا مبتلا به کم‌خونی قابل تشخیص است. منتهی در کم‌خونی‌هایی که درمان پزشکی مؤثر ندارند از این اثر میتوان استفاده درمانی کرد. مخصوصاً در کم‌خونی کولی که تاکنون بکلی غیرقابل علاج تلقی میشده است این دارو بعنوان درمان کمکی مؤثری میتواند سفید باشد بدین معنی که احتیاج بیماران را بانقل خون کاهش دهد و یا گاهی بکلی از بین ببرد.

مقدار مصرف دارو در اشخاص بالغ ۱ تا ۱ میلی گرم و در کودکان در حدود  $۲/۵$  تا  $۵$  میلی گرم در روز است و حداقل مدتیکه برای آشکار شدن اثرات بالینی آن لازم است بین دو تا سه ماه است. تأثیر دارو دائمی نیست و بین سه تا پنج ماه پس از قطع آن بتدریج زائل میشود و در اکثر موارد برای تجدید تأثیر دارو تکرار دوره معالجه لازم است.

### تشکر و سپاسگزاری :

بدین وسیله از همکاریهای پرارزش دوست و همکار گرامی آقای دکتر مرتضی مشایخی ریاست محترم بخش کودکان بیمارستان شماره ۳ کمک که بیماران خود را به پروژه تحقیقاتی ما اختصاص داده و در اختیار ما گذاردند سپاسگزاری میکنم.

همچنین از نمایندگی محترم کارخانه سیبا که متاندرستولون مصرف شده در جریان این تحقیقات را مجاناً در اختیار ما گذاردند تشکر میکنم.

## References

- 1- B.J. Kennedy and A.S. Gilbertsen: Increased Erythropoiesis Induced by Androgenic Hormone Therapy; *New England Journal of Medicine*, 256 : April, 1957.
- 2- Shahidi (N.T.) & Diamond (L.K.): Testosterone - induced remission in Aplastic Anemia; *Amer. J. Dis. Child.*; 98 : 293, 1959.
- 3- Shahidi and Diamond: Testosterone - induced Remission in Aplastic Anemia; *Amer. J. Dis. Child.*, 98: 474, 1959.
- 4- Shahidi & Diamond : Further Observations on Testosterone - induced Remission in Aplastic Anemia : *Amer. J. Dis. Child.*, 100 : 733, 1960.
- 5- W. G. Mullin & F. D. Pillo : Influence of Stanozolol ( winstrol ) on Hemoglobin levels; *New York J. Med.* , 63: Oct. I, 1963.
- 6- W. O. West: Treatment of Bone - marrow Failure with Massive Androgen Therapy; *Ohio Med. J.*, 61 : April 1965;
- 7- J. B. Nielsen : Treatment of Underweight Senile Patients with Anabolic hormone ; *Danish Medical Bulletin*, 9 : April 1962.
- 8- F. H. Gardner & J.C. Pringle: Androgens & Erythropoiesis; *Arch. of Int. Med.*, 107 : 1961.
- 9- M.H. Ordubadi & V. Aroustamian : The Treatment of Refractory anemias with Androgens; *The Journal of Tehran Faculty of Medicine*; 21 : Oct, 1963.