

تأثیر داروی ضد التهاب شیمیایی پیروکسیکام در تشکیل و توسعه رگ‌های چربی و فاکتورهای بیوشیمیایی در حیوانات آزمایشگاهی تحت رژیم پر کلسترول

دکتر صدیقه عسگری*، دکتر غلامعلی نادری*، دکتر غلامرضا دشتی***، دکتر معصومه صادقی†، دکتر زمزم پاکنهاد††، دکتر فاطمه کفیل†††

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به اینکه هنوز علت اصلی مرگ و میر در اکثر نقاط دنیا بیماریهای قلبی-عروقی است، پیشگیری و درمان این بیماریها با توجه به مکانیسم های جدید ارائه شده قابل توجه است. این پروژه با تکیه بر مکانیسم جدید بیماریهای عروقی مبنی بر یک بیماری التهابی در صدد یافتن ترکیبات خاص در پیشگیری از تشکیل و پیشرفت رگ های چربی (fatty streak) در آترواسکلروز بوده است. روش مطالعه: در یک مطالعه مداخله ای ۲۰ خرگوش نر به مدت ۱۴ هفته مورد بررسی قرار گرفتند. خرگوشها بصورت انتخابی در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند و همه این گروهها در ابتدا به مدت ۲ هفته تحت رژیم پایه قرار گرفتند. سپس، گروه اول تا پایان دوره تحت رژیم استاندارد، گروه دوم علاوه بر رژیم استاندارد، روزانه ۶mg پیروکسیکام تزریقی دریافت کردند، گروه سوم تحت رژیم پرکلسترول و گروه چهارم علاوه بر رژیم پرکلسترول روزانه ۶mg پیروکسیکام تزریقی دریافت کردند. در طی این دوره در دو نوبت (بعد از رژیم پایه و در پایان دوره) از خرگوشها جهت آزمایشات بیوشیمیایی مختلف از جمله کلسترول تام، لیپوپروتئین با دانسیته پائین (LDL)، لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، مالون دی آلدئید، قند خون ناشتا (FBS)، CRP (C-Reactive protein) کمی، تری گلیسیرید و ظرفیت آنتی اکسیدان خونگیری به عمل آمد. در پایان پس از اتوپسی، نمونه آئورت و کرونرهای راست و چپ مورد بررسی پاتولوژی قرار گرفت. نتایج: رژیم پرکلسترول در مقایسه با رژیم استاندارد باعث ایجاد fatty streak در عروق کرونر و آئورت شد (P<۰/۰۰۰۱). در این بررسی استفاده از پیروکسیکام تزریقی در گروهی که دارای رژیم پرکلسترول بود، سبب کاهش تشکیل و پیشرفت fatty streak در عروق کرونر راست و چپ گردید (P<۰/۰۵). نتیجه گیری: نتایج حاصل از آزمایشات بیوشیمیایی نیز نشان داده است که پیروکسیکام با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و HDL و نیز کاهش میزان CRP، LDL و تری گلیسیرید توانسته است از تشکیل Fatty streak در حیوانات آزمایشگاهی جلوگیری نماید. داروی ضد التهاب پیروکسیکام در جلوگیری از تشکیل و پیشرفت Fatty streak در آترواسکلروز مؤثر است و همچنین تغییرات مفیدی در فاکتورهای بیوشیمیایی خون مطابق نتایج فوق الذکر ایجاد می کند.

واژه های کلیدی: التهاب، بیماریهای کرونری قلب، پیروکسیکام، fatty streak.

