

بررسی اثر تزریق زهر کژدم سیاه *Androctonus crassicauda* بر تظاهرات بالینی در رت

روح‌ا... دهقانی^{۱*}، طاهره خامه‌چیان^۲، محمدعلی اسدی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: کژدم سیاه *Androctonus crassicauda* یکی از کژدم‌های خطرناک دنیا و ایران می‌باشد. این کژدم در مناطق گرمسیر کشور عامل گزش تعداد زیادی از افراد است که پی‌آمد آن عوارض خطرناک و طولانی و گاهی مرگ می‌باشد. با توجه به این که مطالعه اثرات زهر این کژدم در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند، مکانیسم عمل زهر را روشن نموده و کمک زیادی به درمان کژدم‌زدگی نماید بدین منظور این مطالعه بر زهر کژدم گادیم در تظاهرات بالینی رت پرداخته است.

مواد و روش‌ها: پژوهشی به روش تجربی بر روی ۸۲ رت از یک نژاد و سن تقریبی ۳-۲ ماهه و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم صورت پذیرفت. رت‌ها به طور تصادفی به دو گروه شاهد ۴۰ سر و تجربی ۴۲ سر تقسیم گردیدند. به گروه شاهد ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی و گروه مورد ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی که حاوی ۱ لانداز زهر تازه کژدم سیاه بود تزریق گردید. قبل از مرگ تظاهرات بالینی و فراوانی مرگ مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

نتایج: نتایج پژوهش نشان داد که تزریق زهر کژدم سیاه در رت موجب بروز ۶۶ درصد فلج، ۸۱ درصد پالس‌های غیرعادی، ۵۵ درصد انقباض عضلانی خود به خودی، ۷۸/۵ درصد خروج کف از بینی، ۴۰/۵ درصد ترشح بزاق دهانی، ۷۱/۵ درصد خون‌ریزی از چشم، ۵۲/۵ درصد خون‌ریزی از بینی، ۸۸ درصد مرگ و میر شده است. آزمون آماری Fisher exact بروز تمامی تظاهرات بالینی فوق را در گروه مورد و مقایسه آن با گروه شاهد معنی‌دار نشان داد.

نتیجه‌گیری: زهر کژدم سیاه در بروز تظاهرات بالینی وخیم رت، نقش دارد. بررسی تظاهرات بالینی در حیوانات دیگر آزمایشگاهی مختلف موجب شناخت اثرات این زهر در انسان و در نتیجه درمان مناسب‌تر مصدومین می‌شود.

واژگان کلیدی: کژدم سیاه، سم عقرب، عوارض بالینی، رت

۱- استادیار گروه بهداشت محیط دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تاریخ دریافت: ۸۲/۱۱/۲۹

۲- استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۵/۲/۱۸

۲- مربی گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نویسنده مسئول: روح‌ا... دهقانی

آدرس: کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روانی، گروه بهداشت محیط دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

پست الکترونیک: Dehghani37@yahoo.com

تلفن: ۰۹۱۳ ۳۶۱ ۰۹۱۹

فاکس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۱۱۱

مقدمه

کژدم‌گزیدگی و ۳۲ مرگ آن یعنی ۸۲ درصد موارد مرگ در خوزستان اتفاق افتاده است. این بدان معنا است که کشندگی کژدم‌های خوزستان از سایر استان‌ها بیشتر است [۲]. در ایران حدود ۳۲ گونه کژدم گزارش شده است [۳] کژدم سیاه *Androctonus crassicauda* یکی از خطرناک‌ترین کژدم‌های دنیا محسوب می‌گردد، که در ایران گسترش زیادی دارد و در مناطق گرمسیری و خشک فراوان‌تر است. این کژدم دارای زهری نورووتوکسیک است و می‌تواند اکثر اعضای حیاتی بدن را درگیر کرده و پیامد مرگ‌بار به دنبال داشته باشد [۴]. گزیدگی این کژدم

