

اثر ديلتيازوم روي رشد طولی استخوانهای دراز موشهای صحرائی در دوران رشد

دکتر اردشیر ارضی^۱، دکتر هدایت اله رشیدی^۲، دکتر سعادت فرج‌اندینا^۳

۱- دانشیار نارماکولوژی و سم‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی اهواز

۲- دانشیار جنین‌شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز ۳- دکتر داروساز

سابقه و هدف: از میان گروه‌های مختلف دارویی که در بیماریهای قلبی - عروقی به کار می‌روند می‌توان مسدود کننده‌های کانال کلسیم را نام برد که داروی ديلتيازوم در این گروه دارویی جای می‌گیرد. چون استخوان سازی نقش اساسی در دوران رشد کودک دارد، و هر گونه اختلال در رشد آن می‌تواند آسیب‌های جبران‌ناپذیری را به همراه داشته باشد، لذا کاربرد ديلتيازوم به عنوان یک مسدود کننده کانال‌های کلسیم در این دوران در موشهای صحرائی مورد مطالعه قرار گرفت. مواد و روشها: جهت نیل به این هدف دوزهای ۲.۲، ۴.۴ و ۸ میلی‌گرم به کیلوگرم ديلتيازوم بر روی روند استخوان سازی و رشد طولی استخوان‌های دراز در موشهای صحرائی یک، دو و سه ماهه مورد بررسی قرار گرفت. پس از پایان مطالعه، حیوانات کشته شده و استخوانهای دراز جدا و پس از تمیز شدن، طول، انحنا، قطر و وزن آنها اندازه‌گیری شد. سپس از استخوانها لامهای میکروسکوپی تهیه و مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از مطالعات میکروسکوپی و ماکروسکوپی شامل، الف) افزایش تعداد سلولهای غضروفی و از سوش مهار کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن سلول‌ها، ب) افزایش طول، انحنا، قطر و وزن استخوانهای دراز و نازک و شکننده شدن آنها و ج) عدم ساخت بافت استخوانی و مشاهده استئوپروز در تمام گروه‌های تحت درمان با ديلتيازوم. نتیجه‌گیری: با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان سازی در دوران رشد، تماس با عوامل مسدود کننده کانال کلسیم از جمله ديلتيازوم میتواند مخاطره‌آمیز باشد.

واژه‌های کلیدی: مسدود کننده‌های کانال کلسیم، استخوان سازی، ديلتيازوم، استخوانهای دراز.

مقدمه

روی کلاژن رسوب می‌دهند. استئوسیت‌ها که از استئوبلاست‌ها منشاء می‌گیرند و در حفره‌های بین تیغه‌های ماتریکس جای دارند. در هر حفره تنها یک استئوسیت قرار دارد که در حفظ ماتریکس استخوانی دخالت داشته و مرگ آنها منجر به جذب و ازبین رفتن ماتریکس می‌شود. استئوکلاست‌ها از به هم پیوستن منوسیت‌های خون ایجاد می‌شوند. این سلولها در باز جذب و تغییر شکل بافت استخوانی دخالت داشته و در

استخوان جزء اصلی تشکیل دهنده اسکلت بوده و ساختمان کل بدن را شکل داده و آن را پابرجا نگه می‌دارد و با کمک عضلات حرکات بدن را تسهیل و تنظیم می‌کند(۱). استخوان نوع خاصی از بافت همبند است و از یک ماده کلسیفیه بین سلولی بنام ماتریکس استخوان و سلولهای مختلف به نامهای استئوبلاست، استئوسیت و استئوکلاست تشکیل شده است. استئوبلاست‌ها ماتریکس کلاژن را ساخته و سپس مواد معدنی را تهیه و

ورود کلسیم را از هر دو کانال وابسته به ولتاژ و غیر وابسته به ولتاژ بلوکه می‌کنند. باید یادآور شد که حساسیت کانال‌های وابسته به ولتاژ به این داروها بیشتر می‌باشد (۱۰). دیلتیازم با مهار کانال‌های Ca^{2+} از ورود کلسیم به داخل سلول‌های عضلانی جلوگیری نموده و موجب اتساع آرتریول‌ها می‌شود. اثر آن بر روی عضلات صاف عروق نسبت به عضله قلب بیشتر است. این دارو با دوز بالا دارای اثر اینوتروپیک منفی روی قلب می‌باشد (۷).