*دانشیار گروه فارماکوتوزی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان: میدان جمهوری اسلامی-خیابان خرم-مرکز درمانی تحقیقاتی صدیقه طاهره (س)
مرکز قلب و عروق- تلفن: ۳۳۵۹۷۹۷-۰۳۱۱، Email:S-asgary@hotmail.com (مؤلف مسئول).
دانشیار گروه بیوشیمی بالینی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. *استادیار گروه آناتومی - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.
†استادیار گروه قلب و عروق - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. ††استادیار گروه تغذیه - دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.
††† پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه:

آترواسکلروز به عنوان عامل مرگ و میر در اکثر نقاط دنیا شناخته شده است. با وجود شناخت این بیماری برخی از خصوصیات پایه ای آن تا حدود زیادی ناشناخته مانده است (۱۲). غلظت های زیاد کلسترول پلاسمایی مخصوصاً LDL کلسترول یکی از ریسک فاکتورهای مهم آترواسکلروز می باشد (۱۶) و پروسه آترواسکلروز بیشتر به تجمع لیپیدها در داخل دیواره عروق ربط داده می شود. ولی حقیقت و مکانیسم این مسأله بسیار فراتر از تجمع لیپیدها می باشد، چون علیرغم تغییرات در نحوه زندگی (Life style) و استفاده از روشهای مختلف فارماکولوژیکی به منظور کاهش کلسترول پلازما هنوز بیماریهای قلبی- عروقی علت اصلی مرگ و میر در ایالات متحده، اروپا و اکثر کشورهای آسیایی می باشد (۲۲،۱۶).

در حقیقت آسیب های آترواسکلروز نمایانگر تعدادی از پاسخ های سلولی و مولکولی بسیار اختصاصی است که در مجموع می توان در مقام تعریف آنرا به عنوان یک بیماری التهابی در نظر گرفت (۲۰،۱۸). زودرس ترین نوع ضایعه که به اصطلاح fatty streak نامیده می شود در بچه ها و نوجوانان شایع است (۱۵) که یک ضایعه التهابی خالص می باشد که شامل فقط ماکروفاژهای مشتق شده از مونوسیت ها و لنفوسیت های T می باشد (۱۲)، به نظر می رسد تشکیل این ضایعه اولیه در آترواسکلروز تا حدود زیادی ناشی از افزایش موضعی در محتوای لیپوپروتئین در مناطق خاصی از اینتیمای باشد که این ذرات لیپوپروتئین دچار تغییرات شیمیایی شده، توسط ماکروفاژها جذب می گردند و سپس ماکروفاژها واسطه های التهابی ترشح می کنند که باعث تغییرات سلولی بیشتر و عوارض ضایعه می شود (۱۲). از آنجا که پیشگیری و درمان آترواسکلروز با

توجه به مکانیسم های جدید ارائه شده برای آن قابل توجه است از طرفی مطالعه خاصی مبنی بر تأثیر داروهای ضد التهاب در مورد آترواسکلروز انجام نشده است به نظر می رسد بررسی تأثیر داروهای ضد التهاب شیمیایی در چگونگی ایجاد و توسعه fatty streak و فاکتورهای بیوشیمیایی خون حائز اهمیت است و بدین منظور داروی ضد التهاب شیمیایی پیروکسیکام در حیوانات آزمایشگاهی تحت رژیم پرکلسترول، مورد بررسی قرار گرفت. از طرف دیگر چگونگی مکانیسم اثر این دارو بر فاکتورهای بیوشیمیایی مختلف از جمله ریسک فاکتورهای جدید قلبی عروقی از قبیل CRP کمی (C-Reactive protein) یکی از پروتئین های فاز حاد است که در زمان التهاب در خون افزایش می یابد و افزایش آن می تواند با افزایش خطر بیماریهای عروق کرونری همراه باشد (۶،۲)، ظرفیت آنتی اکسیدانی (به کل ظرفیت های مقابله کننده با مواد اکسیدکننده موجود در بدن ظرفیت آنتی اکسیدانی گویند که شامل مواد آنزیمی و غیر آنزیمی از قبیل ویتامین های مختلف می باشد) و مالون دی آلدیید MDA (حاصل پراکسیداسیون لیپیدها در بدن می باشد که یک واکنشگر قوی بوده و می تواند با مواد مختلف موجود در بدن از قبیل پروتئین ها واکنش سریع داده و موجب اختلال در عملکرد آنها شود) مورد ارزیابی قرار گرفته است (۷).

مواد و روشها:

در این مطالعه ۲۰ خرگوش نر سفید بالغ با سن ۱۰ هفته، با وزن متوسط ۲/۵-۲ کیلوگرم از انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. خرگوش های نر به علت جلوگیری از هر گونه اثرات تداخلی که ممکن است توسط هورمون های زنانه ایجاد گردد انتخاب شدند.