کژدم‌ها، در مناطق گرمسیری و خشک دنیا، زندگی افراد زیادی را مورد تهدید قرار می‌دهند. هر ساله موارد متعددی کژدم‌گزیدگی از کشورهای مختلف دنیا گزارش شده است. در کشور ما نیز هر ساله موارد متعددی کژدم‌گزیدگی از نقاط مختلف گزارش شده است، که در مواردی منجر به مرگ گردیده است [۱]. بنا بر گزارش مدیر کل اداره پیشگیری و مبارزه با بیماری‌های وزارت بهداشت فقط در سال ۱۳۷۶، ۳۳۷۳۱ مورد کژدم‌گزیدگی اتفاق افتاده که ۳۹ مورد آن منجر به مرگ شده است. ۲۳۴۳۷

فلج پاها، پالس‌های غیرعادی، خروج کف از بینی، ترشح شدید بزاق دهان، خونریزی از چشم و خونریزی از بینی با روش مشاهده تا مرحله مرگ ثبت گردید و نتایج به دست آمده با آزمون آماری Fisher exact مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

نتایج نشان داد زهر کژدم *Andructonus crassicauda* در پی تزریق در رت موجب مسمومیت و بروز تظاهرات بالینی وسیع و متنوع گردیده است. فلج پاها به میزان ۶۶ درصد، پالس‌های غیرعادی به میزان ۸۱ درصد، کنتراکتور عضلانی نامنظم و خود به خودی به میزان ۵۵ درصد، خروج کف از بینی ۷۸/۵ درصد، ترشح شدید بزاق دهان ۴۰/۵ درصد، خونریزی از چشم ۷۱/۵ درصد، خونریزی از بینی ۵۲/۵ درصد، در رت‌های گروه مورد پس از تزریق زهر کژدم سیاه بروز نموده است (جدول شماره ۱). ۵۸/۵ درصد موارد فلج به صورت hemiplegia و ۴۱/۵ درصد به صورت paraplegia، رخ داده است. نیمی از موارد paraplegia، ابتدا به صورت فلج یک‌طرفه پاها و سپس به مرحله فلج دوطرفه پیش رفته است. از دیگر علایم مسمومیت در رت‌ها غیر از تظاهرات بالینی فوق، انجام حرکات بدون داشتن تعادل، دفع ادرار، بیهوشی، خروج آلت تناسلی و ایجاد priapism در نرها، انقباضات شدید عضلانی و لرزش در قسمت پشت بدن مشاهده گردید. مرگ و میر در رت‌های گروه مورد به میزان ۸۸ درصد، پس از تزریق زهر کژدم سیاه رخ داد. میانگین زمان مرگ پس از تزریق زهر کژدم مزبور، ۵۱ دقیقه، حداکثر بعد از مدت ۱۵۰ دقیقه و حداقل در مدت ۱۰ دقیقه رخ داد. در ۱۲ درصد رت‌های گروه مورد، بعد از تزریق زهر و پس از بروز علایم کامل مسمومیت و گاهی بیهوشی، بعد از ۱۱ تا ۲۸ ساعت بهبودی کامل یافته و هوشیار شدند، پس از این مدت و با سلامت مشغول خوردن آب و غذا و گرومینگ شدند و دیگر تلفاتی در میان آنها رخ نداد. در گروه شاهد پس از تزریق سرم فیزیولوژی استریل هیچ کدام از عوارض بالینی مشاهده شده در گروه مورد و مرگ و میر تا پایان مطالعه رخ نداد. آزمون آماری Fisher exact بروز تمامی تظاهرات بالینی فوق را در گروه مورد و مقایسه آن با گروه شاهد معنی‌دار نشان داد ($p < 0.001$). در گروه شاهد هیچ عارضه‌ای مشاهده نشد.

