● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال دوم ، شمارهٔ ۱ پی‌درپی (۵) ، صفحه ۸ الی ۱۴ ، زمستان ۱۳۷۸

اثر دیلتیازم روی رشد طولی استخوانهای دراز موشهای صحرائی در دوران رشد

دکتر اردشیر ارضی[۱] ، دکتر هدایت اله رشیدی[۲] ، دکتر سعادت فرجادنیا[۳]
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 داروئی که در بیماریهای قلبی - عروقی به کار می‌روند می‌توان مسدود کننده‌های کانال کلسیم را نام برد که داروی دیلتیازم در این گروه داروئی 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 دیلتیازم 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 ۴،۲،۲ و ۸ میلی‌گرم به کیلوگرم دیلتیازم 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، انحناء، 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 سوئی مهار کلسیفیکاسیون و استخوانی شدن سلول‌ها، ب) افزایش طول، انحناء، 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 دیلتیازم.

نتیجه گیری: با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان سازی در دوران رشد، تماس با عوامل مسدود کنندهٔ کانال کلسیم از جمله دیلتیازم میتواند مخاطره‌آمیز باشد.

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

مقدمه

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 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

مناطقی که استخوان دستخوش تخریب می‌شود و همچنین در فرو رفتگیهای ماتریکس که توسط واکنش‌های آنزیمی ایجاد شده قرار می‌گیرند(۴و۳و۲).

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، منیزیوم 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(۶و۵). یون کلسیم مقداری از فرآیندهای مهم فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی را تنظیم می‌کند که از جمله این فرآیندها تحریک پذیری عصبی ـ 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(۸و۷و۵).

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 کزازی یا تتانیک در فرد ایجاد می‌گردد. افزایش یون کلسیم در مایعات بدن موجب تضعیف سیستم عصبی، فلج عضلانی، کوما و مرگ می‌شود(۹و۵). اثر داروهای مسدود کننده کانال‌های کلسیم برای نخستین بار در سال ۱۹۶۰ توسط آلبرت فلکنشتاین و همکارانش مطرح شد (۱۱و۱۰). این داروها 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 L 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 واسط خواص وراپامیل و نیفدیپین است. به عبارتی اثر آن بر هدایت قلب از وراپامیل کمتر و از نیفدیپین بیشتر است، در حالی که قدرت متسع کنندگی عروق آن از وراپامیل بیشتر و از نیفدیپین کمتر می‌باشد(۱۲). با توجه به نقش اساسی کلسیم در استخوان سازی خصوصاً در هنگام رشد، بررسی اثرات عوامل مسدود کنندهٔ کانال روی این مسئله خالی از لطف نیست. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثرات عوامل مسدودکنندهٔ کانال کلسیم روی استخوانهای دراز موش‌های صحرایی در دوران رشد صورت گرفته است.

مواد و روشها

موشهای صحرائی 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 وآب لوله کشی شهر استفاده نموده و در وضعیت ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. درجه حرارت اطاق حیوانات ۲ ± ۲۳ 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:

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

گروه A ـ نوزادان یک ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $۲\frac{mg}{kg}$ دیلتیازم

گروه B ـ نوزادان دو ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $۳\frac{mg}{kg}$ دیلتیازم

گروه C ـ نوزادان سه ماهه، به مدت یک هفته، روزانه $۴\frac{mg}{kg}$ دیلتیازم

گروه D ـ نوزادان سه ماهه، به مدت دو هفته، روزانه $۴\frac{mg}{kg}$ دیلتیازم

گروه E ـ نوزادان سه ماهه، به مدت دو هفته، روزانه $۸\frac{mg}{kg}$ 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 صحرائی با استفاده از روش آماری آزمون من ویتنی و با در نظر گرفتن $p<۰/۰۵$ به عنوان معنی دار بودن تلقی شد.