خواص فیزیولوژیکی دیلتیازم حد واسطه خواص وراپامیل و نیفیدپین است. به عبارتی اثر آن بر هدایت قلب از وراپامیل کمتر و از نیفیدپین بیشتر است، در حالی که قدرت متسع‌کنندگی عروق آن از وراپامیل بیشتر و از نیفیدپین کمتر می‌باشد (۱۲). با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان‌سازی خصوصاً در هنگام رشد، بررسی اثرات عوامل مسدودکننده کانال روی این مسئله خالی از لطف نیست. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثرات عوامل مسدودکننده کانال کلسیم روی استخوانهای دراز موش‌های صحرایی در دوران رشد صورت گرفته است.

مواد و روشها

موشهای صحرایی بالغ (نر و ماده) از گونه N-MARI جهت تکثیر از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو رازی حصارک خریداری و در خانه حیوانات دانشکده داروسازی (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اهواز) نگهداری شدند. این حیوانات از غذای فشرده و آب لوله‌کشی شهر استفاده نموده و در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق حیوانات 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود. بعد از چندین نوبت بارداری و تکثیر موشها، نوزادان متولد شده بعد از دوران شیردهی (۲۵ روز) از مادر جدا و به صورت ذیل تحت تجویز خوراکی با دوزهای مربوطه قرار گرفتند:

مناطق که استخوان دستخوش تخریب می‌شود و همچنین در فرورفتگیهای ماتریکس که توسط واکنش‌های آنزیمی ایجاد شده قرار می‌گیرند (۳ و ۴).

استخوانها اسکلت کلی بدن را تشکیل داده و نقش آنها در تحمل وزن بدن می‌باشد. استخوان‌های دراز یک سیستم اهرمی که نیروی ناشی از انقباض عضلات را افزایش می‌دهد را پدید می‌آورند. همچنین از سیستم عصبی مرکزی که در داخل جمجمه و کانال نخاعی قرار دارند، مغز استخوان و اندامهای درون قفسه سینه، محافظت می‌نمایند (۴).

بطور کلی استخوان علاوه بر نقش مکانیکی خود، محل ذخیره کلسیم، فسفر، منیزیم و یونهای دیگر می‌باشد (۵). از کل کلسیم موجود در بدن، ۹۹ درصد از آن در استخوان همراه با فسفات، بلورهای هیدروکسی آپاتیت را می‌سازد (۶ و ۵). یون کلسیم مقداری از فرآیندهای مهم فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی را تنظیم می‌کند که از جمله این فرآیندها تحریک پذیری عصبی - عضلانی، انعقاد خون، اعمال ترشحی، انتقال در غشاء سلولی، واکنش‌های آنزیمی و آزاد سازی هورمون‌ها و واسطه‌های عصبی را می‌توان نام برد. وجود غلظت مناسب یون کلسیم و فسفات در مایع خارج سلولی و در پریوست برای معدنی شدن استخوان ضروری است (۷ و ۸).

کاهش شدید یون کلسیم در مایع سلولی موجب بروز اثرات فوق‌العاده بحران‌زائی می‌گردد. با کاهش غلظت یون کلسیم در مایع خارج سلولی، نفوذپذیری غشاء نرونها به یون سدیمی که منجر به تولید آسانتر پتانسیل عمل می‌گردد، افزایش یافته و سیستم عصبی تحریک پذیرتر می‌شود تا حدی که انقباض کزاز یا تانیک در فرد ایجاد می‌گردد. افزایش یون کلسیم در مایعات بدن موجب تضعیف سیستم عصبی، فلج عضلانی، کوما و مرگ می‌شود (۹ و ۵). اثر داروهای مسدودکننده کانال‌های کلسیم برای نخستین بار در سال ۱۹۶۰ توسط آلبرت فلکنشتاین و همکارانش مطرح شد (۱۱ و ۱۰). این داروها

استخوان‌های دراز گروه‌های تحت تجویز دیتلیازم در مقایسه با گروه‌های کنترل به طوری که مغز استخوان از ورای استخوان مشاهده شد که این تغییر به استخوان ظاهری تیره‌تر می‌داد (عکس‌های رادیولوژی و مشاهده لام‌های میکروسکوپی مؤید نظر فوق بود).

