Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 6
Pages: 574-586
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.574
Original Article

Effects of *Hemiscorpius lepturus* scorpion venom fractions on cytokine release in male rats

Daniel Shaebannia [1], Mohammad Razi Jalali [1*], Ali Shahriari [2], Masoumeh Ahmadizadeh [3], Hedieh Jafari [4]

[1] Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
[2] Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Khuzestan, Iran
[3] Department of Toxicology, Faculty of Health, Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[4] Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization, Ahvaz, Iran

[*]**Corresponding author:** Mohammad Razi Jalali, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Email: jalali_m@scu.ac.ir

Received: 7 November 2024 **Revised:** 12 January 2025 **Accepted:** 12 January 2025

Abstract

Background and Aim: The secretion and activation of cytokines play a significant role in the pathogenesis of scorpion venom. This study aimed to investigate the effects of *Hemiscorpius lepturus* scorpion venom fractions on the release of IL-1, IL-6, and TNF-α cytokines in male rats.

Methods: In this study, scorpion venom was divided into six fractions using chromatography. A total of 180 male rats were randomly assigned to 15 equal groups, and the fractions were administered at two doses of 1000 µg/kg and 3000 µg/kg (equivalent to 1/2 and 3/1 LD50). The groups included one control group, one group treated with raw venom at a dose of 1000 µg/kg, one group treated with raw venom at a dose of 3000 µg/kg, six groups treated with venom fractions at 1000 µg/kg, and six groups treated with venom fractions at 3000 µg/kg. All treatments were administered intraperitoneally. Blood samples were collected at 1, 3, 6, and 24 hours post-injection, and cytokine levels were measured using laboratory kits.

Results: The results showed that the activity of all cytokines was significantly higher in the raw venom groups compared to the control group and other experimental groups ($P<0.05$). The highest effect was observed in the raw venom group, followed by fraction 2, and then fraction 6, which showed the most significant impact.

Conclusion: Fraction 2 of *Hemiscorpius lepturus* scorpion venom appears to be the most important component responsible for inducing inflammation and inflammatory symptoms in the body.

Keywords: Scorpion Venom, Fraction, *Hemiscorpius lepturus*, IL-1, IL-6, TNF-α

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۴۰۳
صفحات: ۵۸۶-۵۷۴
Doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.574
اصیل پژوهشی

اثرات فراکسیون‌های سم عقرب *همی‌اسکورپیوس لپتوروس* بر آزادسازی برخی سایتوکین‌ها در موش صحرایی

دانیال شعبان‌نیا [۱]، محمد راضی‌جلالی [۱*]، علی شهریاری [۲]، معصومه احمدی‌زاده [۳]، هدیه جعفری [۴]

[۱] گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲] گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۳] گروه بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران
[۴] موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی راضی، سازمان تحقیقات و آموزش و ترویج کشاورزی، اهواز، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۸/۱۷ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۱۰/۲۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۱۰/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: ترشح و فعال‌سازی سایتوکین‌ها از مهم‌ترین عوامل مؤثر در بیماری‌زایی سم عقرب است. هدف از مطالعه حاضر تعیین اثرات فراکسیون‌های سم عقرب همی‌اسکورپیوس لپتوروس بر آزادسازی سایتوکین‌های IL-1 ، IL-6 وTNF-α در موش‌های صحرایی نر بود.

روش‌ها: در این مطالعه، سم عقرب با استفاده از کروماتوگرافی به ۶ فراکسیون تقسیم شد. سپس، ۱۸۰ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به ۱۵ گروه مساوی تقسیم شدند و فراکسیون‌ها به دو دوز ۱۰۰۰ و ۳۰۰۰ µg/kg به آن‌ها تجویز گردید (معادل ۱/۲ و ۱/۶ LD50). گروه‌ها شامل یک گروه شاهد، یک گروه تیمار شده با سم خام با دوز ۱۰۰۰µg/kg ، یک گروه تیمار شده با سم خام با دوز ۳۰۰۰µg/kg ، ۶ گروه تیمار شده با فراکسیون‌های سم با دوز ۱۰۰۰ µg/kg و ۶ گروه تیمار شده با فراکسیون‌های سم با دوز ۳۰۰۰ µg/kgبودند. تیمارها به‌صورت داخل صفاقی تزریق شدند. پس از تزریق، خون‌گیری در زمان‌های ۱، ۳، ۶ و ۲۴ ساعت انجام شد و میزان سایتوکین‌ها با استفاده از کیت‌های آزمایشگاهی اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که فعالیت تمامی سایتوکین‌های مذکور در گروه‌های سم خام به‌طور معناداری بیشتر از گروه شاهد و سایر گروه‌ها بود ($P<۰/۰۵$). بیشترین اثر در گروه سم خام مشاهده شد و پس از آن، فراکسیون ۲ و سپس فراکسیون ۶ بیشترین تأثیر را داشتند.

نتیجه‌گیری: احتمالاً می‌توان فراکسیون ۲ را به‌عنوان مهم‌ترین قسمت از سم عقرب همی‌اسکورپیوس لپتوروس در نظر گرفت که باعث ایجاد التهاب و علائم التهابی در بدن می‌شود.

کلیدواژه‌ها: سم عقرب، فرکشن، *همی‌اسکورپیوس لپتوروس*، IL-1، IL-6، TNFα

*نویسنده مسئول: **محمد راضی جلالی.** پست الکترونیک: jalali_m@scu.ac.ir
آدرس: گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران، اهواز، ایران

مقدمه

مسمومیت با سم عقرب یکی از مسائل مهم پزشکی در بسیاری از کشورها است که جمعیتی در حدود ۲/۵ میلیارد نفر را تهدید می کند. تا سال ۲۰۲۴، بروز سالانه عقرب گزیدگی ۱/۳ میلیون بوده که منجر به مرگ ۳۰۰۰ نفر در هر سال می‌شود. این تعداد در گزارشی که در سالیان قبل منتشر شد رشد نسبی را نشان داده اما میزان مرگ و میر ناشی از نیش عقرب کاهش قابل توجهی را نشان داد [۱]. ایران پس از مکزیک، برزیل و کلمبیا، بیشترین تعداد عقرب گزیدگی را در جهان دارد و سالانه ۳۲۰۰۰ عقرب گزیدگی در ایران گزارش شده‌است. در خاورمیانه، از میان ۵۲ گونه شناخته شده عقرب، خطرناک ترین عقرب‌ها در ایران گزارش شده‌است. عقرب‌گزیدگی در تمام استان‌های ایران گزارش شده‌است، اما بیشترین میزان بروز آن در خوزستان بوده به طوری که تا سال ۱۴۰۲ تعداد وقوع آن به ۲۳ هزار نفر می‌رسد [۲].

بر اساس جدیدترین طبقه‌بندی عقرب‌ها در ایران، سه خانواده Buthidae، Scorpionidae و Hemiscorpiidae در سراسر کشور ایران گزارش شده است. همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس (*Hemiscorpius lepturus*) متعلق به خانواده Hemiscorpiidae است و از نظر پزشکی مهم‌ترین و خطرناک‌ترین عقرب در خوزستان، ایران و جهان به شمار می‌رود [۳]. این عقرب مسئول ۱۵ درصد موارد عقرب گزیدگی بوده‌است، با این حال، عامل اصلی ۸۹ درصد مرگ و میر و به دنبال آن عقرب‌گزیدگی را به خود اختصاص داده است [۴].

کشندگی ناشی از این عقرب تقریباً ۶۰ برابر بیشتر از میانگین نیش عقرب سمی باقیمانده در منطقه است[۴]. سم همی‌اسکورپیوس لپتوروس منجر به نارسایی حاد کلیه، ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک می‌شود که به عنوان عوارض نفروتوکسیک، کبدی و همولیتیک زهر عقرب شناخته می‌شود [۵]. مسمومیت توسط همی‌اسکورپیوس لپتوروس با علائم موضعی و سیستمیک مختلف مشخص می‌شود. علائم موضعی از آریتمی تا نکروز متفاوت است، در حالی که بیمار دردی را احساس نمی‌کند. از طرف دیگر، سمیت کلیوی مهمترین عارضه سیستمیک است که در صورت عدم درمان می‌تواند منجر به نارسایی شدید کلیوی، قلبی و ریوی شود [۴]. همچنین ممکن است به لامینا پروپریا روده آسیب برساند [۶].