یافته‌ها

الف. یافته‌های حاصل از مشاهدات ماکروسکوپی:

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

۲ـ مشاهده شفافیت بیشتر در بخش متراکم بدنه 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 کنندهٔ کانال کلسیم در درمان بیماریهای قلبی ـ 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

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) استخوان‌های نواحی مختلف					میانگین انحناء mm (انحراف معیار) استخوان‌های نواحی مختلف				
	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 (۰/۲۷)	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)	۲۷/۴۷ (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
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

A' = موشهای یک ماهه کنترل
B' = موشهای دو ماهه کنترل
C' = موشهای سه ماهه کنترل
D' = موشهای سه ماهه کنترل
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 مهاری 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 صحرائی 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 صحرائی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

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) استخوان‌های نـــواحی مختلف					میانگین وزن gr (انحراف معیار) استخوان‌های نـــواحی مختلف				
	۱	۲	۳	۴	۵	۱	۲	۳	۴	۵
گروه A	۱/۷۶ (۰/۰۲۷)	۱/۱۲ (۰/۰۲۵)	۰/۹۱ (۰/۰۱۹)	۱/۴۶ (۰/۰۳۱)	۱/۳۳ (۰/۰۲۲)	۰/۰۷۷ (۰/۰۰۳۰)	۰/۰۳۶ (۰/۰۰۱۱)	۰/۰۱۴ (۰/۰۰۱۸)	۰/۰۶۵ (۰/۰۰۳۵)	۰/۰۴۱ (۰/۰۰۲۲)
گروه A'	۱/۵۷ (۰/۰۳)	۱/۰۹ (۰/۰۲۷)	۰/۸۲ (۰/۰۱۶)	۱/۳۸ (۰/۰۲۸)	۱/۲۱ (۰/۰۲۱)	۰/۰۵۶ (۰/۰۰۳۵)	۰/۰۳۰ (۰/۰۰۱۴)	۰/۰۱۱ (۰/۰۰۱۲)	۰/۰۴۴ (۰/۰۰۲۱)	۰/۰۳۲ (۰/۰۰۲۱)
گروه B	۲/۲۸ (۰/۰۲۸)	۱/۳۰ (۰/۰۲۹)	۰/۶۷ (۰/۰۰۶)	۱/۶۴ (۰/۰۲۴)	۱/۵۴ (۰/۰۲۶)	۰/۱۷۴ (۰/۰۰۴۱)	۰/۰۴۵ (۰/۰۰۱۲)	۰/۰۲۲ (۰/۰۰۱۶)	۰/۱۴۳ (۰/۰۰۲۷)	۰/۰۸۱ (۰/۰۰۱۹)
گروه B'	۲/۱۵ (۰/۰۱۵)	۱/۲۷ (۰/۰۳۴)	۰/۹۳ (۰/۰۱۱)	۱/۵۷ (۰/۰۳۱)	۱/۴۴ (۰/۰۲۶)	۰/۱۵۵ (۰/۰۰۳۴)	۰/۰۳۷ (۰/۰۰۱۱)	۰/۰۲۰ (۰/۰۰۱۲)	۰/۱۳۶ (۰/۰۰۴)	۰/۰۷۲ (۰/۰۰۱۷)
گروه C	۲/۴۱ (۰/۰۲۴)	۱/۳۹ (۰/۰۲۸)	۱/۰۹ (۰/۰۰۸)	۱/۷۲ (۰/۰۲۳)	۱/۶۷ (۰/۰۲۷)	۰/۲۱۳ (۰/۰۰۵)	۰/۰۵۲ (۰/۰۰۲۲)	۰/۰۲۵ (۰/۰۰۱۸)	۰/۱۶۴ (۰/۰۰۴)	۰/۱۰۵ (۰/۰۰۲۷)
گروه C'	۲/۳۵ (۰/۰۲۱)	۱/۳۳ (۰/۰۴)	۱/۰۲ (۰/۰۲۴)	۱/۶۳ (۰/۰۱۸)	۱/۵۶ (۰/۰۳۳)	۰/۱۸۵ (۰/۰۰۵)	۰/۰۴۷ (۰/۰۱۷)	۰/۰۲۲ (۰/۰۰۱۵)	۰/۱۵۰ (۰/۰۰۵)	۰/۰۹۴ (۰/۰۰۳)
گروه D	۲/۴۳ (۰/۰۲۸)	۱/۴۲ (۰/۰۲۳)	۱/۱۲ (۰/۰۰۶)	۱/۷۸ (۰/۰۲۳)	۱/۷۲ (۰/۲۹)	۰/۲۲۳ (۰/۰۰۴۵)	۰/۰۵۴ (۰/۰۰۱۹)	۰/۰۲۶ (۰/۰۰۱۶)	۰/۱۶۷ (۰/۰۰۴)	۰/۱۰۷ (۰/۰۰۳۵)
گروه D'	۲/۳۹ (۰/۰۳۱)	۱/۳۷ (۰/۰۳۰)	۱/۰۵ (۰/۰۱۲)	۱/۶۴ (۰/۰۲۸)	۱/۵۹ (۰/۰۳۲)	۰/۱۹۹ (۰/۰۰۵)	۰/۰۵۰ (۰/۰۰۱۴)	۰/۰۲۳ (۰/۰۰۱۵)	۰/۱۵۳ (۰/۰۰۲۱)	۰/۰۹۷ (۰/۰۰۲۳)
گروه E	۲/۴۹ (۰/۰۲۵)	۱/۴۳ (۰/۰۲۵)	۱/۱۲ (۰/۰۰۸)	۱/۷۹ (۰/۰۳۴)	۱/۷۵ (۰/۰۳)	۰/۲۴۱ (۰/۰۰۵)	۰/۰۵۵ (۰/۰۱۶)	۰/۰۲۶ (۰/۰۰۱۸)	۰/۱۶۸ (۰/۰۰۵)	۰/۱۱ (۰/۰۰۲۵)
گروه E'	۲/۳۹ (۰/۰۳۱)	۱/۳۷ (۰/۰۳۰)	۱/۰۵ (۰/۰۱۲)	۱/۶۴ (۰/۰۲۸)	۱/۵۹ (۰/۰۳۲)	۰/۱۹۹ (۰/۰۰۵)	۰/۰۵۰ (۰/۰۰۱۴)	۰/۰۲۳ (۰/۰۰۱۵)	۰/۱۵۳ (۰/۰۰۲۱)	۰/۰۹۷ (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

