



مقاله اصلی

اثرات درمانی دانازول در مبتلایان به میلوپاتی ناشی از HTLV-1

❖ دکتر محمدمهدی اعتمادی^۱، دکتر رضا بوستانی^۲

استاد و مدیر گروه مغز و اعصاب،^۲ دستیار تخصصی مغز و اعصاب - بیمارستان قائم (عج) مشهد

تاریخ دریافت: ۸۲/۹/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۸۳/۱/۲۹

خلاصه

مقدمه: میلوپاتی ناشی از HTLV-1 (HAM) یکی از بیماری‌های آندمیک شمال خراسان می‌باشد. این بیماری اغلب به شکل سندرم بالینی پاراپارزی اسپاستیک مزمن و پیشرونده بروز می‌نماید. بیشتر درمان‌های موجود در این بیماری علامتی می‌باشند ولی چند درمان بر اساس علت نیز برای آن پیشنهاد شده است که از آن میان می‌توان به دانازول اشاره کرد. هدف این مطالعه مقایسه اثرات دانازول در رفع علائم بیماران HAM می‌باشد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۸۲ - ۱۳۸۰ در بیمارستان قائم (عج) مشهد انجام شده است. ۵۳ بیمار که HAM در آنها قطعی شده و شرایط لازم برای ورود به مطالعه را داشتند به دو گروه مورد و شاهد در حالی که از نظر سن، جنس، شروع علائم و مدت بیماری با یکدیگر مشابه بودند تقسیم شدند. قبل از شروع مطالعه میزان ناتوانی حرکتی و شدت نشانه‌ها بر اساس MDG^۲ در هر دو گروه تعیین شد و پس از درمان نیز در فواصل یک ماهه و تا ۶ ماه از نظر میزان بهبود نشانه‌ها و ناتوانی حرکتی مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده توسط آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون کای اسکوئر پردازش شد.

یافته‌ها: در ۳۸ بیمار گروه مورد که تحت درمان با دانازول قرار گرفته‌اند پس از ۶ ماه درمان، تفاوت MDG₀ و MDG₆ که نشان دهنده میزان بهبودی حرکتی بیماران بود، ۰/۸۹ بود، در حالی که در بین ۱۵ بیمار گروه شاهد که تحت درمان با مولتی ویتامین قرار گرفته‌اند تفاوتی بین MDG₀ و MDG₆ وجود نداشت. اما از نظر میزان رضایت بیماران در رفع علائم نیز اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که دانازول در رفع ناتوانی‌های حرکتی و علائم بیماران HAM تأثیر نسبی داشته و با توجه به عوارض جانبی نسبتاً اندک آن در مقایسه با سایر درمان‌های پیشنهادی از جمله کورتیکواستروئیدها و داروهای سیتوتوکسیک می‌تواند استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: دانازول، میلوپاتی ناشی از HTLV-1 (HAM)، میزان ناتوانی حرکتی (MDG)

❖ دفتر گروه مغز و اعصاب بیمارستان قائم - (عج)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد - تلفن: ۲۳۹۸ * ۹ - ۸۴۰۰۰۰۱

¹ HTLV-1 Associated Myelopathy

² Motor Disability Grading

مقدمه

وجود ندارد و نیز در بسیاری از مراکز دانا زول به صورت روتین استفاده نمی‌شود و از این جهت تجویز مولتی ویتامین یا دانا زول با اخلاق پزشکی منافاتی ندارد.