آنتی‌اکسیدانی در ابتدا سوسپانسیون ۲۰ درصد گلبول قرمز تهیه و با حجم مساوی محلول ۴۰ میلی‌مولار (2-2'-diazobis (2amidinopropane) dihydrochloride) AAPH مخلوط گردید و پس از shake نمودن به مدت ۱۸۰ دقیقه در حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد میزان جذب در طول موج ۵۴۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید (۱۴). به منظور اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید ۰/۵ میلی‌لیتر پلازما با اسید تری‌کلرواستیک مخلوط و سانتریفوژ گردید و سپس مایع رویی با تیوباریتوریک اسید مخلوط و میزان جذب در ۵۳۲ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری گردید (۹).

طبق تقسیم‌بندی یاد شده همزمان با شروع رژیم غذایی مخصوص در گروه‌های ۲ و ۴ روزانه به میزان ۶ mg پیروکسیکام تزریقی معادل ۰/۳cc از آمپول پیروکسیکام ۲۰ mg به صورت عضلانی تزریق گردید. در پایان دوره خرگوشها به وسیله محلول پنتوباریتال ۵ درصد بیهوش شده و سپس قفسه سینه آنها باز شد و قلب جدا گردید و با نرمال سالین ۹ درصد شستشو شد و در فرمالین ۱۰ درصد، ۱۰ برابر حجم بافت قرار گرفت (۱۰). پس از یک شبانه روز fixation کامل، توسط پاتولوژیست برش gross و توصیف ماکروسکوپی از نمونه آئورت و کرونرهای راست و چپ انجام گرفت.

شاخه‌های کرونر راست و چپ و شریان آئورت از نظر وجود و شدت fatty streak در ۵ رده نمره گذاری شد (۱۷).

با استفاده از نرم‌افزار SPSS، نتایج پاتولوژی بدست آمده بوسیله آنالیز واریانس یکطرفه بررسی شد. برای ارزیابی تفاوت بین هر گروه از روش Duncan test استفاده شد آزمون کروسکال-والیس نیز انجام شد که نتایج آنالیز واریانس یکطرفه را تأیید می‌کند. برای تعیین تفاوت بین گروه‌های رژیم معمولی

تمام خرگوشها به صورت جداگانه تحت شرایط کنترل شده در قفس های مخصوص از جنس فولاد ضد زنگ قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب داشته و روزانه با ۱۰۰ گرم غذای مخصوص تغذیه گردیدند. پس از جایگزینی جهت هماهنگی با محیط جدید و از بین رفتن استرس های ناشی از انتقال تغذیه خرگوشها به مدت ۲ هفته توسط رژیم پایه شامل غذای مخصوص خرگوش و آب، انجام شد. غذای مخصوص خرگوش حاوی ۱۴۰ g/kg پروتئین، ۱۵۰ g/kg فیبر و ۳۰ g/kg چربی می باشد. خرگوشها پس از ۲ هفته دریافت رژیم پایه در ۴ گروه ۵ تایی به ترتیب (۱- رژیم معمولی، ۲- رژیم معمولی + پیروکسیکام تزریقی، ۳- رژیم پرکلسترول، ۴- رژیم پرکلسترول + پیروکسیکام تزریقی) به صورت راندوم تقسیم و شماره گذاری شدند که ۲ گروه به عنوان شاهد بودند.