A' = موشهای یک ماهه کنترل
B' = موشهای دو ماهه کنترل
C' = موشهای سه ماهه کنترل
D' = موشهای سه ماهه کنترل
E' = موشهای سه ماهه کنترل

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

تأثیر گذاشته است. افزایش طول، قطر، حجم و وزن استخوان‌ها، بیانگر این واقعیت است که دیلتیازم موجب‌رشد 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 نشده‌اند. بنابراین اندازه‌های 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، بنابراین‌ممکن 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

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

باشد. ازطرف دیگر، برای رسوب کلسیم و عمل کلسیفیکاسیون مواد گلیکوپروتئینی همچون استئوکلسین و سیالوپروتئین لازم‌است، 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 $۴\frac{mg}{kg}$ 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 استخوان سازی در دوران رشد، توجه به اثر عوامل مسدودکنندهٔ کانال کلسیم حائز اهمیت است.

****

References

1. Arwick WS. Gray's anatomy, 37th ed, Churchil 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 ک، بافت‌شناسی پایه، ترجمه خوش‌سر ر، سپهری ع، رضیان ع، چاپ هفتم، انتشارات شهر آب، سال ۱۹۹۲؛ ۲۱۲-۱۸۹.

۴- رجحان م‌ص، بافت‌شناسی انسانی پایه، چاپ سوم، انتشارات چهر، 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؛ ۲۸۱-۲۸۷.

9. Guyton AC. Textbook of medical physiology, 8th ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1991; 47-48, 58,868-872.

۱۰- ثمینی م، نگاهی دیگر به داروهای مسدود کنندهٔ 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]

13. Messler H, Koch W, Munzehberg KJ. Analogous effect of organic calcium antagonists and magnisium 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.2.1.1.9]