زهر ممکن است آسیب‌های پاتولوژیک شدیدی را در اندام‌های هدف مانند پوست، سلول‌های خونی، سیستم عصبی مرکزی (CNS) و سیستم قلبی عروقی ایجاد کند [۷] و منجر به افزایش آنزیم‌های کبدی آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) شود که نشان دهنده آسیب شدید کبدی است [۸]. خدادادی و همکاران [۹] نشان دادند که همی‌اسکورپیوس لپتوروس در مقایسه با عوارض مسمومیت ناشی از نیش دو گونه دیگر عقرب مزوبوتوس اوپئوس و آندروکتونوس کراسیکائدآ باعث لیز RBC و افزایش LDH بیشتری می‌شود [۹].

طی یک مطالعه ۵ ساله که در اهواز انجام شد، گزارش شد که ۹۰ درصد بیمارانی که به دلیل وخامت حال عمومی در بیمارستان‌ها بستری گردیده‌اند، توسط همی‌اسکورپیوس لپتوروس گزیده شده‌اند [۱۰].

مطالعات نشان داده‌اند که تزریق زهر عقرب موجب ایجاد آسیب‌های بافتی شده که به‌دنبال آزادسازی برخی واسطه‌های التهابی اتفاق می‌افتد و در بیماران و حیواناتی که در مواجه با زهر عقرب قرار گرفته‌اند؛ سطح سرمی سایتوکین‌ها افزایش یافته‌است [۱۱].

سیتوکین‌ها نقش مهمی را به عنوان واسطه‌های التهابی ایفا می‌کنند [۱۲]. عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس با توجه به خاصیت سایتوتوکسیک خود و با توجه به آسیب‌های اکسیداتیو خود موجب تخریب بافت‌ها از جمله بافت عضلانی قلب گشته و این امر موجب آزادسازی سایتوکین‌ها و کاتکول آمین‌ها می‌شود [۶].

سم‌عقرب از مجموعه ای از چندین فراکسیون تشکیل شده‌است که طیف وسیعی از خواص و اعمال بیولوژیکی و همچنین ترکیبات شیمیایی، سمیت و ویژگی‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک را القا می‌کنند علاوه بر این، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سم عقرب باعث آزادسازی یک سری از سایتوکین‌های مهم، مانند IL-1، IL-6 و TNFa می‌شود [۱۲].

هدف از انجام این مطالعه‌ی بررسی ارتباط بین فرکشن‌های مختلف زهر عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس و سایتوکین‌های IL-1، IL-6 و TNFa می‌باشد. و در صورت وجود ارتباط معنادار، و با توجه به اینکه هر فرکشن، اثرات بالینی مخصوص به خود را در بدن ایجاد می‌نماید [۱۳]، می‌توان از آن برای صرفه‌جویی در زمان و امکانات درمانی، علی الخصوص ساخت کیت‌های تشخیص سریع و کاهش مرگ و میر، استفاده نمود.

روش‌ها

تهیه سم عقرب و خشک کردن آن

طی مطالعات قبلی صورت‌گرفته، عقرب‌های زنده پس از جمع‌آوری به مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی اهواز منتقل شده و عمل زهرگیری از حدود ۱۰۰۰ عقرب با استفاده از دستگاه شوک الکتریکی انجام شد. زهر جمع‌آوری شده در دمای ۷۵°C- خشک شده و در دمای ۲۰°C نگهداری شد و سپس محلول سانتریفیوژ گردیده تا مواد حل نشده، خارج شوند. پس از آن، با کروماتوگرافی ژل روی ستون Sephadex G-50 (۱۲۵×۲/۵ cm) خالص گردید. سپس فرکشن‌های زهر توسط یک کلکتور فراکشن طی ۱۸ ساعت جمع آوری شدند [۱۳].

ارزیابی فراکسیون‌های پروتئینی

برای اندازه‌گیری غلظت پروتئین از کیت تشخیصی استفاده شد. در مرحله بعدی فراکسیون‌های جمع‌آوری شده تجزیه‌وتحلیل شده و اجزاء با رنگ‌آمیزی آبی کوماسی مشاهده شدند [۱۳].

بررسی کیفیت سم

بر اساس مطالعات صورت‌گرفته، کروماتوگرافی ژل زهر خام، ۶ قله را ارائه داد که توسط بخش‌های FI تا FVI نشان داده شده است. غلظت پروتئین در فراکسیون‌های FI تا FVI از طریق روش بردفورد به‌ترتیب ۸/۰۴، ۲۸/۸۱، ۵/۳۶، ۱۲/۰۶، ۴/۰۲ و ۸/۷۱ mg برآورد شدند. نرخ بازده ۱۰۰ mg زهر خام در ۶ بخش به ترتیب ۱۲، ۴۳، ۸، ۱۸، ۶ و ۱۳ درصد بود (جدول ۱) [۱۳].

جدول ۱. محتویات پروتئین و بازده کسر زهر همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس بر اساس درصد

فرکشن	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI
میزان پروتئین (mg)	۸/۰۴	۲۸/۸۱	۵/۳۶	۱۲/۰۶	۴/۰۲	۸/۷۱
میزان فراکسیون جدا شده (٪)	۱۲	۴۳	۸	۱۸	۶	۱۳

تیمارهای آزمایشی

به منظور انجام این مطالعه ۱۸۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۲۰۰ گرم از خانه حیوانات دانشکده علوم پزشکی جندی شاپور تهیه شده و به آزمایشگاه تحقیقاتی کلینیکال پاتولوژی دانشکده دامپزشکی انتقال داده شد. آن‌ها در دمای ثابت اتاق (۲۵°C) تحت یک چرخه نور تاریک ۱۲ ساعته نگهداری شدند. موش ها به غذای استاندارد پلت و آب لوله‌کشی دسترسی آزاد داشتند. سپس آن‌ها به طور تصادفی به ۱۵ گروه ۱۲ تایی از هر موش تقسیم شدند(یک گروه شاهد، یک گروه دوز ۱۰۰۰ سم خام معادل ۱/۶ دوز کشنده، یک گروه دوز ۳۰۰۰ سم خام معادل ۱/۲ دوز کشنده، ۶ گروه فرکش‌های سم با دوز ۱۰۰۰، ۶ گروه فرکشن‌های سم با دوز ۳۰۰۰) و به صورت داخل صفاقی با نرمال‌سالین، سم خام یا فرکشن‌ها از زهر همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس تزریق شدند. تیماربندی‌ها به صورت زیر بود.

جدول۲. فرکشن‌های سم و میزان آنها در گروه های تیمارشده

شماره	گروه	تعداد موش	نوع تیمار	میزان تجویز
۱	C	۱۲	سرم فیزیولوژی	۰/۵ cc
۲	V1	۱۲	سم‌خام	۱۰۰۰µg/kg
۳	V2	۱۲	سم‌خام	۳۰۰۰µg/kg
۴	FI 1	۱۲	فرکشن۱	۱۲۰ µg/kg
۵	FI 2	۱۲	فرکشن۱	۳۶۰µg/kg
۶	FII 1	۱۲	فرکشن۲	۴۳۰µg/kg
۷	FII 2	۱۲	فرکشن۲	۱۲۹۰ µg/kg
۸	FIII 1	۱۲	فرکشن۳	۸۰µg/kg
۹	FIII 2	۱۲	فرکشن۳	۲۴۰µg/kg
۱۰	FIV 1	۱۲	فرکشن۴	۱۸۰ µg/kg
۱۱	FIV 2	۱۲	فرکشن۴	۵۴۰µg/kg
۱۲	FV 1	۱۲	فرکشن۵	۶۰ µg/kg
۱۳	FV 2	۱۲	فرکشن۵	۱۸۰µg/kg
۱۴	FVI 1	۱۲	فرکشن۶	۱۳۰µg/kg
۱۵	FVI 2	۱۲	فرکشن۶	۳۹۰µg/kg

خونگیری از موش‌ها

قبل از خون‌گیری، از تزریق داخل صفاقی با دوز ۶۰ mg/kg پنتوباربیتال سدیم برای بیهوشی حیوانات استفاده شد. سپس در زمان‌های ۱، ۳، ۶ و ۲۴ ساعت(به علت افزایش سایتوکین‌ها تا ۲۴ ساعت بعد از ایجاد التهاب) پس از اتمام تزریق زهر و فرکشن‌ها، از کلیه گروه‌ها (هر بار از ۳ سر رت) از طریق داخل قلب خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خون در کنار لوله‌های حاوی سیترات‌سدیم، جمع آوری‌شده و پس از سانتریفوژ به‌مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور پلاسما جداسازی و به منظور اندازه‌گیری شاخص‌های سایتوکینی مورد استفاده قرار گرفت.