کلسترول سنتتیک ساخت کارخانه مرک آلمان بر مبنای یک درصد وزن غذای روزانه استفاده شد که توسط دی اتیل اتر طی مراحل خاصی به رژیم غذایی اضافه گردید. جهت بررسی اثر داروهای ضد التهاب شیمیایی از پیروکسیکام تزریقی ساخت کارخانه لریستان شامل آمپول های ۲۰ mg در ۱ cc استفاده شد. در طی دوره در دو نوبت، یکی قبل از شروع رژیم غذایی و یکی در پایان دوره خرگوش ها توسط ترازوی مخصوص توزین شدند و از آنها آزمایشات بیوشیمیایی شامل اندازه گیری کلسترول تام، LDL کلسترول، HDL کلسترول، CRP کمی، قند خون ناشتا و تری گلیسیرید به روش آنزیمی و توسط کیت شرکت پارس آزمون انجام گردید هم چنین CRP کمی نیز به روش کدورت سنجی و توسط کیت پارس آزمون تعیین مقدار شد. علاوه بر آن ظرفیت آنتی اکسیدان و مالون‌دی‌آلدئید اندازه‌گیری گردید. به منظور اندازه‌گیری ظرفیت

و پرکلسترویل نیز از آزمون من ویتنی استفاده شد. $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج:

نتایج این مطالعه در دو قسمت نتایج پاتولوژی و نتایج فاکتورهای بیوشیمیایی خون مورد بررسی قرار گرفت. بطور کلی تفاوت معنی داری در میزان تغییرات وزن در طی دوره، در ۴ گروه مشاهده نشد.

در بررسی پاتولوژی گروهها در نمای gross آنورت، گروههایی که با رژیم پرکلسترویل تغذیه شده بودند حاوی مناطق متعددی از پلاک چربی بر سطح آنورت بودند که این مناطق بویژه در محل های دو شاخه شدن و Ostea تمرکز یافته بود ولی در گروههای رژیم معمولی سطح اینتمای آنورت صاف و عاری از پلاک های آترواسکلروتیکی مشاهده شد. مقطع عروق کرونر بعلت ریز بودن و غیر قابل دسترس بودن بصورت فوق، از نظر gross

قابل بررسی نبود و فقط در برشهای میکروسکوپییک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج میکروسکوپییک آنورت و عروق کرونر کلیه گروهها با توجه به رژیم غذایی در جدول شماره ۱ بررسی شده است. مطابق نتایج بدست آمده مشاهده می شود که در بررسی پاتولوژی عروق آنورت و کرونرهای راست و چپ خرگوشهای حاوی رژیم پرکلسترویل، از نظر تشکیل پلاکهای آترواسکلروتیکی نسبت به خرگوش های حاوی رژیم معمولی به وضوح دارای تفاوت معنی دار می باشد ($P < 0.001$).

بررسی میکروسکوپی آنورت:

همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود در گروههای ۱ و ۲ هیچ پلاکی مشاهده نشده است.

در گروه ۳ پلاکها دارای Stage بالائی هستند، در حالی که در گروه ۴ که پیروکسیکام تزریقی دریافت می کردند این Stage کاهش یافته است ولی از نظر آماری این تفاوت معنی دار نمی باشد.

جدول شماره ۱: مقایسه نتایج پاتولوژی شرائین آنورت و کرونرهای راست و چپ در کلیه گروهها با توجه به رژیم غذایی معمولی و پرکلسترویل بر اساس تست من ویتنی

نوع	گروه	پرکلسترویل	معمولی	پرکلسترویل + پیروکسیکام	معمولی + پیروکسیکام
آنورت	3 ± 0.70	0 ± 0	$2/2 \pm 1/30$	0 ± 0	
کرونر راست	$2/4 \pm 1/14$	0 ± 0	$1/6 \pm 1/81$	0 ± 0	
کرونر چپ	$2/8 \pm 0/83$	0 ± 0	$0/8 \pm 0/83$	0 ± 0	

میانگین *Fatty Streak* در چهار گروه مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان می دهد که در رژیم پرکلسترویل نسبت به رژیم معمولی بطور معنی دار میانگین *Fatty Streak* در آنورت و کرونر راست و کرونر چپ افزایش داشته است. ($P < 0.001$) همچنین مصرف پیروکسیکام در گروه پرکلسترویل بطور معنی دار ($P < 0.05$) سبب کاهش *Fatty Streak* گردیده است. عدد ۱ نشان دهنده حداکثر شدت *Fatty Streak* می باشد.

