

## اثر دیتیازم روی رشد طولی استخوانهای دراز موشهای صحرایی در دوران رشد

دکتر اردشیر ارضی<sup>۱</sup>، دکتر هدایت اله رشیدی<sup>۲</sup>، دکتر سعادت فرج‌الدین<sup>۳</sup>

۱- دانشیار فارماکولوژی 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 دیتیازم در این گروه دارویی جای می‌گیرد. چون استخوان سازی نقش اساسی در دوران رشد کودک دارد، و هر گونه اختلال در روند آن می‌تواند آسیب‌های جبران‌ناپذیری را به همراه داشته باشد، لذا کاربرد دیتیازم به عنوان یک مسدود کننده کانال‌های کلسیم در این دوران در موشهای صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت. مواد و روشها: جهت نیل به این هدف دوزهای ۴،۲،۲ و ۸ میلی‌گرم به کیلوگرم دیتیازم بر روی روند استخوان سازی و رشد طولی استخوان‌های دراز در موشهای صحرایی 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 سونای 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 دیتیازم. نتیجه‌گیری: با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان سازی در دوران رشد، تماس با عوامل مسدود کننده کانال کلسیم از جمله دیتیازم میتواند مخاطره‌آمیز باشد.

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

### مقدمه

روی کلاژن رسوب می‌دهند. استئوسیت‌ها که از استئوبلاست‌ها منشأ 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 از بین 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 می کنند. باید یادآور شد که حساسیت کانال های وابسته به ولتاژ به این داروها بیشتر می باشد (۱۰). دیلتیازم با مهار کانال های  $Ca^{2+}$  از ورود کلسیم به داخل سلول های عضلانی جلوگیری نموده و موجب اتساع آرتریول ها می شود. اثر آن بر روی عضلات صاف عروق نسبت به عضله قلب بیشتر است. این دارو با دوز بالا دارای اثر اینوتروپیک منفی روی قلب می باشد (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 متسع کنندگی عروق آن از وراپامیل بیشتر و از نیفیدپین کمتر می باشد (۱۲). با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان سازی 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 موش های 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 لوله کشی شهر استفاده نموده و در وضعیت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق حیوانات  $23 \pm 2$  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 می شود و همچنین در فرو رفتگیهای ماتریکس که توسط واکنش های آنزیمی ایجاد شده قرار می گیرند (۳ و ۴).

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

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

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

استخوان‌های دراز گروه‌های تحت تجویز دیلتیازم 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 دیلتیازم 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 دیلتیازم 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 دیلتیازم دریافت نمودند، کاهش استئوئیدها کمتر از گروه‌های سه ماهه که به مدت یک هفته و دو هفته روزانه ۴ میلی گرم بر کیلوگرم دیلتیازم 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، انحناء، 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 نیفیدپین با اثر بر روی

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

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

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

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

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

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 دیلتیازم) 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، انحناء 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 دیلتیازم بر طول، انحناء، قطر و وزن استخوان‌های دراز موش صحرانی 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 میکروسکوپی:

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

۲- مشاهده شفافیت بیشتر در بخش متراکم بدنه

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

| میانگین طول mm<br>(انحراف معیار) |                 |                 |                 |                 | میانگین انحنا mm<br>(انحراف معیار) |                 |                 |                 |                 |                 |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| استخوان‌های نواحی مختلف          |                 |                 |                 |                 | استخوان‌های نواحی مختلف            |                 |                 |                 |                 |                 |
| گروه                             | ۱               | ۲               | ۳               | ۴               | ۵                                  | ۱               | ۲               | ۳               | ۴               | ۵               |
| گروه A                           | ۱۸/۵۶<br>(۰/۲۷) | ۱۶/۴۶<br>(۰/۳۴) | ۱۳/۷۷<br>(۰/۲۸) | ۲۲/۳۲<br>(۰/۳۶) | ۱۴/۱<br>(۰/۲۵)                     | ۲۲/۰۲<br>(۰/۳۱) | ۱۸/۹۳<br>(۰/۲۷) | ۱۵/۹۲<br>(۰/۲۷) | ۲۵/۷۱<br>(۰/۳۰) | ۱۶/۴۲<br>(۰/۲۶) |
| گروه A'                          | ۱۴/۵۲<br>(۰/۳۱) | ۱۴/۶۱<br>(۰/۲۷) | ۱۲/۵۷<br>(۰/۲۰) | ۱۹/۴۹<br>(۰/۲۸) | ۱۲/۸۸<br>(۰/۱۷)                    | ۱۷/۶<br>(۰/۴۷)  | ۱۶/۹۶<br>(۰/۲۹) | ۱۴/۷۵<br>(۰/۲۳) | ۲۲/۳۳<br>(۰/۳۸) | ۱۵/۲۸<br>(۰/۲۳) |
| گروه B                           | ۲۳/۰۷<br>(۰/۲۱) | ۲۰/۱۰<br>(۰/۲۵) | ۱۵/۴۹<br>(۰/۲۷) | ۲۷<br>(۰/۲۴)    | ۱۷/۶۹<br>(۰/۲۰)                    | ۲۷/۶<br>(۰/۲۰)  | ۲۲/۷۹<br>(۰/۲۸) | ۱۷/۸۷<br>(۰/۲۷) | ۳۰/۶۳<br>(۰/۲۵) | ۲۰/۹۶<br>(۰/۲۵) |
| گروه B'                          | ۲۱/۷۵<br>(۰/۳۴) | ۱۸/۹۲<br>(۰/۲۱) | ۱۴/۱۵<br>(۰/۱۸) | ۲۵/۶۵<br>(۰/۲۳) | ۱۶/۷۱<br>(۰/۱۵)                    | ۲۶/۱۹<br>(۰/۳۰) | ۲۱/۲۸<br>(۰/۲۹) | ۱۶/۲۱<br>(۰/۲۵) | ۲۹/۱۳<br>(۰/۳۰) | ۱۹/۶۵<br>(۰/۲۴) |
| گروه C                           | ۲۴/۳۷<br>(۰/۲۴) | ۲۱/۲۷<br>(۰/۲۸) | ۱۶/۵۵<br>(۰/۲۲) | ۲۸/۲۴<br>(۰/۲۳) | ۱۹/۰۲<br>(۰/۲۴)                    | ۲۸/۷۰<br>(۰/۲۶) | ۲۴/۰۵<br>(۰/۲۳) | ۱۹/۶۵<br>(۰/۲۸) | ۲۳/۲۰<br>(۰/۲۵) | ۲۲/۹۹<br>(۰/۳۴) |
| گروه C'                          | ۲۲/۲۸<br>(۰/۳۹) | ۱۹/۶۶<br>(۰/۲۱) | ۱۶/۲۶<br>(۰/۲۱) | ۲۶/۴۲<br>(۰/۲۳) | ۱۷/۹۵<br>(۰/۲۹)                    | ۲۷/۴۷<br>(۰/۲۰) | ۲۲/۳۱<br>(۰/۲۶) | ۱۸/۵۲<br>(۰/۲۵) | ۳۰/۷۲<br>(۰/۴۰) | ۲۱/۱۸<br>(۰/۲۴) |
| گروه D                           | ۲۴/۸۷<br>(۰/۲۵) | ۲۱/۴۱<br>(۰/۱۶) | ۱۶/۹۳<br>(۰/۲۱) | ۲۸/۷۸<br>(۰/۲۱) | ۱۹/۴۸<br>(۰/۱۹)                    | ۲۸/۹۹<br>(۰/۲۲) | ۲۴/۱۶<br>(۰/۲۷) | ۱۹/۸۸<br>(۰/۲۴) | ۳۲/۶۶<br>(۰/۲۲) | ۲۳/۲۲<br>(۰/۲۸) |
| گروه D'                          | ۲۲/۹۰<br>(۰/۳۴) | ۱۹/۸۹<br>(۰/۱۸) | ۱۵/۸۹<br>(۰/۲۱) | ۲۶/۹۶<br>(۰/۲۹) | ۱۸/۱۳<br>(۰/۲۱)                    | ۲۷/۶۱<br>(۰/۳۱) | ۲۲/۴۵<br>(۰/۲۸) | ۱۸/۹۱<br>(۰/۲۸) | ۳۰/۷۴<br>(۰/۳۰) | ۲۲/۴۳<br>(۰/۳۰) |
| گروه E                           | ۲۵/۴۷<br>(۰/۳۵) | ۲۱/۴۲<br>(۰/۲۲) | ۱۷/۱۸<br>(۰/۱۵) | ۲۸/۷۹<br>(۰/۲۷) | ۱۹/۷۳<br>(۰/۲۰)                    | ۳۰/۱۳<br>(۰/۳۹) | ۲۴/۵۱<br>(۰/۲۵) | ۱۹/۹۳<br>(۰/۲۵) | ۳۲/۶۸<br>(۰/۳۵) | ۲۳/۳۹<br>(۰/۲۵) |
| گروه E'                          | ۲۲/۹۰<br>(۰/۳۴) | ۱۹/۸۹<br>(۰/۱۸) | ۱۵/۸۹<br>(۰/۲۱) | ۲۶/۹۶<br>(۰/۲۹) | ۱۸/۱۳<br>(۰/۲۱)                    | ۲۷/۶۱<br>(۰/۳۱) | ۲۲/۴۵<br>(۰/۲۸) | ۱۸/۹۱<br>(۰/۲۸) | ۳۰/۷۴<br>(۰/۳۰) | ۲۲/۴۳<br>(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 می‌شود. 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 می‌کنند. سامنگارد و سودن در سال ۱۹۹۲ (۱۵) اثر وراپامیل و دیلتیازم را بر روی حجم استخوان و استئوپنی در موشهای صحرایی