روش کار

این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی قبل و بعد از فروردین ۱۳۸۰ لغایت اسفند ۱۳۸۲ در بخش مغز و اعصاب بیمارستان قائم (عج) مشهد در ۵۳ بیمار مبتلا به میلوپاتی ناشی از HTLV-1 انجام شده است. جهت تایید HTLV-1 کلیه بیمارانی که با پاراپارازی اسپاستیک به درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان قائم (عج) مراجعه نموده بودند با استفاده از تست ELISA^۱ از جهت آلودگی به HTLV-1 مورد آزمایش قرار گرفتند که از این میان ۶۳ بیمار آزمون ELISA مثبت داشتند. با توجه به حساسیت و ویژگی نسبتاً کم این آزمون در تمام این بیماران آزمون WB^۲ هم انجام شد که از بین این ۶۳ بیمار، ۶۱ بیمار آزمون WB مثبت، یک بیمار آزمون منفی و یک بیمار WB نامشخص^۳ داشتند. بنابراین بر اساس WB حداقل در یک مورد از بیماران، ELISA به طور کاذب مثبت شده بود در مرحله بعد در تمام بیماران PCR^۴ انجام شد که این آزمون در ۶۱ بیماری که ELISA و WB مثبت داشتند مثبت بود و در دو بیمار (یک بیمار با ELISA مثبت و WB منفی و یک بیمار با ELISA مثبت و WB نامشخص) آزمون PCR منفی بود. در ادامه کار برای رد نمودن علل دیگر پاراپارازی های اسپاستیک در کلیه بیماران MRI^۵ مغز و نخاع و همچنین بررسی مایع مغزی نخاعی از نظر وجود تغییرات التهابی و یافتن پادتن ضد HTLV-1 انجام شد.

علاوه بر تشخیص قطعی HAM/TSP معیارهای دیگر ورود به مطالعه عبارتند از: ۱- سن کمتر از ۶۵ و بیشتر از ۲۰ سال ۲- در مورد خانم ها اطمینان از عدم بارداری و شیردهی. ۳- عدم وجود بیماری هایی همچون نارسایی قلب و کلیه،

نخستین بار در سال ۱۳۷۰ (۱۹۹۲ میلادی) شمال استان خراسان به عنوان یکی از مناطق آندمیک آلودگی به ویروس HTLV-1 معرفی شد (۱). آلودگی به این ویروس در اغلب افراد بدون علامت می‌باشد اما ممکن است تظاهرات عصبی و غیرعصبی متنوعی ایجاد نماید (۲). شایعترین تظاهر عصبی این ویروس که در ۲۰-۲۵٪ افراد آلوده به آن دیده شده، میلوپاتی می‌باشد (۳). میلوپاتی از نظر بالینی به شکل سندرم پاراپارازی اسپاستیک پیشرونده مزمن بروز می‌نماید که علائم آن شامل سفتی عضلانی، درد، اختلال در راه رفتن، مشکلات ادراری و پارستزی می‌باشند (۲). به ندرت درگیریهای عصبی دیگری همچون نوروپاتی، آتروفی مخچه، میوپاتی، انسفالوپاتی، مننژیت و پارازی اعصاب کرانیال هم گزارش شده است (۳).

بیشتر درمانهای موجود در این بیماری علامتی بوده و در جهت کاهش سفتی عضلانی، درد و مشکلات ادراری می‌باشد. در عین حال درمانهای چندی بر پایه علت بیماری (درمان اتیولوژیک) هم در این بیماری پیشنهاد شده است و به نظر می‌رسد تمام آنها بر روی ماهیت اتوایمون بیماری تأثیر داشته و باعث بهبودی علائم می‌گردد و از این میان می‌توان دانا زول را نام برد (۶-۴). فواید دانا زول در رفع علائم بیماران اغلب به شکل تجربی نشان داده شده است و با وجودی که حتی در چندین کتاب مرجع (۷،۸) دانا زول برای درمان بیماران HAM توصیه شده است اما هیچ گونه مطالعه کنترل شده‌ای با شمار بیمار کافی جهت اثبات اثرات آن در دسترس نمی‌باشد.