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه معمولی و گروه معمولی + پیروکسیکام در انتهای دوره

گروههای تحت بررسی	فاند خون ناشتا mg/dl	مالوندی آلدئید mol/l	CRP* mg/dl	-HDL کلسترول mg/dl	تری گلیسیرید mg/dl	کلسترول mg/dl	ظرفیت آنتی اکسیدانی %
معمولی	۹۷/۷۵±۶/۶۵	۱/۱±۰/۲۲	۲/۸±۲/۲۴	۱۹/۷۵±۷/۱۳	۸۰/۵±۱۵/۶۷	۴۰/۷۵±۱۱/۵۸	۷۶/۲۵±۸/۴۲
معمولی + پیروکسیکام	۸۶/۲±۱۱/۷۷	۱/۱±۰/۳۲۱	۱/۸±۱/۲۳	۲۶/۶±۵/۰۳	۵۸/۲±۱۴/۰۶	۵۰±۱۱/۵۱	۶۸/۲±۱۳/۳۶
Pvalue	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵

**CRP.C-Reactive Protein*

میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه تحت رژیم معمولی و گروه معمولی + پیروکسیکام در پایان دوره مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان می دهد مصرف پیروکسیکام در رژیم معمولی به طور معنی دار موجب کاهش تری گلیسیرید و CRP شده است.

بررسی میکروسکوپی کرونر راست:

ارزیابی پاتولوژی شرائین کرونر راست در گروه های ۴ گانه در جدول شماره ۱ آورده شده است. همانطور که ملاحظه می شود، در گروه های ۱ و ۲ پلاکی مشاهده نمی شود. در مقایسه گروه ۳ و ۴، در گروه ۳ کرونر راست تمامی خرگوشها حاوی پلاکهای آترواسکلروتیک است در حالی که در گروه ۴ در دو مورد پلاک مشاهده نمی شود و در ۱ مورد stage بسیار پائین است. به طوری که در کل نتیجه آزمون آنالیز واریانس تفاوت معنی داری را با $P<۰/۰۵$ نشان می دهد.

بررسی میکروسکوپی کرونر چپ:

ارزیابی پاتولوژی شرائین کرونر چپ در گروههای چهارگانه در جدول شماره ۱ آورده شده است. همانطور که مشاهده می شود در گروه ۱ و ۲ پلاکی مشاهده نمی شود، در مقایسه گروه ۳ و ۴، در گروه ۴، به وضوح کاهش و عدم تشکیل پلاک در مقایسه با گروه ۳ مشهود است ($P<۰/۰۵$).

یافته های بیوشیمیایی:

آنالیز آماری جهت فاکتورهای بیوشیمیایی در ابتدای دوره نشان می دهد که تفاوت آماری معنی داری برای هیچ یک از فاکتورهای بیوشیمیایی و نیز وزن خرگوشها در این چهار گروه وجود ندارد. در انتهای دوره در موارد زیر اختلاف به دست آمده معنی دار بوده است.

تری گلیسیرید در گروه تحت رژیم معمولی + پیروکسیکام ($۵۸/۲±۱۴/۰۶$) نسبت به گروه رژیم معمولی ($۸۰/۵±۱۵/۶۷$) بصورت معنی دار کاهش داشته است ($P<۰/۰۵$) همچنین CRP کمی نیز به ترتیب در دو گروه به میزان ($۲/۸±۲/۲۴$) و ($۱/۸±۱/۲۳$) بوده است که بطور معنی دار کاهش یافته است ($P<۰/۰۵$) (جدول شماره ۲).

تری گلیسیرید، کلسترول و LDL در گروه معمولی به ترتیب ($۵۸/۲±۱۴/۰۶$)، ($۸۰/۵±۱۵/۶۷$) و ($۴۰/۷۵±۱۱/۵۸$) بوده است که نسبت به گروه پر کلسترول به طور معنی دار کمتر بوده است و ظرفیت آنتی اکسیدانی در گروه پر کلسترول ($۴۸/۸۶±۱۸/۳۶$)

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه معمولی و گروه پرکلسترول در انتهای دوره