اندازه‌گیری میزان سایتوکین‌ها

از میان شاخص‌های سایتوکینی، فعالیت فاکتور نکروز کننده تومور آلفا (TNFα)، اینترلوکین ۱ (IL-1)، اینترلوکین ۶ (IL- 6) با استفاده از کیت‌های تشخیصی اختصاصی هر سایتوکین (ابکم، انگلستان) اندازه‌گیری شد.

روش انجام آزمایش با استفاده از کیت الیزا به صورت خلاصه، به شرح ذیل است:

۱ – ابتدا معرف‌ها، نمونه‌ها و استانداردها مطابق دستورالعمل اشاره شده در کیت آماده‌سازی شدند

۲ – در مرحله‌ی بعد، نمونه‌ها و استانداردها به چاهک‌ها اضافه و انکوبه شدند.

۳ – سپس آنتی‌بادی بیوتین در هر چاهک اضافه شده و مجدداً انکوبه گردیدند.

۴– در مرحله‌ی بعد به مدت ۳ مرتبه هر چاهک‌ها را آسپیره کرده و بعد از آن محلول کونژوگه کننده‌ی خاص به هر چاهک اضافه و مجددا انکوبه شدند.

۵ – در مرحله‌ی بعد، محلول سوبسترا را به هر چاهک اضافه کرده و دوباره، انکوبه گردیدند.

۶ – درنهایت محلول متوقف کننده به هر چاهک اضافه شده سپس درطول موج معین نتیجه را قرائت و میانگین جذب برای هر مجموعه از استاندارد، کنترل و نمونه محاسبه و ثبت شد.

آنالیز آماری

جهت بررسی تفاوت میانگین بین گروه‌ها و زمان‌های متفاوت، جهت بررسی داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نرم‌افزار SPSS استفاده گردید. در ابتدا برای اطمینان از پیروی مشاهدات از توزیع نرمال آزمون شاپیرو – ویلک۱ استفاده شد و سپس توسط آزمون تکمیلی LSD مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفتند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه‌ی حاضر در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه شهیدچمران اهواز با کد EE/1401.2.24.159966/scu.ac.ir مورد تایید قرار گرفت.

نتایج

تجزیه‌وتحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت اینترلوکین ۱ (IL-1) در دوز ۱۰۰۰:

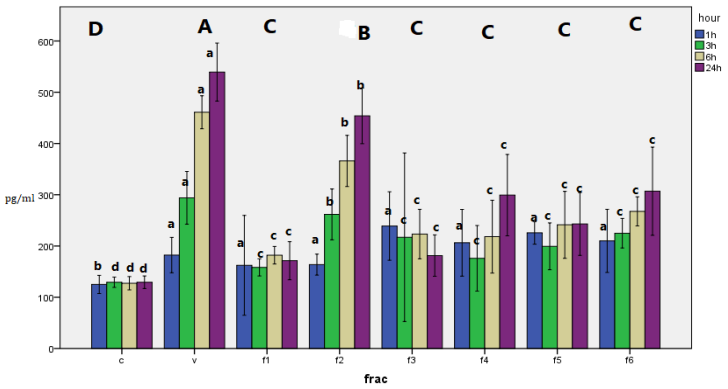
همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، در مجموع، گروه‌های دریافت کننده فرکشن FIV،FIII و FV در مقایسه با یکدیگر از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 در دز ۱۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند، اما فرکشن FII در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار (P<۰/۰۵) می‌باشد. بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین IL-1 متعلق به گروه دریافت کننده زهر خام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و به نظر می‌رسد فرکشن FI کمترین نقش در فعالیت سایتوکین IL-1 را دارا می‌باشد (شکل ۱).

در زمان ۱ ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها به طور کلی بین فرکشن‌ها در دز ۱۰۰۰ برای اثر گذاری بر روی سایتوکین IL-1 تفاوت معنی‌داری دیده نشد (P>۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق نیز از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 بین گروه‌های دریافت‌کننده دز ۱۰۰۰ از نظر مقایسه‌ای، در بین فرکشن‌ها، بیشترین نقش را فرکشن FII دارد (P<۰/۰۵).

در زمان ۶ ساعت پس از تزریق در دز ۱۰۰۰ از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، نیز فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵) و نقش اساسی در فعالیت سایتوکین IL-1 را ایفا می‌نماید.

در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز، همچنان فرکشن FII با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش بسزایی در فعالیت سایتوکین IL-1 دارد (P<۰/۰۵).



شکل ۱. تغییرات میانگین ± خطای انحراف معیار مقادیر اینترلوکین۱ برحسب pg/ml در گروه‌ها و زمان های مختلف در ۱۰۰۰ وجود حروف متفاوت در هر گروه به معنای اختلاف واحد معنادار (P<۰/۰۵) است. نتایج به صورت mean±SD بیان شده است.

جدول۳. بررسی میزان فعالیت سایتوکین IL-1 در گروه‌ها و زمان‌های مختلف پس از دریافت زهر خام و فرکشن‌های جداشده در دز ۱۰۰۰

گروه	زمان خون گیری(پس از تزریق)				مجموع
	۱ساعت	۳ ساعت	۶ ساعت	۲۴ ساعت	
شاهد	۱۲۵/۰۰ ۸±/۸۸b	۱۲۹/۳۳ ۵±/۰۳d	۱۲۷/۳۳ ۶±/۵۰d	۱۲۹/۶±۳۳/۱۱d	D۱۲۷/۶±۷۵/۰۷
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
ونوم خام	۱۸۲/۱۷±۳۳/۲۱a	۲۹۴/۲۵±۰۰/۷۰a	۴۶۱/۱۶±۰۰/۰۹a	۵۳۹/۲۸±۳۳/۲۹a	A۳۶۹/۱۴۷±۱۶/۰۵
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۱	۱۶۲/۴۸±۳۳/۶۸a	۱۵۸/۸±۳۳/۳۲c	۱۸۲/۸±۰۰/۵۴c	۱۷۱/۱۸±۳۳/۵۸c	C۱۶۸/۲۴±۵۰/۷۰
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۲	۱۶۳/۱۰±۶۷/۲۶a	۲۶۱/۲۴±۶۷/۷۸b	۳۶۶/۲۴±۰۰/۹۷b	۴۵۴/۲۷±۰۰/۱۸b	B۳۱۱/۱۱۵±۳۳/۶۰
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۳	۲۳۹/۳۲±۰۰/۴۲a	۲۱۷/۸۲±۰۰/۲۳c	۲۲۳/۲۴±۳۳/۱۳c	۱۸۱/۲۰±۳۲/۲۰c	C۲۱۵/۴۵±۱۶/۸۱
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۴	۲۰۶/۳۲±۳۳/۵۶a	۱۷۶/۳۲±۰۰/۰۴c	۲۱۸/۳۵±۳۳/۵۲c	۲۹۹/۳۹±۳۳/۷۱c	C۲۵۵/۵۶±۰۰/۲۵
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۵	۲۲۵/۱۱±۶۷/۰۱a	۱۹۹/۲۲±۳۳/۸۱c	۲۴۱/۳۲±۳۳/۶۵c	۲۴۳/۳۰±۰۰/۶۴c	C۲۲۷/۲۸±۳۳/۵۶
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۶	۲۱۰/۳۰±۰۰/۸۰a	۲۲۵/۱۴±۰۰/۴۲c	۲۶۷/۱۴±۶۷/۱۸c	۳۰۷/۴۳±۰۰/۰۳c	C۲۵۲/۴۲±۴۱/۴۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
مجموع	۱۸۹/۴۲±۲۹/۹۵	۲۰۷/۵۹±۵۸/۳۳	۲۶۰/۱۰۳±۸۷/۱۳	۲۹۰/۱۳۸±۵۸/۸۵	C۲۳۷/۱۰۱±۰۸/۰۱
تعداد	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۹۶

*در این جدول نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف معیار ارائه شده است. حروف کوچک غیر متشابه در هر ستون نشانه‌ی اختلاف معنی‌دار در یک زمان بین گروه‌های مختلف می‌باشد. همچنین وجود حروف بزرگ غیرمتشابه در هر ردیف نیز نشانه‌ی اختلاف معنی دار بین زمان‌های مختلف در یک گروه است.