نظر به این که آلودگی به HTLV-1 در خراسان آندمیک بوده و مهمترین ابتلا در سیستم عصبی مرکزی به شکل میلوپاتی (ابتلاء نخاع شوکی) است و از سوی دیگر گاه نشانه‌های بالینی بیماری (درد، پارستزی، اختلال حرکتی و اختلالات ادراری) سبب ناتوانی کم و بیش بیمار می‌گردد، لذا بر آن شدیم تا در پژوهشی اثرات درمانی دانا زول را با مولتی ویتامین مقایسه نماییم. لازم به ذکر است که دانا زول از سالها قبل برای درمان آندومتروز مورد استفاده قرار می‌گرفته است و عوارض جانبی کاملاً شناخته شده‌ای دارد، همچنین درمان قطعی برای HAM

¹ Enzyme Linked Immunosorbent Assay

² Western Blot

³ Indeterminate WB

⁴ Polymerase Chain Reaction

⁵ MRI: Magnetic Resonance Imaging

شده است. بر این اساس میزان بهبودی در پنج گروه: بدون اثر، اثر کم (بهبودی کمتر از ۲۵٪)، اثر متوسط (بهبودی ۲۵-۵۰٪)، اثر خوب (بهبودی ۵۰-۷۵٪) و اثر عالی (بهبودی بیشتر از ۷۵٪) تقسیم شده اند. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS (Ver10.0) محاسبه گردید و برای مقایسه میانگین متغیرهای قبل و بعد از درمان در دو گروه از آزمون کای اسکور استفاده شده است.

جدول ۱ - میزان ناتوانی حرکتی (Motor Disability Grading) در بیماران HAM/TSP

میزان ناتوانی حرکتی (Motor Disability Grading)	شرح
۰	راه رفتن و دویدن طبیعی
۱	راه رفتن طبیعی اما دویدن آهسته
۲	راه رفتن غیر طبیعی (اسپاستیک)
۳	راه رفتن غیر طبیعی و عدم توانایی دویدن
۴	برای استفاده از پله نیاز به کمک دارد اما قدم زدن بدون کمک ممکن است
۵	برای راه رفتن نیاز به کمک از یک دست دارد
۶	برای راه رفتن نیاز به کمک از دو دست دارد
۷	قادر به راه رفتن نمی باشد اما میتواند با دست ها وزانوها چهار دست و پا حرکت کند
۸	قادر به چهار دست و پا کردن نمی باشد اما میتواند در بستر بچرخد
۹	قادر به چرخیدن در بستر نمی باشد اما میتواند انگشتان پا را تکان دهد
۱۰	کاملاً زمینگیر (بدون حرکت)

نتایج

ارزیابی تأثیر دارو بر اساس یافته‌های معاینه فیزیکی (MDG) متوسط MDG₀ - MDG₆ در بیماران گروهی که تحت درمان با دانازول بوده اند برابر با ۰/۸۹ و در گروهی که تحت درمان با مولتی ویتامین بوده اند نزدیک به صفر بود.

آنالیز آمار حاصله نشان دهنده اختلاف معنی دار بین میزان بهبود MDG و روش درمانی می باشد (p < ۰/۰۰۱). ارزیابی تأثیر دارو در رفع شکایات بیماران (جدول ۲) میزان تأثیر درمان با دانازول و مولتی ویتامین و اختلاف آنها را در رفع علائم ادراری، اختلال راه رفتن، درد، پارستزی و سفتی عضلانی نشان داد (p = ۰/۰۰۱).