ظرفیت آنتی اکسیدانی %	کلسترول mg/dl	تری گلیسیرید mg/dl	-HDL کلسترول mg/dl	CRP* mg/dl	مالوندی آلدئید mol/l	قندخون ناشتا mg/dl	-LDL کلسترول mg/dl	فاکتورهای بیوشیمیایی گروههای تحت بررسی
۷۶/۲۵±۸/۴۲	۴۰/۷۵±۱۱/۵۸	۸۰/۵±۱۵/۶۷	۱۹/۷۵±۷/۱۳	۲/۸۸±۲/۲۳	۱/۱±۰/۲۲	۹۷/۷۵±۶/۶۵	۱۴/۲±۱۰/۷۴	معمولی
۴۸/۸۶±۱۸/۳۶	۲۸۰/۶±۸۸۴/۲	۲۲۱±۱۴۹/۱۲	۲۱/۸±۲/۲۸	۵/۴۲±۱/۶۸	-۱/۲۳±۰/۴۳	۸۳/۴±۱۲/۴۲	۲۷۴۰±۸۵۸/۸۹۹	پر کلسترول
P<۰/۰۵	P<۰/۰۵	P<۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	Pvalue

*CRP: C-Reactive Protein

میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه تحت رژیم معمولی و گروه کلسترول در پایان دوره مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان می دهد کلسترول، تری گلیسیرید و LDL به طور معنی دار در گروه پر کلسترول افزایش یافته است و ظرفیت آنتی اکسیدانی در این گروه به طور معنی دار کاهش یافته است

است که به طور معنی دار کاهش داشته است (جدول شماره ۴).

بطور معنی دار کمتر از گروه معمولی (۷۶/۲۵±۸/۴۲) بوده است (جدول شماره ۳).

HDL بطور معنی دار در گروه تحت رژیم

پر کلسترول + پیروکسیکام (۲۱/۸±۲/۸) نسبت به رژیم

پر کلسترول (۱۷/۲±۱/۳) افزایش و LDL به ترتیب در

دو گروه (۲۷۴۰±۸۵۸/۸۹۹) و (۱۳۱۱/۶۶±۸۴۹/۶۲) بوده

بر اساس تئوری پاسخ به آسیب

(Response to injury)، آترواسکلروز دارای ماهیت

بحث:**جدول شماره ۴:** مقایسه میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در بین گروه پر کلسترول و گروه پر کلسترول + پیروکسیکام در انتهای دوره

ظرفیت آنتی اکسیدانی %	کلسترول mg/dl	تری گلیسیرید mg/dl	-HDL کلسترول mg/dl	CRP* mg/dl	مالوندی آلدئید mol/l	قندخون ناشتا mg/dl	-LDL کلسترول mg/dl	فاکتورهای بیوشیمیایی گروههای تحت بررسی
۴۸/۸۶±۱۸/۳۶	۲۸۰/۶±۸۸۴/۲	۲۲۱±۱۴۹/۱۲	۱۷/۲±۱/۳۰	۲/۸۸±۲/۲۳	۱/۲۳±۰/۴۳	۸۳/۴±۱۲/۴۲	۲۷۴۰±۸۵۸/۸۹۹	پر کلسترول
۵۶/۶±۱۶/۴۷	۱۸۲/۴±۸۸۲/۸۳	۳۴۹/۲±۳۸۴/۵	۲۱/۸±۲/۲۸	۲/۶۸±۱/۵۹	۱/۰۷±-۰/۱۱۶	۸۳/۶±۱۶/۰۴	۱۳۱۱/۶۶±۸۴۹/۶۲	پر کلسترول + پیروکسیکام
P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P>۰/۰۵	P<۰/۰۵	Pvalue

*CRP : C-Reactive Protein

میانگین فاکتورهای بیوشیمیایی در گروه تحت رژیم پر کلسترول و گروه کلسترول + پیروکسیکام در پایان دوره مورد مقایسه قرار گرفته است. نتایج حاصل نشان می دهد مصرف پیروکسیکام همراه با رژیم پر کلسترول به طور معنی دار موجب افزایش HDL و کاهش LDL شده است.