تجزیه و تحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت اینترلوکین ۱ (IL-1) در دوز ۳۰۰۰:

در مجموع، گروه‌های دریافت کننده فرکشن FI، FIII،FIV و FV در مقایسه با یکدیگر از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 در دز ۳۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند، اما فرکشن FII در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار می‌باشد (P<۰/۰۵) (شکل ۲). بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین IL-1 متعلق به گروه دریافت کننده زهر خام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و به نظر می‌رسد فرکشن FVI نیز در میان سایر فرکشن‌ها، نقش پررنگتری در فعالیت سایتوکین IL-1 دارد.

در زمان ۱ ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها، بین فرکشن FIII و سایر فرکشن‌ها، برای اثر گذاری بر روی سایتوکین IL-1 تفاوت معنی‌داری دیده‌شد (P<۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق نیز از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 بین گروه‌های دریافت کننده فرکشن، تفاوت معناداری بین فرکشن FIII و سایر فرکشن‌ها دیده نمی‌شود (P>۰/۰۵).

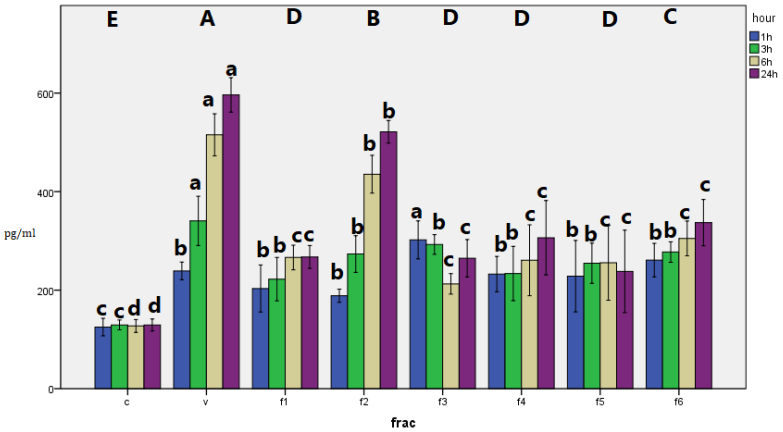
در زمان ۶ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-1 بین گروه‌های دریافت کننده فرکشن، بر خلاف ساعات قبل، فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵)

در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز همچنان فرکشن FII با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش بسزایی در فعالیت سایتوکین IL-1 دارد (P<۰/۰۵).

جدول۴. بررسی میزان فعالیت سایتوکین IL-1 در گروه‌ها و زمان‌های مختلف پس از دریافت زهر خام و فرکشن‌های جداشده در دز ۳۰۰۰

گروه	زمان خون گیری(پس از تزریق)				مجموع
	۱ساعت	۳ ساعت	۶ ساعت	۲۴ ساعت	
شاهد	۱۲۵/۰۰ ۸±/۸۸c	۱۲۹/۳۳ ۵±/۰۳c	۱۲۷/۳۳ ۶±/۵۰d	۱۲۹/۶±۳۳/۱۱d	E۱۲۷/۶±۷۵/۰۷
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
ونوم خام	۲۳۹/۹±۰۰/۰۰b	۳۴۰/۲۵±۶۷/۰۲a	۵۱۵/۲۱±۳۳/۳۶a	۵۹۶/۱۷±۳۳/۵۰a	A۴۲۲/۱۴۷±۸۳/۸۸
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۱	۲۰۳/۲۳±۳۳/۸۶b	۲۲۲/۲۲±۳۳/۰۵b	۲۶۶/۱۲±۳۳/۵۰c	۲۶۷/۱۱±۳۳/۵۹c	D۲۳۹/۳۳±۸۳/۰۰
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۲	۱۸۸/۶±۶۷/۶۵b	۲۷۳/۱۸±۳۳/۶۱b	۴۳۵/۱۹±۳۳/۲۱b	۵۲۱/۱۱±۳۳/۵۰b	B۳۵۴/۱۳۷±۶۶/۲۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۳	۳۰۲/۱۹±۰۰/۳۱a	۲۹۲/۱۰±۶۷/۰۱b	۲۱۲/۱۰±۶۷/۴۰c	۲۶۴/۱۹±۶۷/۰۰c	D۲۶۸/۳۸±۰۰/۶۰
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۴	۲۳۲/۱۷±۶۷/۹۵b	۲۳۳/۲۷±۶۷/۶۱b	۲۶۰/۳۵±۶۷/۹۴c	۳۰۶/۳۷±۳۳/۷۴c	D۲۵۸/۴۰±۳۳/۸۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۵	۲۲۸/۳۶±۳۳/۲۵b	۲۳۳/۲۷±۶۷/۶۱b	۲۵۵/۳۸±۶۷/۱۳c	۲۳۸/۴۱±۰۰/۸۶c	D۲۴۴/۳۲±۱۶/۲۹
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۶	۲۶۱/۱۷±۰۰/۰۰b	۲۷۷/۱۰±۳۳/۴۰b	۳۰۵/۱۷±۰۰/۶۹c	۳۳۷/۲۳±۰۰/۵۱c	C۲۹۵/۳۳±۰۸/۷۴
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
مجموع	۲۲۵/۵۲±۵۰/۶۸	۲۵۳/۶۱±۰۰/۲۷	۲۹۷/۱۱۹±۲۹/۵۲	۳۳۲/۱۴۸±۵۴/۱۰	۲۷۶/۱۱۰±۳۳/۱۳
تعداد	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۹۶

*در این جدول نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف معیار ارائه شده است. حروف کوچک غیر متشابه در هر ستون نشانه‌ی اختلاف معنی‌دار در یک زمان بین گروه‌های مختلف می‌باشد. همچنین وجود حروف بزرگ غیرمتشابه در هر ردیف نیز نشانه‌ی اختلاف معنی دار بین زمان‌های مختلف در یک گروه است.



شکل ۲. تغییرات میانگین ± خطای انحراف معیار مقادیر اینترلوکین۱ برحسب pg/ml در گروه‌ها و زمان های مختلف دز ۳۰۰۰ وجود حروف متفاوت در هر گروه به معنای اختلاف واحد معنادار (P<۰/۰۵) است. نتایج به صورت mean±SD بیان شده است

تجزیه و تحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت اینترلوکین ۶ (IL-6) در دوز ۱۰۰۰:

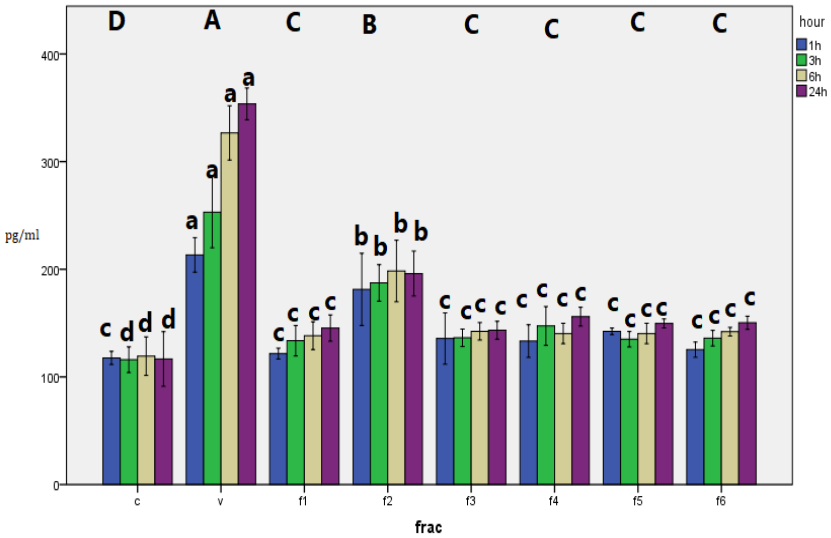
گروه‌های دریافت کننده فرکشن، در مقایسه با یکدیگر از نظر افزایش میزان فعالیت سایتوکین IL-6 در دز ۱۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند، اما فرکشن FII در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار می‌باشد (P<۰/۰۵). بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین IL-6 متعلق به گروه دریافت کننده زهر خام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و به نظر می‌رسد فرکشن FIV نیز در میان سایر فرکشن‌ها، نقش پررنگتر و فرکشن FI کمترین اثر در فعالیت سایتوکین IL-6 دارد. (شکل ۳)