ب. یافته‌های حاصل از مشاهدات میکروسکوپی:

مصرف دیتلیازم به مقدار ۴ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به مدت یک هفته در گروه‌های یک ماهه و دو ماهه موجب کاهش استئوئیدها به طور محسوسی شد و مغز استخوان به دلیل زیاد شدن فضای خالی استخوانی از هم گسسته شده، بدون اینکه تخریب یا واکنش التهابی مشاهده گردد. در گروه سه ماهه که به مدت یک هفته و دو هفته روزانه ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دیتلیازم دریافت نمودند، کاهش استئوئیدها نسبت به دو گروه یک ماهه و دو ماهه کمتر بود. در گروه سه ماهه که به مدت دو هفته روزانه ۸ میلی گرم بر کیلوگرم دیتلیازم دریافت نمودند، کاهش استئوئیدها کمتر از گروه‌های سه ماهه که به مدت یک هفته و دو هفته روزانه ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دیتلیازم دریافت داشتند، بود اما تخریب استخوان و تغییرات نکروزه در آنها مشاهده می‌شد. در نتیجه افزایش تکثیر سلول‌های غضروفی در همه گروه‌های دارو گرفته نسبت به گروه کنترل، طول، انحنا، قطر و وزن استخوان‌های طویل بیشتر شد.

بحث

با توجه به اهمیت کلسیم در بسیاری از اعمال و فرآیندهای حیاتی بدن و کاربرد روزافزون داروهای مسدود کننده کانال کلسیم در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی، مطالعه دقیق آثار سوء این داروها بر روی استخوان سازی و رشد استخوان اهمیت خاصی پیدا نموده و توجه محققین دنیا را در این زمینه به خود معطوف داشته است. برای اولین بار در سال ۱۹۹۰ محققین آلمانی (۱۳) چنین گزارش نمودند که نیفدیپین با اثر بر روی

گروه A- نوزادان یک ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $2 \frac{mg}{kg}$ دیتلیازم

گروه B- نوزادان دو ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $3 \frac{mg}{kg}$ دیتلیازم

گروه C- نوزادان سه ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $4 \frac{mg}{kg}$ دیتلیازم

گروه D- نوزادان سه ماهه، به مدت دو هفته، روزانه $4 \frac{mg}{kg}$ دیتلیازم

گروه E- نوزادان سه ماهه، به مدت دو هفته، روزانه $8 \frac{mg}{kg}$ دیتلیازم

قابل ذکر است که در کنار هر یک از گروه‌های فوق یک گروه کنترل وجود داشت (A,B,C,D,E) که حیوانات این گروه‌ها صرفاً آب مقطر (حلال دیتلیازم) دریافت می‌کردند. پس از پایان مدت تجویز دارو، از هر گروه نمونه‌هایی انتخاب و به بخش رادیولوژی منتقل و پس از بیهوشی، از آنها عکسبرداری شد.

در پایان کار، حیوانات کشته شده و استخوان‌های دراز دست و پا جدا و پس از پاکسازی، توزین شده و طول، انحنا و قطر آنها توسط کولیس دیجیتال اندازه‌گیری شد. سپس استخوان‌ها هر یک به طور مجزا در ظروف شیشه‌ای حاوی فرمالین ۱۰ درصد جهت تهیه لام‌های میکروسکوپی نگهداری شدند.

یافته‌های حاصل از اثر دیتلیازم بر طول، انحنا، قطر و وزن استخوان‌های دراز موش صحرائی با استفاده از روش آماری آزمون من دیستی و با در نظر گرفتن $p < 0.05$ به عنوان معنی دار بودن تلقی شد.

یافته‌ها

الف. یافته‌های حاصل از مشاهدات ماکروسکوپی:

۱- افزایش معنی دار طول، انحنا، قطر و وزن استخوان‌های دراز گروه‌های تحت تجویز دیتلیازم در مقایسه با گروه‌های کنترل (جدول ۱، صفحه بعد).