پرفشاری خون و سابقه بیماری کبدی ۴- همکاری کافی جهت ادامه درمان بنابراین بیمارانی که تشخیص HAM/TSP در آنها قطعی شده ولی معیارهای فوق را نداشتند و همچنین بیمارانی که رضایت به انجام بذل نخاعی برای تأیید تشخیص نداشتند از مطالعه خارج شدند. از بین ۶۱ بیماری که تشخیص HAM/TSP در آنها به اثبات رسید فقط ۵۳ بیمار شرایط ورود به مطالعه را داشتند که از این میان ۱۵ نفر در گروه شاهد و تحت درمان با مولتی ویتامین و ۳۸ نفر در گروه مورد تحت درمان با دانازول قرار گرفتند. قبل از شروع درمان نحوه درمان و تمام پروژ به بیماران توضیح داده شد و پس از کسب رضایت کتبی از بیمار درمان شروع می گردد. همچنین قبل از شروع درمان و در طول دوره درمان تستهای کبدی (ترانس آمینازها، آلکالن فسفاتاز و بیلی روبین) بیماران مورد بررسی قرار گرفته است. در ادامه کار بیماران به دو گروه تقسیم شده اند. این دو گروه طوری انتخاب شدند که به جز از نظر روش درمان از نظر سایر متغیرها مثل سن بیمار، سن شروع علائم، مدت بیماری، شدت بیماری و نسبت جنسی با هم مشابه بودند. در گروه مورد کپسول دانازول، با دوز ۴۰۰ میلی گرم در روز (دوز شروع ۲۰۰ mg/day که در عرض یک هفته به ۴۰۰ mg/day می رسد) تجویز گردید و گروه شاهد تحت درمان با دارونما که کپسول مولتی ویتامین بود قرار گرفتند. هر دو گروه قبل از شروع درمان در فواصل زمانی هر یک ماه به مدت ۶ ماه مورد معاینه قرار گرفته و از جهت وجود عوارض جانبی دارو، میزان تأثیر درمان با استفاده از معیار ناتوانی حرکتی^۱ و میزان رضایت بیمار در جنبه‌های مختلف علائم بالینی مورد پیگیری قرار گرفتند.

میزان ناتوانی حرکتی بیماران براساس MDG (جدول ۱) بیان شد. MDG₀ (میزان ناتوانی حرکتی بیمار قبل از شروع درمان) نشان دهنده شدت بیماری هم بوده است. تفاوت MDG₀ و MDG₆ (میزان ناتوانی حرکتی پس از ۶ ماه از شروع درمان) نشان دهنده میزان بهبودی بیمار بوده است. میزان رضایت بیماران در رفع علائم ادراری، درد، پارستزی، اختلال راه رفتن و سفتی عضلانی از سوی بیمار و بر حسب درصد بیان

¹ MDG: Motor Disability Grading

جدول ۲- مقایسه تأثیر دارو بر علائم بیماران در گروه درمان شده با مولتی ویتامین و دانازول

مقایسه دو گروه در تأثیر دارو	گروه تحت درمان با مولتی ویتامین (تعداد = ۱۵)					گروه تحت درمان با دانازول (تعداد = ۳۸)					گروه بیماران میزان * بهبودی شکایات بیماران
	اثر عالی	اثر خوب	اثر متوسط	اثر کم	بی اثر	اثر عالی	اثر خوب	اثر متوسط	اثر کم	بی اثر	
$p=0/003$	۰	(۲/۶)۱	(۱۵/۸)۶	(۴۴)۱۷	(۳۶)۴	۰	۰	۰	(۷)۱	** (۹۳)۱۴	علائم ادراری
$p<0/001$	۰	۰	(۳۴)۱۳	(۶۰)۲۳	(۵/۳)۲	۰	۰	۰	(۲۷)۴	(۷۳)۱۱	سفتی عضلانی
$p=0/003$	۰	(۲/۶)۱	(۱۳/۲)۵	(۳۹)۱۵	(۴۴/۷)۱۷	۰	۰	۰	۰	(۱۰۰)۱۵	درد
$p<0/001$	۰	((۲/۶)۱)	(۱۸/۴)۷	(۷۱/۱)۳۷	(۷/۹)۳	۰	۰	۰	(۶/۹)۲	(۸۶/۷)۱۳	اختلال راه رفتن
$p=0/348$	۰	۰	۰	(۳۱/۶)۱۲	(۶۸/۴)۲۶	۰	۰	۰	۰	(۱۰۰)۱۵	پارستزی

* میزان بهبودی: بی اثر (۰٪)، اثر کم (<۲۵٪)، اثر متوسط (۵۰-۲۵٪)، اثر خوب (۷۵-۵۰٪)، اثر عالی (بیشتر از ۷۵٪).
** اعداد داخل پرانتز به درصد می باشد.