مورد مطالعه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که این داروها از جذب روده‌ای کلسیم جلوگیری کرده و باعث افزایش هورمون پاراتیروئید سرم می‌شوند. در این مطالعه، طول و حجم استخوان درشت‌نی نیز افزایش یافت. در تحقیق حاضر با مطالعه مقایسه‌ای ماکروسکوپی استخوان‌های دراز گروههای دارو گرفته با گروه‌های کنترل، می‌توان 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<br>(انحراف معیار) |         |         |         |         | میانگین وزن gr<br>(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    |
|         | (۰/۰۲۷)                          | (۰/۰۲۵) | (۰/۰۱۹) | (۰/۰۳۱) | (۰/۰۲۲) | (۰/۰۰۳۰)                         | (۰/۰۰۱۱) | (۰/۰۰۱۸) | (۰/۰۰۳۵) | (۰/۰۰۲۲) |
| گروه A' | ۱/۵۷                             | ۱/۰۹    | ۰/۸۲    | ۱/۳۸    | ۱/۲۱    | ۰/۰۵۶                            | ۰/۰۳۰    | ۰/۰۱۱    | ۰/۰۴۴    | ۰/۰۳۲    |
|         | (۰/۰۰۳)                          | (۰/۰۲۷) | (۰/۰۱۶) | (۰/۰۲۸) | (۰/۰۲۱) | (۰/۰۰۳۵)                         | (۰/۰۰۱۴) | (۰/۰۰۱۲) | (۰/۰۰۲۱) | (۰/۰۰۲۱) |
| گروه B  | ۲/۲۸                             | ۱/۳۰    | ۰/۶۷    | ۱/۶۴    | ۱/۵۴    | ۰/۱۷۴                            | ۰/۰۴۵    | ۰/۰۲۲    | ۰/۱۲۳    | ۰/۰۸۱    |
|         | (۰/۰۲۸)                          | (۰/۰۲۹) | (۰/۰۰۶) | (۰/۰۲۴) | (۰/۰۲۶) | (۰/۰۰۴۱)                         | (۰/۰۰۱۲) | (۰/۰۰۱۶) | (۰/۰۰۲۷) | (۰/۰۰۱۹) |
| گروه B' | ۲/۱۵                             | ۱/۲۷    | ۰/۹۳    | ۱/۵۷    | ۱/۴۴    | ۰/۱۵۵                            | ۰/۰۳۷    | ۰/۰۲۰    | ۰/۱۳۶    | ۰/۰۷۲    |
|         | (۰/۰۱۵)                          | (۰/۰۳۴) | (۰/۰۱۱) | (۰/۰۳۱) | (۰/۰۲۶) | (۰/۰۰۳۴)                         | (۰/۰۰۱۱) | (۰/۰۰۱۲) | (۰/۰۰۰۴) | (۰/۰۰۱۷) |
| گروه C  | ۲/۴۱                             | ۱/۳۹    | ۱/۰۹    | ۱/۷۲    | ۱/۶۷    | ۰/۲۱۳                            | ۰/۰۵۲    | ۰/۰۲۵    | ۰/۱۶۴    | ۰/۱۰۵    |
|         | (۰/۰۲۴)                          | (۰/۰۲۸) | (۰/۰۰۸) | (۰/۰۲۳) | (۰/۰۲۷) | (۰/۰۰۰۵)                         | (۰/۰۰۲۲) | (۰/۰۰۱۸) | (۰/۰۰۰۴) | (۰/۰۰۲۷) |
| گروه C' | ۲/۳۵                             | ۱/۳۳    | ۱/۰۲    | ۱/۶۳    | ۱/۵۶    | ۰/۱۸۵                            | ۰/۰۴۷    | ۰/۰۲۲    | ۰/۱۵۰    | ۰/۰۹۴    |
|         | (۰/۰۲۱)                          | (۰/۰۰۴) | (۰/۰۲۴) | (۰/۰۱۸) | (۰/۰۳۳) | (۰/۰۰۰۵)                         | (۰/۰۱۷)  | (۰/۰۱۵)  | (۰/۰۰۰۵) | (۰/۰۰۰۳) |
| گروه D  | ۲/۴۳                             | ۱/۴۲    | ۱/۱۲    | ۱/۷۸    | ۱/۷۲    | ۰/۲۲۳                            | ۰/۰۵۴    | ۰/۰۲۶    | ۰/۱۶۷    | ۰/۱۰۷    |