۲- مشاهده شفافیت بیشتر در بخش تراکم بدنه

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار طول و انحنای استخوانهای نواحی مختلف موش صحرایی در گروه مورد (تحت تأثیر دیلتیازم) و کنترل

گروه	میانگین طول mm (انحراف معیار)					میانگین انحناء mm (انحراف معیار)				
	۱	۲	۳	۴	۵	۱	۲	۳	۴	۵
گروه A	۱۸/۵۶ (۰/۲۷)	۱۶/۴۶ (۰/۳۴)	۱۳/۷۷ (۰/۲۸)	۲۲/۳۲ (۰/۳۶)	۱۴/۱ (۰/۲۵)	۲۲/۰۲ (۰/۳۱)	۱۸/۹۳ (۰/۲۷)	۱۵/۹۲ (۰/۲۷)	۲۵/۷۱ (۰/۳۰)	۱۶/۴۲ (۰/۲۶)
گروه A'	۱۴/۵۲ (۰/۳۱)	۱۴/۶۱ (۰/۲۷)	۱۲/۵۷ (۰/۲۰)	۱۹/۴۹ (۰/۲۸)	۱۲/۸۸ (۰/۱۷)	۱۷/۶ (۰/۴۷)	۱۶/۹۶ (۰/۲۹)	۱۴/۷۵ (۰/۲۳)	۲۲/۳۳ (۰/۳۸)	۱۵/۲۸ (۰/۲۳)
گروه B	۲۳/۰۷ (۰/۲۱)	۲۰/۱۰ (۰/۲۵)	۱۵/۴۹ (۰/۳۷)	۲۷ (۰/۲۴)	۱۷/۶۹ (۰/۲۰)	۲۷/۶ (۰/۲۰)	۲۲/۷۹ (۰/۲۸)	۱۷/۸۷ (۰/۲۷)	۳۰/۶۳ (۰/۲۵)	۲۰/۹۶ (۰/۳۵)
گروه B'	۲۱/۷۵ (۰/۳۴)	۱۸/۹۲ (۰/۲۱)	۱۴/۱۵ (۰/۱۸)	۲۵/۶۵ (۰/۲۳)	۱۶/۷۱ (۰/۱۵)	۲۶/۱۹ (۰/۳۰)	۲۱/۲۸ (۰/۲۹)	۱۶/۲۱ (۰/۲۵)	۲۹/۱۳ (۰/۳۰)	۱۹/۶۵ (۰/۲۴)
گروه C	۲۴/۳۷ (۰/۲۴)	۲۱/۲۷ (۰/۲۸)	۱۶/۵۵ (۰/۲۲)	۲۸/۲۴ (۰/۲۳)	۱۹/۰۲ (۰/۲۴)	۲۸/۷۰ (۰/۲۶)	۲۴/۰۵ (۰/۲۳)	۱۹/۶۵ (۰/۲۸)	۲۳/۲۰ (۰/۲۵)	۲۲/۹۹ (۰/۳۴)
گروه C'	۲۲/۲۸ (۰/۳۹)	۱۹/۶۶ (۰/۲۱)	۱۶/۲۶ (۰/۲۱)	۲۶/۴۲ (۰/۲۳)	۱۷/۹۵ (۰/۲۹)	۲۷/۲۷ (۰/۲۰)	۲۲/۳۱ (۰/۲۶)	۱۸/۵۲ (۰/۲۵)	۳۰/۷۲ (۰/۴۰)	۲۱/۱۸ (۰/۲۴)
گروه D	۲۴/۸۷ (۰/۲۵)	۲۱/۴۱ (۰/۱۶)	۱۶/۹۳ (۰/۲۱)	۲۸/۷۸ (۰/۲۱)	۱۹/۴۸ (۰/۱۹)	۲۸/۹۹ (۰/۲۲)	۲۴/۱۶ (۰/۲۷)	۱۹/۸۸ (۰/۲۴)	۳۲/۶۶ (۰/۲۲)	۲۳/۲۲ (۰/۲۸)
گروه D'	۲۲/۹۰ (۰/۳۴)	۱۹/۸۹ (۰/۱۸)	۱۵/۸۹ (۰/۲۱)	۲۶/۹۶ (۰/۲۹)	۱۸/۱۳ (۰/۲۱)	۲۷/۶۱ (۰/۳۱)	۲۲/۴۵ (۰/۲۸)	۱۸/۹۱ (۰/۲۸)	۳۰/۷۴ (۰/۳۰)	۲۲/۴۳ (۰/۳۰)
گروه E	۲۵/۴۷ (۰/۳۵)	۲۱/۴۲ (۰/۲۲)	۱۷/۱۸ (۰/۱۵)	۲۸/۷۹ (۰/۲۷)	۱۹/۷۳ (۰/۲۰)	۳۰/۱۳ (۰/۳۹)	۲۴/۵۱ (۰/۲۵)	۱۹/۹۳ (۰/۲۵)	۳۲/۶۸ (۰/۳۵)	۲۳/۳۹ (۰/۲۵)
گروه E'	۲۲/۹۰ (۰/۳۴)	۱۹/۸۹ (۰/۱۸)	۱۵/۸۹ (۰/۲۱)	۲۶/۹۶ (۰/۲۹)	۱۸/۱۳ (۰/۲۱)	۲۷/۶۱ (۰/۳۱)	۲۲/۴۵ (۰/۲۸)	۱۸/۹۱ (۰/۲۸)	۳۰/۷۴ (۰/۳۰)	۲۲/۴۳ (۰/۳۰)