واقع پس از این که متخصصین بیماری‌های زنان سال‌ها از دانازول به عنوان یک داروی هورمونی در درمان آندومتریوز استفاده نمودند متوجه اثرات این دارو بر روی بعضی از فرایندهای ایمنی شدند که از آن میان می‌توان به موارد زیر اشاره نمود (۱۶ - ۱۰). کاهش سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌ها، کاهش سطح سرمی C_3 ، افزایش سطح سرمی C_4 ، کاهش سطح سرمی پادتن‌های ضد فسفولیپیدهای غشاء سلول، کاهش سطح سرمی ^{125}Ca ، مهار پرولین‌های لنفوسیت‌های خون محیطی که توسط لنفوسیت‌های T فعال شده‌اند، مهار تولید $IL-1$ و TNF و مهار سیتوتوکسیسته وابسته به مونوسیت‌ها یا ماکروفاژها در روی سلول‌های هدف. به این ترتیب دانازول در درمان بعضی از بیماری‌های سیستم ایمنی همچون آنمی همولیتیک اتوایمیون آنژیوادم ارثی لوپوس (۴)، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک و HAM پیشنهاد شد (۱۷-۱۹). بعضی اثرات دانازول (مثل مهار $IL-1$ و TNF) وابسته به دوز است اما اینکه دوز مناسب در رفع علائم HAM چقدر می‌باشد، مشخص نیست و این مطالعه نتوانسته است به این سؤال جواب دهد. آنالیز آمار به دست آمده هیچ گونه تفاوتی

عوارض جانبی: از بین بیمارانی که تحت درمان با دانازول قرار گرفتند در ۸ بیمار عوارض جانبی به شرح زیر دیده شد: دو بیمار مشکلات گوارشی به شکل تهوع، نفخ و سوزش سردل، دو بیمار ادم اندام‌های تحتانی، یک بیمار پرفشاری خون، یک بیمار راش، یک بیمار افزایش مختصر آنزیم‌های کبدی و یک بیمار هیرسوتیسم داشت.

بحث و نتیجه گیری

همان طوری که آمار نشان داده است دانازول هم از نظر بیمار^۱ (رفع علائم ادراری، اختلال راه رفتن، سفتی عضلانی، درد و پارستزی) و هم از نظر معاینه گر^۲ (بر اساس یافته‌های معاینه بالینی و طبق معیارهای MDG) اثرات مفیدی دارد. اگر چه این در حد خوب تا عالی نمی‌باشند اما همین بهبودی کم علائم نیز با توجه به عوارض جانبی کمتر دارو در مقایسه با کورتیکواستروئیدها و سیتوتوکسیک‌ها و ارزان بودن آن در مقایسه با اینترفرون قابل توجه می‌باشد. این که چگونه دانازول در رفع علائم بیماری تأثیر می‌گذارد، مشخص نیست ولی احتمالاً دانازول بر روی سیستم ایمنی بیمار مؤثر است (۹). در

³ Cancer Antigen 125

⁴ Interleukin-1

⁵ Tumor Necrosis Factor

¹ Subjective

² Objective

است امکان تورش یا سوگیری در این مطالعه غیرقابل اجتناب است و محققین به این نقص اذعان دارند.

پیشنهادات

از دانازول می‌توان به عنوان یکی از درمان‌های HAM با تأثیر نسبی استفاده نمود. به ویژه استفاده از این دارو در بیمارانی که امکان استفاده از سایر داروها از جمله کورتیکواستروئیدها، اینترفرون و سیتوتوکسیک‌ها به علت عوارض زیاد، هزینه بالا و مشکلات مصرف وجود ندارد، توصیه می‌شود. اما بایستی توجه نمود که تأثیر دانازول نسبت به این درمانها احتمالاً کمتر می‌باشد. تأثیر دارو به شدت و حدت علائم و سن و جنس بیمار بستگی ندارد. بهتر است برای تحمل بهتر دارو از سوی بیمار، دوز دارو را تدریجاً افزایش داد. اگر چه هیچ مطالعه‌ای از نظر دوز مناسب دارو در دسترس نمی‌باشد اما محققین دوز بیشتر از ۸۰۰-۶۰۰ میلی گرم روزانه که در درمان آندومتريوز هم استفاده می‌شود را توصیه نمی‌نمایند. همان طور که بیان شد، این مطالعه نتوانسته است دوز مناسب مصرف دانازول را تعیین نماید و این که تا چه مدت زمان ادامه یابد. لذا برای پاسخ به این سئوالات انجام پژوهش‌های دیگری پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