از استان‌های خوزستان، هرمزگان، اصفهان (به ویژه در مناطق کویری و خشک استان) گزارش شده است. این کژدم در استان خوزستان عامل ۳۵ تا ۴۰ درصد کژدم‌گزیدگی [۵] و در کاشان مسوول ۳۰ درصد کژدم‌گزیدگی‌ها می‌باشد [۶]. علی‌رغم اینکه کژدم‌گزیدگی یکی از مشکلات بهداشتی عمده کشور می‌باشد، متأسفانه مطالعه چشم‌گیری در این زمینه صورت نگرفته است. با توجه به موارد فوق و اهمیت مطالعه نحوه اثر و مکانیسم زهر کژدم مزبور، بررسی اثر زهر کژدم سیاه روی رت انجام گردید تا با اجرای آن بتوان به نتایجی دست یافت و از نتایج آن به کمک کژدم‌گزیدگان ناشی از کژدم سیاه شتافت و عوارض ناشی از گزیدگی و مرگ و میر ناشی از آن را در کشور کاهش داد، به ویژه اینکه اکثر قربانیان ناشی از گزش در کشور ما را کودکان تشکیل می‌دهند با توجه به این که مهمترین پیامدهای گزش این کژدم در انسان به صورت، ادم ریوی، فلج، افزایش حرکات ماهیچه‌ای Twitching، پالس‌های نامنظم، فلج یک‌طرفه و تغییرات پاتولوژیک بعضی از اندام‌ها می‌باشد، لذا بررسی عوارض مختلف گزش روی مدل حیوانی می‌تواند کمک شایانی به روشن شدن مکانیسم این گزیدگی بنماید و ما را در درمان مصدومین یاری نماید.

مواد و روش‌ها

رت‌هایی که به منظور پژوهش، با وزن حدود ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن یکسان و نژاد یکسان تولید و پرورش داده شده بود به طور تصادفی به دو گروه شاهد ۴۰ سر و تجربی ۴۲ سر تقسیم شدند به گروه مورد به میزان ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی که حاوی یک لانداز زهر کژدم سیاه بود تزریق گردید. این کژدم‌ها از شهرستان‌های شوش، رامهرمز، باغملک، ایذه، استان خوزستان و روستاهای کاشان جمع‌آوری و سپس به آزمایشگاه منتقل گردید. در طول مدت نگهداری با سوسری آلمانی زنده تغذیه شدند و با استفاده از دستگاه الکتروشوک از آنها زهرگیری و سپس به وسیله پی‌پت ۱۰۰ میکرولیتر جمع‌آوری و اندازه‌گیری گردید و با مقدار مشخص با سرم فیزیولوژی هر ۱۰ میکرولیتر زهر در ۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی در محیط استریل مخلوط و حداکثر برای ۲۴ ساعت مورد استفاده قرار گرفت. به گروه شاهد فقط میزان ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی استریل تزریق گردید. پس از تزریق محلول‌های حاوی زهر در گروه مورد، تظاهرات بالینی آنها مانند:

جدول ۱ - توزیع فراوانی تظاهرات بالینی پس از تزریق زهر کژدم سیاه *Androctonus crassicauda* در رت‌های مورد مطالعه و نتیجه آزمون

تظاهرات بالینی							وضعیت
خون ریزی از بینی	خون ریزی از چشم	ترشح بزاق دهانی	خروج کف از بینی	Twitching	irregular pulse		
۵(۱۲)	۲۰(۴۷/۵)	۱۲(۲۸/۵)	۲۵(۵۹/۵)	۹(۲۱/۵)	۱۹(۴۵)	۸(۱۹)*	ندارد
۳۷(۸۸)	۲۲(۵۲/۵)	۳۰(۷۱/۵)	۱۷(۴۰/۵)	۳۳(۸۷/۵)	۲۳(۵۵)	۳۴(۸۱)	دارد
۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	۴۲(۱۰۰)	فراوانی (درصد)
P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	P<۰/۰۰۰۱	نتیجه آزمون (P.value)

* اعداد داخل پرانتز بیانگر درصد می باشد.