A = موشهای یک ماهه، دیلتیازم 2mg/kg به مدت یک هفته A' = موشهای یک ماهه کنترل
 B = موشهای دو ماهه، دیلتیازم 3mg/kg به مدت یک هفته B' = موشهای دو ماهه کنترل
 C = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 4mg/kg به مدت یک هفته C' = موشهای سه ماهه کنترل
 D = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 4mg/kg به مدت یک هفته D' = موشهای سه ماهه کنترل
 E = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 8mg/kg به مدت یک هفته E' = موشهای سه ماهه کنترل

۱ = استخوان ران موشهای صحرایی
 ۲ = استخوان زند زیرین موشهای صحرایی
 ۳ = استخوان زند زیرین موشهای صحرایی
 ۴ = استخوان درشتنی موشهای صحرایی
 ۵ = استخوان بازوی موشهای صحرایی

صفحه رشد باعث اختلال در روند استخوان سازی می شود. در سال ۱۹۹۱ پژوهشگران ژاپنی (۱۴) اثرات دیلتیازم و وراپامیل را روی عملکرد سلولهای استئوبلاست بررسی کرده و متوجه شدند که این داروها اثر مهاري مستقیم روی عملکرد استئوبلاستها داشته و متابولیسم استخوان را دچار اختلال می کنند. سامنگارد و سودن در سال ۱۹۹۲ (۱۵) اثر وراپامیل و دیلتیازم را بر روی حجم استخوان و استئوینی در موشهای صحرایی

مورد مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که این داروها از جذب روده ای کلسیم جلوگیری کرده و باعث افزایش هورمون پاراتیروئید سرم می شوند. در این مطالعه، طول و حجم استخوان درشتنی نیز افزایش یافت. در تحقیق حاضر با مطالعه مقایسه ای ماکروسکوپی استخوانهای دراز گروههای دارو گرفته با گروههای کنترل، می توان نتیجه گرفت که داروی دیلتیازم بر روند استخوان سازی و رشد طولی استخوان موش صحرایی

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار قطر و وزن استخوانهای نواحی مختلف موش صحرایی در گروه مورد (تحت تأثیر دیلتیازم) و کنترل