در زمان ۱ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها، بین فرکشن FII و سایر فرکشن‌ها، برای اثرگذاری بر روی سایتوکین IL-6 تفاوت معنی‌داری دیده‌شد (P<۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق نیز از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-6 بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، همچنان تفاوت معناداری بین فرکشن FII و سایر فرکشن‌ها دیده می‌شود (P<۰/۰۵).

در زمان ۶ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-6 بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، به مانند ساعات قبل، فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵).

در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز همچنان فرکشن FII با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش بسزایی در فعالیت سایتوکین IL-6 دارد(P<۰/۰۵).



شکل ۳. تغییرات میانگین ± خطای انحراف معیار مقادیر اینترلوکین۶ برحسب pg/ml در گروه‌ها و زمان های مختلف در ۱۰۰۰ وجود حروف متفاوت در هر گروه به معنای اختلاف واحد معنادار (P<۰/۰۵) است. نتایج به صورت mean±SD بیان شده است

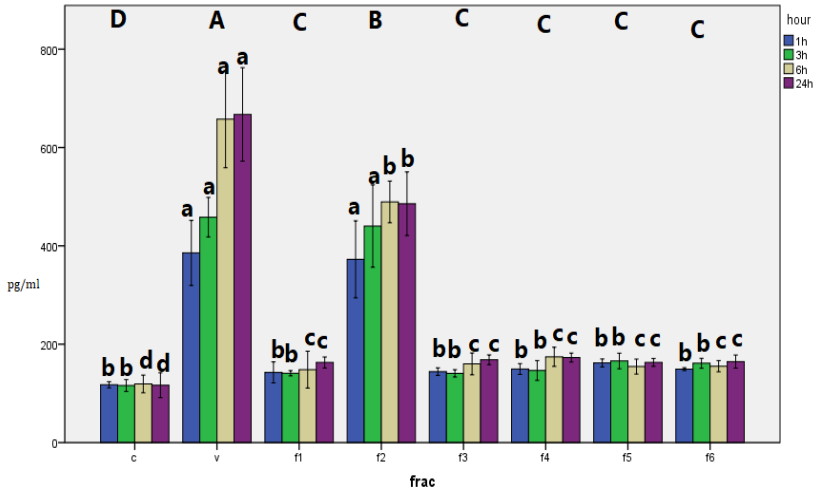
تجزیه و تحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت اینترلوکین ۶ (IL-6) در دوز ۳۰۰۰:

گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، در مقایسه با یکدیگر از نظر افزایش میزان فعالیت سایتوکین IL-6 در دز ۳۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند، بجز فرکشن FII کهدر مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار می‌باشد (P<۰/۰۵) (شکل ۴).

بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین IL-6 متعلق به گروه دریافت‌کننده زهرخام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و همچنین فرکشن FI هم با اختلاف نامحسوسی نسبت به سایرین، کمترین اثر را بر روی فعالیت IL-6 دارد. در زمان ۱ ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها، بین فرکشن FII و سایر فرکشن‌ها، برای اثر گذاری بر روی سایتوکین IL-6 تفاوت معنی‌داری دیده شد (P<۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق نیز از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-6 بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، همچنان تفاوت معناداری بین فرکشن FII و سایر فرکشن‌ها دیده می‌شود (P<۰/۰۵).

در زمان ۶ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین IL-6 بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، به مانند ساعات قبل، فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵). در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز همچنان فرکشن FII با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش بسزایی در فعالیت سایتوکین IL-6 دارد (P<۰/۰۵).



شکل ۴. تغییرات میانگین ± خطای انحراف معیار مقادیر اینترلوکین ۶ برحسب pg/ml در گروه‌ها و زمان‌های مختلف در دز ۳۰۰۰ وجود حروف متفاوت در هر گروه به معنای اختلاف واحد معنادار (P<۰/۰۵) است. نتایج به صورت mean±SD بیان شده است

جدول۵. بررسی میزان فعالیت سایتوکین IL-6 در گروه‌ها و زمان‌های مختلف پس از دریافت زهر خام و فرکشن‌های جداشده در دز ۱۰۰۰

گروه	زمان خون گیری(پس از تزریق)				مجموع
	۱ساعت	۳ ساعت	۶ ساعت	۲۴ ساعت	
شاهد	۱۱۷/۳±۶۷/۰۵c	۱۱۶/۶±۰۰/۰۰d	۱۱۹/۸±۳۳/۹۶d	۱۱۶/۱۲±۶۷/۶۶d	D۱۱۷/۷±۴۲/۳۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
ونوم خام	۲۱۳/۸±۳۳/۰۲a	۲۵۳/۱۶±۰۰/۵۲a	۳۲۶/۱۲±۶۷/۵۸a	۳۵۳/۷±۶۷/۳۷a	A۲۸۶/۵۹±۶۷/۴۶
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۱	۱۲۱/۲±۶۷/۵۱c	۱۳۳/۷±۶۷/۰۹c	۱۳۸/۶±۳۳/۵۰c	۱۴۵/۶±۳۳/۱۱c	C۱۳۴/۱۰±۷۵/۲۸
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۲	۱۸۱/۱۶±۳۳/۸۰b	۱۸۷/۸±۳۳/۵۰b	۱۹۸/۱۴±۳۳/۲۹b	۱۹۶/۱۰±۰۰/۴۴b	B۱۹۰/۱۳±۷۵/۱۱
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۳	۱۳۵/۱۱±۶۷/۹۳c	۱۳۶/۴±۳۳/۰۴c	۱۴۲/۴±۳۳/۰۴c	۱۴۳/۴±۳۳/۱۶c	C۱۳۹/۶±۴۱/۹۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۴	۱۳۳/۷±۳۳/۵۷c	۱۴۷/۹±۳۳/۰۱c	۱۴۰/۴±۳۳/۷۲c	۱۵۶/۴±۰۰/۳۵c	C۱۴۴/۱۰±۲۵/۴۷
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۵	۱۴۲/۱±۳۳/۵۲c	۱۳۵/۳±۰۰/۶۰c	۱۴۰/۴±۳۳/۷۲c	۱۴۹/۲±۶۷/۰۸c	C۱۴۱/۶±۸۳/۱۴
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۶	۱۲۵/۳±۳۳/۵۱c	۱۳۶/۳±۰۰/۶۰c	۱۴۲/۲±۰۰/۰۰c	۱۵۰/۳±۳۳/۰۵c	C۱۳۸/۹±۴۱/۸۷
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
مجموع	۱۴۶/۳۲±۳۳/۸۴	۱۵۵/۴۲±۵۸/۹۷	۱۶۸/۶۵±۴۵/۱۸	۱۷۶/۷۱±۳۷/۷۹	۱۶۱/۵۵±۶۸/۸۵
تعداد	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۹۶

*در این جدول نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف معیار ارائه شده است. حروف کوچک غیر متشابه در هر ستون نشانه‌ی اختلاف معنی‌دار در یک زمان بین گروه‌های مختلف می‌باشد. همچنین وجود حروف بزرگ غیرمتشابه در هر ردیف نیز نشانه‌ی اختلاف معنی دار بین زمان‌های مختلف در یک گروه است.