با سپاس از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد که در تأمین هزینه‌های این طرح پژوهشی ما را یاری نمودند. همچنین از آقای مهندس ابراهیم زاده به جهت همکاری در انجام آزمونهای آماری پژوهش تشکر می‌شود.

در میزان تأثیر دارو (بهبود MDG)، بر اساس سن ($p=0/22$)، جنس ($p=0/94$)، شدت بیماری ($p=0/62$) و مدت بیماری ($p=0/73$) را نشان نمی‌دهد. همچنین آزمون‌های انجام شده جهت مقایسه تأثیر درمان بر روی سمپتوم‌های مختلف نشان دهنده ارزش بالاتر در بهبود سفتی عضلانی ($p<0/001$) و ارزش کمتر در بهبود پارستری ($p=0/348$) می‌باشد. به عبارت دیگر بیماران از بهبودی پارستری کمتر ابراز رضایت می‌نمودند. همان طور که آمار نشان می‌دهد عوارض جانبی دانازول در ۸ بیمار دیده شد. خوشبختانه پس از قطع دارو همگی برطرف شدند. عارضه در هیچ موردی تهدید کننده حیات نبوده است که مشابه مطالعات دیگری است که از دانازول به عنوان درمان آندومتريوز استفاده شده است (۲۰). توصیه می‌شود برای به حداقل رساندن عوارض و تحمل بهتر دارو آن را با دوز کم شروع و به تدریج افزایش داد. از آن جا که ممکن است عوارضی همچون هیرسوتیسم و تغییر صدا برگشت ناپذیر باشند بایستی به محض ایجاد آن دارو را برای همیشه قطع نمود (۲۱). از عوارض جانبی دیگر میتوان به دیس پسی، نفخ، تهوع، آکنه، پوست چرب، ریزش مو، افزایش وزن، احتباس مایع، کاهش میل جنسی و ناپایداری هیجانی اشاره نمود. این دارو نبایستی در شیر دهی، حاملگی، بیماریهای کبدی و کلیوی و نارسایی احتقانی قلب مصرف شود. از نقاط ضعف این مطالعه عدم تساوی تعداد بیماران در دو گروه می‌باشد، در واقع در شروع کار این تعداد مساوی انتخاب شدند اما در گروهی که تحت درمان با دانازول قرار گرفتند، ۸ بیمار به علت عدم تحمل دارو از مطالعه خارج شدند و در گروه دوم متأسفانه فقط ۱۵ بیمار برای مصرف مولتی ویتامین همکاری داشتند. از آنجا که این مطالعه به روش دوسوکور انجام نشده

References:

- 1- Puccioni S.M., et al.: HAM in patients from Brazil and Iran. *Ara Neuropsiquatr*, 1995; 531(2): 213-7.
- 2- Lewis Rowland. Merritt's textbook of neurology. 10th ed. 2000. William & wilkins 155-169.
- 3- Adams R., Victor M., Ropper A.: Principles of neurology. 7th ed, 2001; By Mc Graw Hill. 1306-1307.