گروه	میانگین قطر mm (انحراف معیار)					میانگین وزن gr (انحراف معیار)				
	۱	۲	۳	۴	۵	۱	۲	۳	۴	۵
گروه A	۱/۷۶	۱/۱۲	۰/۹۱	۱/۴۶	۱/۳۳	۰/۰۷۷	۰/۰۳۶	۰/۰۱۴	۰/۰۶۵	۰/۰۴۱
گروه A'	۱/۵۷	۱/۰۹	۰/۸۲	۱/۳۸	۱/۲۱	۰/۰۵۶	۰/۰۳۰	۰/۰۱۱	۰/۰۴۴	۰/۰۳۲
گروه B	۲/۲۸	۱/۳۰	۰/۶۷	۱/۶۴	۱/۵۲	۰/۱۷۲	۰/۰۴۵	۰/۰۲۲	۰/۱۲۳	۰/۰۸۱
گروه B'	۲/۱۵	۱/۲۷	۰/۹۳	۱/۵۷	۱/۴۴	۰/۱۵۵	۰/۰۳۷	۰/۰۲۰	۰/۱۳۶	۰/۰۷۲
گروه C	۲/۴۱	۱/۳۹	۱/۰۹	۱/۷۲	۱/۶۷	۰/۲۱۳	۰/۰۵۲	۰/۰۲۵	۰/۱۶۴	۰/۱۰۵
گروه C'	۲/۳۵	۱/۳۳	۱/۰۲	۱/۶۳	۱/۵۶	۰/۱۸۵	۰/۰۴۷	۰/۰۲۲	۰/۱۵۰	۰/۰۹۴
گروه D	۲/۴۳	۱/۴۲	۱/۱۲	۱/۷۸	۱/۷۲	۰/۲۲۳	۰/۰۵۴	۰/۰۲۶	۰/۱۶۷	۰/۱۰۷
گروه D'	۲/۳۹	۱/۳۷	۱/۰۵	۱/۶۴	۱/۵۹	۰/۱۹۹	۰/۰۵۰	۰/۰۲۳	۰/۱۵۳	۰/۰۹۷
گروه E	۲/۴۹	۱/۴۳	۱/۱۲	۱/۷۹	۱/۷۵	۰/۲۴۱	۰/۰۵۵	۰/۰۲۶	۰/۱۶۸	۰/۱۱۱
گروه E'	۲/۳۹	۱/۳۷	۱/۰۵	۱/۶۴	۱/۵۹	۰/۱۹۹	۰/۰۵۰	۰/۰۲۳	۰/۱۵۳	۰/۰۹۷

۱ = استخوان ران موشهای صحرایی
 ۲ = استخوان زند زیرین موشهای صحرایی
 ۳ = استخوان زند زیرین موشهای صحرایی
 ۴ = استخوان درشتنی موشهای صحرایی
 ۵ = استخوان بازوی موشهای صحرایی

A = موشهای یک ماهه، دیلتیازم 2mg/kg به مدت یک هفته
 B = موشهای دو ماهه، دیلتیازم 3mg/kg به مدت یک هفته
 C = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 4mg/kg به مدت یک هفته
 D = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 4mg/kg به مدت یک هفته
 E = موشهای سه ماهه، دیلتیازم 8mg/kg به مدت یک هفته

استخوان افزایش یافته ولی به دلیل عدم کلسیفیکاسیون، استخوان نازک، تیره و شکننده شده است. از آنجائی که مکانیسم اثر دارو، مهار ورود یون کلسیم به داخل سلول است، بنابراین ممکن است که همین اثر را بر روی سلولهای غضروفی اعمال کرده و در نتیجه کلسیم وارد ستونهای استخوانی نشده و عمل کلسیفیکاسیون و رسوب سلولهای هیدروکسی آپاتیت صورت نگرفته

تأثیر گذاشته است. افزایش طول، قطر، حجم و وزن استخوانها، بیانگر این واقعیت است که دیلتیازم موجب رشد استخوانهای دراز شده است. در واقع در صفحه رشد تعداد سلولهای غضروفی بیشتر شده اما عمل تمایز صورت نگرفته و سلولهای استئوبلاست که کار ساخت کلاژن و رسوب دادن مواد معدنی بر روی آن را به عهده دارند، تشکیل نشده اند. بنابراین اندازه های

از طرفی تعدادی از هورمون‌ها از عوامل کنترل ترکیب استخوان و برداشت و جذب مجدد کلسیم از استخوان و فعالیت سلول‌های استخوانی را تنظیم می‌کنند، بنابراین مسدود کننده‌های کانال کلسیم با اثر بر ترشح و عملکرد هورمون‌ها به طور ثانوی روند استخوان‌سازی و رشد استخوان را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

در گروه‌های سه ماهه که روزانه $4 \frac{mg}{kg}$ دپلتیازم به مدت یک هفته و دو هفته دریافت نمودند، به دلیل بالا بودن سن شروع دارو، رشد استخوان در مقایسه با گروه‌های یک ماهه و دو ماهه تا حدودی انجام گرفته و اثر دارو بر روی استخوان کمتر بود. بهر تقدیر، با عنایت به نقش کلسیم در استخوان‌سازی در دوران رشد، توجه به اثر عوامل مسدودکننده کانال کلسیم حائز اهمیت است.