|         | (۰/۰۲۸)                          | (۰/۰۲۳) | (۰/۰۰۶) | (۰/۰۲۳) | (۰/۰۲۹) | (۰/۰۰۴۵)                         | (۰/۰۰۱۹) | (۰/۰۰۱۶) | (۰/۰۰۰۴) | (۰/۰۰۳۵) |
| گروه D' | ۲/۳۹                             | ۱/۳۷    | ۱/۰۵    | ۱/۶۴    | ۱/۵۹    | ۰/۱۹۹                            | ۰/۰۵۰    | ۰/۰۲۳    | ۰/۱۵۳    | ۰/۰۹۷    |
|         | (۰/۰۳۱)                          | (۰/۰۳۰) | (۰/۰۱۲) | (۰/۰۲۸) | (۰/۰۳۲) | (۰/۰۰۰۵)                         | (۰/۰۰۱۴) | (۰/۰۰۱۵) | (۰/۰۰۲۱) | (۰/۰۰۲۳) |
| گروه E  | ۲/۴۹                             | ۱/۴۳    | ۱/۱۲    | ۱/۷۹    | ۱/۷۵    | ۰/۲۴۱                            | ۰/۰۵۵    | ۰/۰۲۶    | ۰/۱۶۸    | ۰/۱۱     |
|         | (۰/۰۲۵)                          | (۰/۰۲۵) | (۰/۰۰۸) | (۰/۰۳۴) | (۰/۰۰۳) | (۰/۰۰۰۵)                         | (۰/۰۱۶)  | (۰/۰۰۱۸) | (۰/۰۰۰۵) | (۰/۰۰۳۵) |
| گروه E' | ۲/۳۹                             | ۱/۳۷    | ۱/۰۵    | ۱/۶۴    | ۱/۵۹    | ۰/۱۹۹                            | ۰/۰۵۰    | ۰/۰۲۳    | ۰/۱۵۳    | ۰/۰۹۷    |
|         | (۰/۰۳۱)                          | (۰/۰۳۰) | (۰/۰۱۲) | (۰/۰۲۸) | (۰/۰۳۲) | (۰/۰۰۰۵)                         | (۰/۰۰۱۴) | (۰/۰۰۱۵) | (۰/۰۰۲۱) | (۰/۰۰۲۳) |

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

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

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

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

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

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  $4 \frac{\text{mg}}{\text{kg}}$  دیلتیازم 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.

\*\*\*\*\*

## 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.
- ۳- جان کوئیرا که، بافت‌شناسی پایه، ترجمه خوش‌سر ر، سپهری ع، رضیان ع، چاپ هفتم، انتشارات شهر آب، سال ۱۹۹۲: ۲۱۲-۱۸۹.
- ۴- 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.
- ۸- اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای ژنریک ایران، بخش بررسی‌های علمی شرکت سهامی داروپخش، چاپ اول، سال ۱۳۶۶: ۲۸۷-۲۸۱.
9. Guyton AC. Textbook of medical physiology, 8th ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1991; 47-48, 58, 868-872.
- ۱۰- 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.
- ۱۲- گات 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 IM, Kim SW, Kim JW, Kim KW, Choi YK. Responses of osteoblastic cell line MC3T3-EJ cell to calcium channel blocker diltiazem and Verapamil. Contrib Nephrol 1991; 43-49.