در مجموع آنالیز نتایج هیستوپاتولوژیک شراین آئورت و شاخه‌های کرونری راست و چپ بطور جداگانه بیانگر تأثیر داروی ضد التهاب (پروکسیکام) در کاهش تجمع fatty streak بوده همچنین اثر رژیم غذایی پرکلسترول در تشدید fatty streak قابل توجه بوده است.

در مجموع در بررسی تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی خون، رژیم غذایی پرکلسترول باعث افزایش کلسترول تام و LDL و نیز کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدان شده است، که همه این تغییرات، به نفع تشکیل fatty streak در افزایش ریسک بیماریهای عروقی کرونری قلب می‌باشد.

در مقایسه، داروی ضد التهاب پروکسیکام در گروههای حاوی رژیم پر کلسترول سبب کاهش کلسترول تام، LDL و افزایش HDL در مقایسه با گروههای پرکلسترولی که پروکسیکام دریافت نکرده‌اند شده است.

همچنین در گروه فوق، پروکسیکام سبب کاهش محسوس CRP شده است که بیانگر کاهش فعالیت التهابی در مناطق تشکیل پلاک می‌باشد علاوه بر تغییرات فوق پروکسیکام سبب کاهش TG در گروه با رژیم معمولی شده است.

به طور کلی در این مطالعه مشخص گردیده است که مصرف داروی ضدالتهاب از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و HDL و کاهش CRP (که خود یکی از فاکتورهای است که در زمان التهاب در خون افزایش می‌یابد)، LDL و TG توانسته است از تشکیل fatty streak در حیوانات آزمایشگاهی جلوگیری نماید که قسمتی از آن به دلیل کاهش CRP و قسمت دیگر نیز به دلیل کاهش پروسه التهاب بوده است هر چند سایر عوامل بیوشیمیایی نیز در آترواسکلروز تأثیر داشته اند. با توجه به نتایج پاتولوژیک و

التهابی است که این گفته بعدها توسط Virchow مورد تایید قرار گرفت (۴،۱). او معتقد است که آسیب های جزئی به دیواره شریانی (آسیب آندوتلیال) ناشی از نوعی التهاب است که به نوبه خود باعث افزایش اجزاء پلازما در اینتیمای شریان می‌شود. شواهدی مبنی بر وجود پاسخ های التهابی در بیماری آترواسکلروز کرونر اشاره کرده‌اند (۱۳). در حقیقت هر ضایعه آترواسکلروتیک بیانگر stage متفاوتی از یک پروسه التهابی مزمن در شریان است که اگر این مراحل کاهش نیابد و بیش از اندازه باشد سبب ایجاد یک ضایعه پیشرفته و پیچیده می‌گردد (۲۱،۱۹،۸).

در مجموع با در نظر گرفتن نتایج آزمایشگاهی در حیوانات و مطالعات انسانی در باره آترواسکلروز مشخص شده است که fatty streak اولین ضایعه در آترواسکلروز است که تشکیل آن تا حدود زیادی ناشی از افزایش موضعی در محتوای لیوپروتئین در مناطق خاصی از اینتیمای می‌باشد. این ذرات لیوپروتئین ممکن است دچار تغییرات شیمیایی مانند اکسیداسیون و یا گلیکوزیلاسیون غیر آنزیمی گردد و باعث تغییرات بالقوه پاتوژنیک در تولید آترواسکلروز گردند (۱۲). ماکروفاژها، این لیوپروتئین های تغییر یافته را جذب می‌کنند و به foam cell تبدیل می‌شوند و واسطه‌های التهابی ترشح می‌کنند که باعث تغییرات سلولی بیشتر و عوارض ضایعه می‌شود.

بنابراین التهاب در مستعد کردن فرد به آترواسکلروز کرونر و پاسخ به درمان یک نقش کلیدی را بازی می‌کند (۵) و در اتوپسی مناطق پارگی پلاک، التهاب فعال در محل تجمع ماکروفاژی به اثبات رسیده است (۳). سندرم های حاد کرونری معمولاً در نتیجه پارگی پلاک آترواسکلروتیک که ارتباط مکانیکی با پروسه التهاب دارد اتفاق می‌افتد (۱۱).