تجزیه و تحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت فاکتور نکروز کننده‌ی تومور آلفا (TNFα) در دوز ۱۰۰۰:

با مشاهده شکل ۵ در می‌یابیم که در مقایسه کلی گروه‌های کنترل و دریافت کننده زهر خام و فرکشن‌ها، گروه‌های دریافت کننده فرکشن، در مقایسه با یکدیگر از نظر افزایش میزان فعالیت TNFα در دز ۱۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند بجز فرکشن FII کهدر مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار می‌باشد (P<۰/۰۵). بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین TNFα متعلق به گروه دریافت کننده زهر خام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و همچنین فرکشن FI هم با در مقایسه با سایر فرکشن‌های دیگر بیشترین اثر و فرکشن FV نسبت به سایرین، کمترین اثر را بر روی فعالیت TNFα دارد.

در زمان ۱ ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها، بین فرکشن‌ها، برای اثر گذاری بر روی سایتوکین TNFα تفاوت معنی‌داری دیده نشد (P>۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین TNFα بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، تفاوت معناداری بین فرکشن FII و سایر فرکشن‌ها دیده می‌شود (P<۰/۰۵).

در زمان ۶ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین TNFα بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، به مانند ساعت قبل،

فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵).

در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز همچنان فرکشن FII با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش بسزایی در فعالیت سایتوکین TNFα دارد (P<۰/۰۵).

تجزیه و تحلیل اثر فرکشن‌ها و زهر خام بر فعالیت فاکتور نکروز کننده‌ی تومور آلفا (TNFα) در دوز ۳۰۰۰:

گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، در مقایسه با یکدیگر از نظر افزایش میزان فعالیت TNFα در دز ۳۰۰۰، تفاوت معنادار ندارند، اما دراینجا هم فرکشن FII در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای تفاوت معنادار می‌باشد (P<۰/۰۵)(شکل ۶).

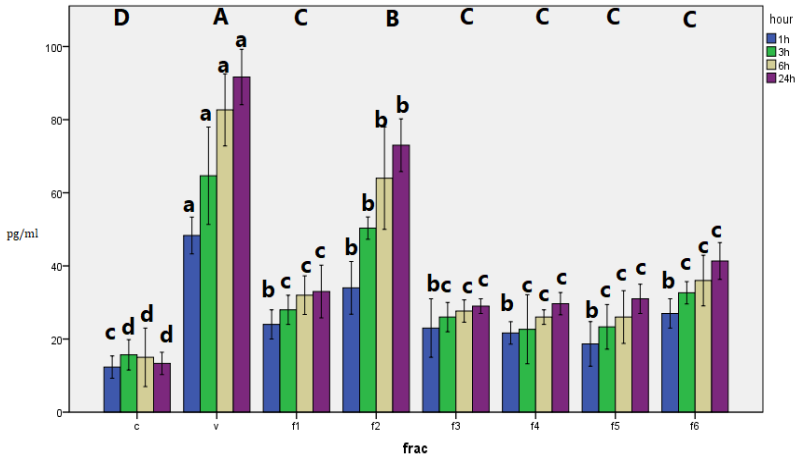
بنابراین بیشترین میزان فعالیت سایتوکین TNFα متعلق به گروه دریافت‌کننده زهر خام و در بین فرکشن‌ها متعلق به FII بوده و همچنین فرکشن FIV و فرکشن FV نسبت به سایرین، کمترین اثر را بر روی فعالیت TNFα دارد.

در زمان ۱ ساعت پس از تزریق زهر خام و فرکشن‌ها، بین فرکشن‌ها، برای اثرگذاری بر روی سایتوکین TNFα تفاوت معنی‌داری دیده نشد (P>۰/۰۵).

در زمان ۳ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین TNFα بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، تفاوت معناداری بین فرکشن FII و سایرفرکشن‌ها دیده می‌شود(P<۰/۰۵).

در زمان ۶ ساعت پس از تزریق از نظر میزان فعالیت سایتوکین TNFα بین گروه‌های دریافت‌کننده فرکشن، به مانند ساعت قبل، فرکشن FII دارای اختلاف معنی‌داری نسبت به سایرین بود (P<۰/۰۵).

در زمان ۲۴ ساعت پس از تزریق نیز همچنان فرکشن FII و FVI با اخلاف معنی‌داری نسبت به سایر فرکشن‌ها، نقش به‌سزایی در فعالیت سایتوکین TNFα دارد (P<۰/۰۵).



شکل ۶. تغییرات میانگین ± خطای انحراف معیار مقادیر TNFα برحسب pg/ml در گروه‌ها و زمان‌های مختلف در دز ۳۰۰۰ وجود حروف متفاوت در هر گروه به معنای اختلاف واحد معنادار (P<۰/۰۵) است. نتایج به صورت mean±SD بیان شده است.

جدول۶. بررسی میزان فعالیت سایتوکین IL-6 در گروه‌ها و زمان‌های مختلف پس از دریافت زهر خام و فرکشن‌های جداشده در دز ۳۰۰۰

گروه	زمان خون گیری(پس از تزریق)				مجموع
	۱ساعت	۳ ساعت	۶ ساعت	۲۴ ساعت	
شاهد	۱۱۷/۳±۶۷/۰۵b	۱۱۶/۶±۰۰/۰۰b	۱۱۹/۸±۳۳/۹۶d	۱۱۶/۱۲±۶۷/۶۶d	D۱۱۷/۷±۴۲/۳۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
ونوم خام	۳۸۵/۳۳±۶۷/۰۸a	۴۵۸/۲۰±۳۳/۰۳a	۶۵۷/۴۹±۶۷/۳۳a	۶۶۷/۴۷±۳۳/۵۲a	A۵۴۲/۱۳۲±۲۵/۷۸
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۱	۱۴۲/۱۰±۶۷/۶۹b	۱۴۱/۲±۰۰/۶۴b	۱۴۸/۱۸±۳۳/۷۱c	۱۶۳/۵±۰۰/۵۶c	C۱۴۸/۱۳±۷۵/۱۶
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۲	۳۷۲/۳۹±۶۷/۱۴a	۴۴۰/۴۱±۳۳/۹۵a	۴۸۹/۲۱±۳۳/۱۹b	۴۸۵/۳۲±۶۷/۳۱b	B۴۴۷/۵۷±۰۰/۳۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۳	۱۴۴/۳±۳۳/۷۸b	۱۴۰/۳±۶۷/۷۸b	۱۶۰/۱۱±۰۰/۱۳c	۱۶۸/۴±۳۳/۹۳c	C۱۵۳/۱۳±۳۳/۰۹
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۴	۱۴۹/۵±۶۷/۵۰b	۱۴۶/۱۰±۶۷/۰۶b	۱۷۴/۹±۳۳/۷۱c	۱۷۳/۴±۰۰/۵۸c	C۱۶۰/۱۴±۹۲/۹۵
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۵	۱۶۲/۴±۰۰/۰۰b	۱۶۶/۷±۰۰/۹۳b	۱۵۴/۷±۶۷/۵۷c	۱۶۳/۴±۰۰/۰۰c	C۱۶۱/۶±۴۲/۸۲
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
فرکشن۶	۱۴۹/۱±۳۳/۵۲b	۱۶۱/۵±۳۳/۰۳b	۱۵۵/۵±۳۳/۶۸c	۱۶۴/۶±۶۷/۶۵c	C۱۵۷/۷±۶۷/۵۱
تعداد	۳	۳	۳	۳	۱۲
مجموع	۲۰۳/۱۰۵±۰۰/۷۸	۲۲۱/۱۳۶±۲۹/۱۰	۲۵۷/۱۹۲±۳۸/۷۱	۲۶۲/۱۹۲±۷۱/۳۳	۲۳۶/۱۶۰±۰۹/۵۲
تعداد	۲۴	۲۴	۲۴	۲۴	۹۶

*در این جدول نتایج به صورت میانگین ± خطای انحراف معیار ارائه شده است. حروف کوچک غیر متشابه در هر ستون نشانه‌ی اختلاف معنی‌دار در یک زمان بین گروه‌های مختلف می‌باشد. همچنین وجود حروف بزرگ غیرمتشابه در هر ردیف نیز نشانه‌ی اختلاف معنی دار بین زمان‌های مختلف در یک گروه است.