باشد. از طرف دیگر، برای رسوب کلسیم و عمل کلسیفیکاسیون مواد گلیکوپروتئینی همچون استئوکلسین و سیالوپروتئین لازم است، لذا احتمال می‌رود که این دارو در سنتز و تولید این مواد اختلال ایجاد کرده و در نهایت بلورهای هیدروکسی آپاتیت بر روی کلاژن رسوب نکنند. در مطالعات میکروسکوپی، مشاهده شد که از میزان استئوئیدها کاسته شده و فضای خالی مغز استخوان بیشتر و مغز استخوان از هم گسیخته شد، که این نشان دهنده بهم خوردن تعادل فعالیت استئوکلاست‌ها و استئوبلاست‌ها می‌باشد. در حقیقت استئوبلاست‌ها تولید نشده و در نتیجه استئوئیدهای کمتری تولید گشته ولی استئوکلاست‌ها فعالیت خود را حفظ کرده و با کاهش توده استخوانی ایجاد استئوپروز نموده‌اند. از آنجائی که وجود کلسیم برای عملکرد بسیاری از هورمون‌ها ضروری است و

References

1. Arwick WS. Gray's anatomy, 37th ed, Churchill Livingstone, England, 1989; 273.
2. McGee JOD, Isaacson PG. Oxford textbook of pathology, Vol 26, Oxford University press, England, 1992; 2038-2040.
- 3- جان کوئیرا که، بافت‌شناسی پایه، ترجمه خوش‌سر ر، سپهری ع، رضیان ع، چاپ هفتم، انتشارات شهر آب، سال ۱۹۹۲: ۲۱۲-۱۸۹.
- 4- رجحان م ص، بافت‌شناسی انسانی پایه، چاپ سوم، انتشارات چپر، سال ۱۳۷۴: ۲۰۱-۱۸۱.
5. Murray RK, Gunner DK. Biochemistry, 23th ed, Appleton and Longe, USA, 1993; 515-522.
6. Apps DK, Cohen B, Band Steel CC. Biochemistry, 5th ed, Bailliere Tindall, USA, 1992; 452.
7. Montgomery R. Biochemistry: A case Oriented approach. 5th ed, Mosby Co, USA, 1990; 260.
- 8- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران، بخش بررسی‌های علمی شرکت سهامی داروپخش، چاپ اول، سال ۱۳۶۶: ۲۸۱-۲۸۷.
9. Guyton AC. Textbook of medical physiology, 8th ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1991; 47-48, 58,868-872.
- 10- ثمنی م، نگاهی دیگر به داروهای مسدود کننده کانالهای کلسیم، ماهنامه دارویی رازی، واحد علمی شرکت سهامی پخش رازی، شماره ۹، ۱۳۷۱: ۲۶-۱۷.
11. Hardman JG, Molinoff PB. Goodman and Gilman, The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed, McGraw Hill, New York, 1996; 767-774.
- 12- کات آ، فارماکولوژی بالینی، ترجمه قاضی جهانی ب، بشیریان م، جهانگیری ب، انتشارات نشر اشارت، جلد دوم، ۱۳۷۱: ۴۸۱-۴۸۰.

13. Messler H, Koch W, Munzberg KJ. Analogous effect of organic calcium antagonists and magnesium on the epiphyseal growth plate. Clin Ortho 1990; 135-141.
14. Kim YS, Yang 1M, Kim SW, Kim JW, Kim KW, Choi YK. Responses of osteoblastic cell line MC3T3-EJ cell to calcium channel blocker diltiazem and Verapamill. Contrib Nephrol 1991; 43-49.