تشکر و قدردانی:

این کار تحقیقاتی (طرح تحقیقاتی شماره ۷۸۲۹۰) با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده و مؤلفین مراتب تقدیر و تشکر خود را از این معاونت اعلام می‌دارند.

بیوشیمیایی بدست آمده پیشنهاد می‌شود این مطالعه در حد وسیع تر و در مقطع بعدی مطالعات، بر روی گروهی از بیماران با در نظر گرفتن عوارض جانبی آن پیگیری شود.

References:

1. Capron L. Pathogenesis of atherosclerosis: an update on the three main theories. *Ann Cardiol Angeiol*, 30, 38(10): 631-4, 1989.
2. Danesh J.; Wheeler JG.; Hirschfield GM.; Eda S.; et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 350: 1387-97, 2004.
3. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*, 82(11): 38-46, 1990.
4. Doerr W. Virchow's pathology and the science of atherosclerosis. *Pathol*, 8(1): 1-8, 1987.
5. Elghannam H.; Tavackoli S.; Ferlic L.; Gotto AM JR.; et al. A prospective study of genetic markers of susceptibility to infection and inflammation, and the severity, progression, and regression of coronary atherosclerosis and its response to therapy. *J Mol Med*, 78(10): 562-8, 2000.
6. Elgharib N.; Chi DS.; Younis W.; Wehbe S.; et al. C-reactive protein as a novel biomarker. *Post grad Med*, 114: 39-44, 2003.
7. Giavind J.; Hartman S.; Clemmesen J.; Jessin KE.; et al. Studies on the role of lipoperoxides in human pathology. *Acta Pathol Microbial Scand*, 30: 1-25, 1952.
8. Karsch KR. Atherosclerosis- where are we heading? *Herz*, 17(5): 309-19, 1992.
9. Kostner K.; Yang P.; Neunteufl T.; Glogar D.; et al. Is oxidative stress causally linked to unstable angina pectoris? A study in 100 CAD patients and matched Controls. *Cardiovasc Res*, 36: 330-6, 1997.
10. Lars B.; Perleth E.; Borge G.; Foged E.; et al. Replacement of dietary saturated fat with monounsaturated fat: effect on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits clamped at the same plasma cholesterol level. *Bri J Nutr*, 74: 509-21, 1995.
11. Libby P.; Ridker P.; Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105: 1135-43, 2002.
12. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In: Braunwald E.; Zipes DP.; Libby P. *Heart disease*. From WB Saunders Company. Philadelphia: USA, 6th ed. 1377-82, 2001.
13. Marson P.; Zanchin G.; Stefanutti C. Some historical considerations on the inflammatory theory of atherosclerosis. *Renmatismo*, 56(3): 215-9, 2004.
14. Miki M.; Tamai H.; Mino M.; Yamamoto Y.; et al. Free-radical chain oxidation of rat red blood cells by molecular oxygen and its inhabitation by A-tocopherol. *Arch Biochem Biophys*, 258(2): 373-80, 1987.
15. apoli C.; D'Armiento FP.; Mancini FP.; Postiglione A.; et al. Fatty streak formation occurs

in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low-density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 100: 2680-90, 1997.

16. National cholesterol education program. Second report of expert panel on detection, evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in adults (adult treatment panel II). Bethesda, Md: national heart, lung and blood institute, 1993. (NIH publication no. 93-3095).

17. Nematbakhsh M.; Rajabi P.; Samarian SH.; Soltani N.; et al. Estrogen attenuates endothelial permeability and fatty streaks in chol-fed male rabbit aorta. *Atheroscl*, 2(1): 3-7, 1998.

18. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *New Engl Med*, 340(2): 115-26, 1999.

19. Ross R. Atherosclerosis -a problem of the biology of arterial wall cells and their Interactions with blood components. *Arterioscl*, 1: 293-311, 1981.

20. Ross R.; Glomset JA. Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesion of atherosclerosis. *Science*, 180: 1332-9, 1973.

21. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *New Engl Med*, 314: 488-500, 1986.

22. Scandinavian simvastatin survival study group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4s). *Lancet*, 344: 1383-9, 1994.