بحث

عقرب‌گزیدگی یک مشکل رایج پزشکی در بسیاری از کشورها و یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر به ویژه در میان کودکان بشمار می‌رود. در برخی موارد، گزش عقرب منجر به نارسایی در برخی بافت‌های حیاتی شده که ممکن است کشنده باشد. تظاهرات بالینی معمولا شامل سندرم دیسترس تنفسی حاد و سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است. اختلالات پاتوفیزیولوژیک ناشی از سم عقرب بدلیل فعال‌شدن و آزادسازی واسطه‌های التهابی (سیتوکین‌ها، کینین‌ها، ایکوزانوئیدها، گونه‌های فعال اکسیژن و اکسید نیتریک) ممکن است نقش مهمی در مسمومیت پس از گزش داشته و موجب بروز برخی از تظاهرات التهابی و نارسایی اندام باشد.

شدت علایم عقرب گزیدگی به عوامل مختلفی از جمله گونه، اندازه عقرب، مقدار زهر تلقیح شده، وزن بدن قربانی و حساسیت بیمار به زهر، بستگی دارد [۱۴]. بیشترین اجزای زهر عقرب پپتیدهایی با فعالیت‌های بیولوژیک مختلف هستند [۱۵]. باتوجه به نتایج تحقیقات قبلی زهر عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس از شش جزء پروتئینی تشکیل شده که هرکدام به میزان معین و با فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع خود اثرات متفاوتی را بر اندام‌های مختلف بدن قربانی ایجاد می‌کنند [۷].

در مطالعه‌ای با تزریق سم‌عقرب در موش و ایجاد التهاب در بافت قلبی و عروقی، به بررسی نقش اینترلوکین ۶ و فاکتور آلفا در این التهاب پرداخته‌شد [۱۶]. در یک تحقیق، با تزریق فراکسیون‌های سم عقرب تیتوس‌سرولاتوس، به رت مشاهده شد که در حین التهاب، سایتوکین‌های فاکتور آلفا، اینترلوکین ۱۰، اینترلوکین ۶، اینترفرون گاما و سایتوکین اینترلوکین یک، افزایش می‌یابند [۱۷].

Abdoon و همکاران [۸] با تزریق سم عقرب زرد بیابانی خاورمیانه بر روی خرگوش زنده، به بررسی توأمان و ارتباط فشارخون، سایتوکین‌ها و نیتریک اکساید پرداختند و مشاهده نمودند که مقادیر سایتوکین‌ها علی الخصوص میزان IL-8 و TNFα افزایش می‌یابد.

De Oliveira Yamashita و همکاران [۱۸] در مطالعه‌ای مشاهده نمودند که اثرات التهاب ریه (ادم ریوی) به وجود آمده به وسیله‌ی تجویز سم عقرب تیتیوس‌سرولاتوس در مواجه با عصاره‌ی خاص،کاهش‌یافته و همچنین میزان سایتوکین‌های التهابی نظیر IL-1، IL-6 و TNFα هم کاهش می‌یابد. جلالی و همکاران [۱۲] به بررسی اثرات سم‌عقرب مزوبوهوس‌اوپئوس بر روی سایتوکین‌های پلاسمای رت پرداخته و مشاهده نمودند که برخی سایتوکین‌ها نظیر IL-1، IL-6 و TNFα افزایش یافته است.

مکی و همکاران [۱۹] با بررسی برروی ۴۱ کودک در شمال مصر که با گزش عقرب مواجه شده بودند، به ارتباط میزان مرگ‌ومیر ناشی از آسیب قلبی و افزایش توأمان cTnI و IL-8 پرداختند Kofler و همکاران [۲۰] طی مطالعه‌ای به بررسی سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1، IL-6، TNFα، اینترفرون گاما در طی آسیب‌ها و بیماری‌های قلبی‌وعروقی پرداختند.

جلالی و همکاران [۲۱] طی مطالعه‌ای به بررسی میزان سایتوکین‌های التهابی نظیر IL-1، IL-6، TNFα، در مواجه با سم عقرب پرداختند و مشاهده نمودند که در مواجه با انواع سم گونه‌های مختلف عقرب، سایتوکین اینترفرون گاما بیشتر از سایر سایتوکین‌ها افزایش می‌یابد. حداد دزفولی و همکاران [۲۲] در طی یک بررسی به مشاهده تولید IL-12 از مونوسیت‌های انسان در مواجه با سم عقرب همی‌اسکورپیوس لپتوروس پرداختند.

Dorce و همکاران [۱۱] درطی یک بررسی دریافتند که تجویز سم عقرب تیتیوس باهینسیس در افراد باردار، باعث افزایش سایتوکین‌ها در جنین نیز می‌شود.

پس با توجه به مطالعات پیشین، هم بررسی بر روی تاثیر سم بر روی سایتوکین‌های التهابی و هم بررسی و جداسازی اجزای سم خام صورت گرفته است. اما تاکنون اثرات اختصاصی هر جزء سم عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتوروس بر روی افزایش یا کاهش سایتوکین‌ها مورد مطالعه قرار نگرفته، بنابراین، در این مطالعه فرکشن‌های زهر عقرب همی‌اسکورپیوس لپتوروس توسط ستون ژل کروماتوگرافی G-50 جداسازی شده و به‌صورت داخل صفاقی به موش‌های صحرایی نر تزریق گردید و برای دست‌یابی به این هدف از اندازه‌گیری سایتوکین‌های التهابی، استفاده شد. نتایج نشان داد که در دز ۳۰۰۰، فرکشن FII مهمترین فرکشن بوده که بر روی هر ۳ سایتوکین TNF α، اینترلوکین۱ و اینترلوکین ۶ به طور معناداری موثر است (P<۰/۰۵). در رتبه‌ی بعد، فرکشن FVI قرار دارد که بر روی سایتوکین‌های اینترلوکین ۱ و TNF α، دارای اثر معناداری می‌باشد (P<۰/۰۵). همچنین، به نظر می‌رسد که فرکشن‌های FIV و FV کمترین اثر را بر روی این سه نوع سایتوکین داشته باشند. فرکشن FI نیز دارای اثر بسیار کمی بر روی اینترلوکین ۶ بوده ولیکن بر روی سایر سایتوکین‌ها موثر می‌باشد.

نتایج به دست آمده از دز ۱۰۰۰ نیز نشان داد که در این دز نیز فرکشن FII مهمترین فرکشن می‌باشد و به‌طور کلی دارای اختلاف معناداری با سایر فرکشن‌ها از نظر تحریک تولید سیاتوکین‌های اینترلوکین۱، اینترلوکین ۶ و TNF α دارد (P<۰/۰۵). فرکشن FI نیز کمترین اثر را برروی تولید سایتوکین‌های اینترلوکین ۱ و ۶ دارد.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان به کاهش دسترسی به کیت‌های آزمایشگاهی و در دسترس نبودن تعداد بیشتری موش برای هرچه بیش‌تر دقیق‌تر شدن نتایج، اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

سم عقرب و پاسخ های ایمنی ایجاد شده توسط آن، باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی می‌شوند که عمدتاً توسط سیتوکین‌ها القا می‌شوند. در التهاب شدید، افزایش تولید سیتوکین‌های پیش التهابی به طور قابل‌توجهی به عدم تعادل ایمنی، اختلال عملکرد

ارگان‌های متعدد و مرگ منجر می‌شود. در این مطالعه ۶ فرکشن از زهر عقرب همی‌اسکورپیوس لپتوروس با هدف بررسی تحریک تولید سایتوکین‌های اینترلوکین۱، اینترلوکین ۶ و TNF α، جداسازی شد. در این پژوهش دریافت گردید که در گروه‌های دریافت کننده زهر خام تولید سایتوکین‌ها افزایش یافته زیرا زهر خام تجمعی از تمام فرکشن‌ها و پپتیدها می‌باشد پس بدیهی است که دارای اثرات جامع‌تر و گسترده‌تر باشد. اما به طور کلی و مقایسه‌ی بین فرکشن‌ها، فرکشن FII به طور قطع با اختلاف معناداری نسبت به سایر فرکشن‌ها (در هر دو دز ۱۰۰۰ و ۳۰۰۰) و سپس فرکشن FVI در تولید سه سایتوکین اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و TNF α قرار دارند. همچنین، مقایسه کلی بین هر سایتوکین در دز ۱۰۰۰ و ۳۰۰۰، نیز نشان داد که با افزایش دز، میزان تولید سایتوکین مربوطه نیز افزایش می‌یابد. پس می‌توان گفت، بیشترین اثرات زهر عقرب بر روی ساختارهای زیستی، ناشی از فرکشن‌های ۲ و ۶ می‌باشد که می‌توان با ساخت آنتی‌دوت مناسب، علاوه بر صرفه‌جویی در زمان ومنابع درمانی، از تعداد مرگ‌ومیر ناشی از عقرب‌گزیدگی کاست.