- 4- Angello V., Parsier K., Gell J., et al.: Preliminary observation on Danazol therapy of SLE: effect on DNA anti bodies throwbocytopeuia and complement. *J Rumeumatol*, 1983; 10: 682-687.
 - 5- El-Roeiy A., Dmowski W.P., Oleicher N., et al.: Danazol but not GnRH suppresses autoantibodies in andometriosis. *Fertil stril*, 1988; 50: 864-871.
 - 6- Hill J.A., Barbieri R.L., Anderson D.J.: Immunosuppressive effects of Danazol in vitro. *Fertil Stril*, 1987; 48: 414-418.
 - 7- Fauci S.A., Longo D.L.: HTLV-1 associated myelopathy in: Braumwald et al, Harrison's principle of internal medicine. 15th ed. 2001. Mc Graw Hill.1: 1129-1135.
 - 8- Ifthikharuddin J. et al.: HTLV-1 and HTLV-2. In :Mandell principle and practice of infectious disease. 5th ed. 2000. Churchill living stone. PP. 1862-1869.
 - 9- Joseph A.H. et al.: Endometriosis in: Novak's Gynecology. 13th ed. 2002. Lippincott. PP 954-955.
 - 10- Acien P., Shaw R.W., Irvine L., et al.: Serum CA 125. Level in endometriosis patients before and after treatment with Danazol or LHRH agonists. *Eur J obstet Gynecol*, 1989; 32: 241-246.
 - 11- Bischof P, Galfetti MA, Seydouxy, et al.: Peripheral CA. 125 Levels in patients with uterine fibroids. *Hum Reprod* 1992; 7:35-38.
 - 12- Franssen AMHW, Van der Heijden PFM, et al.: On the origin and significance of serum CA 125 concentrations in 97 patients with endometriosis before, during and after Danazol. *Fertil steril*, 1992; 57: 974-79.
 - 13- Gelfand J.A., Alling D.W., et al.: Treatment of angioedema with Danazol. *N Engl J Med*, 1976; 295: 1444-1448.
 - 14- Mori H., Nakagawa M., et al.: Danazol Suppresses the production of interleakin-lb and tumor necrosis factor by human. Monocytes. *Am J reprod Immunol*, 1990; 24:45-50.
 - 15- Ota H., Maki M., et al.: Effects of danazol at the immunologic level in patients with adenomyosis, with special reference to autoantibodies: a multi-center cooperative study. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 167:481-486.
 - 16- Takahashi K., et al.: Prognostic potential of Serum CA 125 Levels in danazol treated patients with external endometriosis: a preliminary study. *Int J Fertil*, 1990; 35:226-229.
 - 17- Ahn ys. Harrington WJ et al. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann internal Med* 1985; 102: 298-301.
 - 18- Mylraganam R., Ahn Y.S., et al.: Immune modulation by danazol in Autoimmune thrombocytopenia. *Clin Immunol Immunopathol*, 1987; 42:281-287.
 - 19- Schreiber A.D., et al.: Effect of danazol in ITP. *N Eng J Med*, 1987; 316:503-508.
 - 20- Nakagawa M., et al.: Therapeutic trials in 200 patients with HAM/TSP. *Journal of Neurovirology*, 1996; 2: 345-355.
 - 21- Sir Colin Dellery. *Theraputic Drugs*. Vol I. 1st ed, 1992; Churchill livingstone. PP D4-D7.
- ۲۲- اوجانی سعید، بررسی پاراپارازی ناشی از HTLV-1 در بیمارستان قائم (عج) در سالهای ۷۳ الی ۷۶، به راهنمایی دکتر محمد مهدی اعتمادی، پایان نامه برای دریافت درجه دکتری تخصصی بیماریهای مغز و اعصاب، ۱۳۷۵-۱۳۷۶.
- ۲۳- سالاری - محمد و ریاسی - حمید، میلوپاتی ناشی از HTLV-1 (بررسی های بالینی، ایمونولوژیک و طب تصویری) در ۱۰۰ بیمار مبتلا به HAM/TSP در سالهای ۷۷ الی ۷۹، به راهنمایی دکتر محمد مهدی اعتمادی، پایان نامه برای دریافت درجه دکتری تخصصی بیماریهای مغز و اعصاب، ۸۰ - ۷۹.