تشکر و قدردانی: ندارد.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Ghafourian M, Ganjalikhanhakemi N, Hemmati AA, Dehghani R, Kooti W. The effect of Hemiscorpius lepturus (Scorpionida: Hemiscorpiidae) venom on leukocytes and the leukocyte subgroups in peripheral blood of rat. J Arthropod Borne Dis. 2016; 10(2): 159-67.
2. Dehghani R, Djadid ND, Shahbazzadeh D, Bigdelli S. Introducing Compsobuthus matthiesseni (Birula, 1905) scorpion as one of the major stinging scorpions in Khuzestan, Iran. Toxicon. 2009; 54(3): 272-5. doi:10.1016/j.toxicon.2009.04.011 PMid:19393258
3. Shahbazzadeh D, Srairi-Abid N, Feng W, Ram N, Borchani L, Ronjat, et al.,Hemicalcin, a new toxin from the Iranian scorpion Hemiscorpius lepturus which is active on ryanodine-sensitive Ca2+ channels. Biochem J. 2007; 404(1): 89-96. doi:10.1042/BJ20061404 PMid:17291197 PMCid:PMC1868827
4. Pipelzadeh MH, Jalali A, Taraz M, Pourabbas R, Zaremirakabadi A. An epidemiological and a clinical study on scorpionism by the Iranian scorpion Hemiscorpius lepturus. Toxicon. 2007; 50(7): 984-92. doi:10.1016/j.toxicon.2007.07.018 PMid:17854855
5. Valavi E, Ansari MA. Hemolytic uremic syndrome following Hemiscorpius lepturus (scorpion) sting. Indian J Nephrol. 2008; 18(4): 166-8. doi:10.4103/0971-4065.45293 PMid:20142930 PMCid:PMC2813541
6. Heidarpour M, Ennaifer E, Ahari H, Srairi-Abid N, Borchani L, Khalili G, et al. Histopathological changes induced by Hemiscorpius lepturus scorpion venom in mice. Toxicon. 2012; 59(3): 373-8. doi:10.1016/j.toxicon.2011.12.011 PMid:22230352
7. Seyedian R, Pipelzadeh MH, Jalali A, Kim E, Lee H, Kang C, et al. Enzymatic analysis of Hemiscorpius lepturus scorpion venom using zymography and venom-specific antivenin. Toxicon. 2010; 56(4): 521-5. doi:10.1016/j.toxicon.2010.05.008 PMid:20493200
8. Abdoon NA, Fatani AJ. Correlation between blood pressure, cytokines and nitric oxide in conscious rabbits injected with Leiurus quinquestriatus quinquestriatus scorpion venom. Toxicon. 2009; 54(4): 471-80. doi:10.1016/j.toxicon.2009.05.009 PMid:19467253
9. Khodadadi A, Pipelzadeh MH, Vazirianzadeh B, Pipelzadeh M, Sharifat M. An in vitro comparative study upon the toxic properties of the venoms from Hemiscorpius lepturus, Androctonus crassicauda and Mesobuthus eupeus scorpions. Toxicon. 2012; 60(3): 385-90. doi:10.1016/j.toxicon.2012.04.348 PMid:22569320
10. Mirdehghan M, Motlagh Me, Chomeili B. A 5 Year Study Of Scorpion Stings In Children Referred To Abuzar Pediatric Center In Ahvaz. Stud Med Sci. 2001; 12(2): 138-46.
11. Dorce AL, Frare EO, Paulo ME, Dorce VA, Nencioni AL. Tityus bahiensis scorpion venom injected to dams during pregnancy affects some cytokines of fetuses. Toxicon. 2015; 103:114-8. doi:10.1016/j.toxicon.2015.06.023 PMid:26140840
12. Jalali MR, Fatemi SR, Shirali T. Comparative study on the effects of Hemiscorpius lepturus, Hottentotta saulcyi and Mesobuthus eupeus scorpions on blood hemostasis in rats. Bio Cell Arch. 2011; 11(1): 125-9.
13. Yazdkhati M, Razi-Jalali M, Khadjeh GH, Jafari H, Rezaei A. Cardiotoxic Effects of Hemiscorpius Lepturus Scorpion Venom Fractions in Rats. Iran J Toxic. 2021; 15: 27-36. doi:10.32598/IJT.15.1.691.1
14. Coelho JS, Ishikawa EA, Santos PR, Pardal PP. Scorpionism by Tityus silvestris in eastern Brazilian Amazon. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2016; 22(1): 24. doi:10.1186/s40409-016-0079-2 PMid:27570532 PMCid:PMC5000479
15. Laaradia MA, El Hidan MA, Marhoume F, Bouimeja B, Oufquir S, Sokar Z, et al. Buthus lienhardi venom and pathophysiological effects at the histological, hematological, biochemical and motor skills levels. Toxicon. 2018; 1(146): 106-113. doi:10.1016/j.toxicon.2018.03.001 PMid:29526539
16. Sifi A, Adi-Bessalem S, Laraba-Djebari F. Role of angiotensin II and angiotensin type-1 receptor in scorpion venom-induced cardiac and aortic tissue

inflammation. Exp Mol Pathol. 2017; 102(1): 32-40. doi:10.1016/j.yexmp.2016.11.006 PMid:27955986
17. Petricevich VL, Cruz AH, Coronas FI, Possani LD. Toxin gamma from Tityus serrulatus scorpion venom plays an essential role in immunomodulation of macrophages. Toxicon. 2007; 50(5): 666-75. doi:10.1016/j.toxicon.2007.06.001 PMid:17675201
18. De Oliveira Yamashita F, Torres-Rêgo, M, Dos Santos Gomes JA, Félix-Silva J, Passos JGR, De Santis Ferreira L, et al. Mangaba (Hancornia speciosa Gomes) fruit juice decreases acute pulmonary edema induced by Tityus serrulatus venom: Potential application for auxiliary treatment of scorpion stings. Toxicon. 2020; 179: 42-52. doi:10.1016/j.toxicon.2020.02.025 PMid:32174508
19. Meki AR, El-Deen ZM, El-Deen HM. Myocardial injury in scorpion envenomed children: significance of assessment of serum troponin I and interleukin-8. Neuro Endocrinol Lett. 2002; 23(2): 133-40. doi:10.1016/S0041-0101(02)00155-1 PMid:12565731
20. Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. Cli Sci. 2005; 108(3): 205-13. doi:10.1042/CS20040174 PMid:15540988
21. Jalali MR, Jalali MT, Mapar Z. Evaluation of plasma cytokine levels in Mesobuthus Eupeus (Scorpionida: Buthidae) scorpion envenomation in rats treated with polyvalent antivenom. Jundishapur J Health Sci. 2015; 7(1). doi:10.5812/jjhs.27159
22. Hadaddezfuli R, Khodadadi A, Assarehzadegan MA, Pipelzadeh MH, Saadi S. Hemiscorpius lepturus venom induces expression and production of interluckin-12 in human monocytes. Toxicon. 2015; 100: 27-31. doi:10.1016/j.toxicon.2015.04.007 PMid:25912944

How to Cite this Article:
Shaebannia D, Razi jalali M, Shahrirari A, Jafari H, Ahmadi zadeh M. Effects of Hemiscorpius lepturus scorpion venom fractions on cytokine release in male rats. Feyz Med Sci J 2024; 28 (6): 574-86. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.6.574