بحث

یافته‌های پژوهش نشان داد که زهر کژدم سیاه *Androctonus crassicauda* در رت موجب بروز تظاهرات بالینی و متنوعی از جمله فلج، پالس‌های غیرعادی، کتتراکتور عضلانی نامنظم و خود به خودی، خروج کف از بینی، ترشح شدید بزاق دهانی، خون‌ریزی از چشم و خون‌ریزی از بینی شده است و در گروه شاهد هیچ کدام از تظاهرات بالینی مزبور رخ نداده است Radmanesh (۱۹۹۰) در یک بررسی اشاره نموده است که زهر کژدم سیاه دارای توکسینی اختصاصی است و گیرنده‌های استیل کولین را در سرتاسر بدن تحریک نموده و به صورت چشم‌گیری به عنوان زهری نوروتوکسیک عمل می‌نماید. اثرات این زهر روی دستگاه عصبی مرکزی به صورت بیهوشی، بی‌قراری و در عضلات به صورت فلج و اسپاسم و انقباض به صورت موضعی می‌باشد. زهر کژدم سیاه به دو صورت موجب فعالیت کولینرژیک می‌گردد. یکی اینکه این زهر مانند گونه‌های دیگر گزارش شده در سرتاسر دنیا ممکن است مستقیماً موجب افزایش غلظت استیل کولین در بدن گردد و همین موضوع مسوول بیشترین آشفته‌گی فیزیولوژیک در بدن شود. دیگر اینکه توکسین کژدم فوق مستقیماً گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی را در تمام بدن تحریک نموده و موجب اختلالات زیادی شود [۴]. Polis (۱۹۹۰) در مورد زهر کژدم‌هایی که روی سیستم اعصاب تأثیر می‌کنند، بیان نموده است که هدف نوروتوکسین کژدم‌ها سلول‌های قابل تحریک قربانی است، هدف اولیه نوروتوکسین‌ها، در غشای سلول‌ها عصبی به ویژه کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ سدیمی و پتاسیمی می‌باشد. این امر موجب تغییر در الگوی تحریک عصبی، تکرار و طولانی شدن آن گردیده و سدیم و کلسیم افزایش یافته و در نتیجه تجمع مقادیر زیادی پیک‌های عصبی، بافت‌ها را متأثر می‌نماید. در مهره‌داران اثرات سیستمیک زهر احتمالاً در نتیجه آزادسازی مقادیر زیادی کاتکولامین‌ها از غدد آدرنال ظاهر می‌گردد. بنابراین زهر مستقیماً موجب بروز تظاهرات شدید بالینی نمی‌گردد، بلکه موجب تولید مواد شیمیایی ارتباطی و در نتیجه

اختلالات فیزیولوژیک شده و در کار موجود زنده آشفته‌گی ایجاد می‌نماید [۷]. Radmanesh (۱۹۹۰)، در یک بررسی، یافته‌های بالینی متعددی ناشی از گزش کژدم سیاه را در بیماران گزارش کرده است، از جمله علایم بالینی افزایش ترشح بزاق دهانی و یا خشکی دهان، افزایش ترشح برونش‌ها، تاکی کاردی و برادی کاردی، عرق کردن بدن، بیهوشی، اسپاسم موضعی عضلات، فلج عمومی عضلات و آبریزش از بینی [۴]. فرزاد پی (۱۳۶۶)، علایم بالینی در گزش کژدم‌ها را بسته به نوع کژدم و مقدار زهر تزریق شده، فصل گزش، موقعیت سنی و وضعیت جسمانی مصدوم متغیر دانسته است. وی ضمن بیان علایم گزیدگی کژدم‌های نوروتوکسیک، تظاهرات بالینی را اغلب نتیجه اثر سم روی غده‌های مترشح آدرنالین (فوق کلیوی) و سیستم اعصاب سمپاتیک و در نتیجه آزاد شدن مقدار زیادی کاتکولامین و در نتیجه شوک آدرنالین می‌داند، وی به مواردی از هم‌پلژی در پی کژدم‌گزیدگی اشاره نموده و علت آن را انسداد مویرگ‌های مغزی در اثر عامل منعقدکننده موجود در زهر کژدم‌ها ذکر نموده است [۸]. Dittrich و همکاران (۱۹۹۵)، ضمن معرفی دو کژدم خطرناک از عربستان سعودی که یکی از آنها کژدم *Androctonus crassicauda* می‌باشد، به بروز علایم بالینی شدید مانند: ترشح شدید بزاق، حرکات سرگردان کره چشم، تکان شدید اندام‌ها، تاکی کاردی و برادی کاردی در کژدم‌گزیدگان اشاره نموده است [۹]. Bush (۲۰۰۱)، در یک بررسی ضمن اشاره به خطرناک بودن زهر کژدم سیاه و کشندگی آن به تظاهرات بالینی کژدم‌گزیدگی مانند: تاکی کاردی و دیس ریتمیک قلبی اشاره نموده است [۱۰]. Dammas و Gajre (۱۹۹۹)، در بیش از ۴۰٪ موارد کژدم‌گزیدگی در عربستان سعودی، بروز تظاهرات بالینی، ترشح بزاق، تحریک‌پذیری بیش از حد را در مصدومین گزارش کرده‌اند. آنها همچنین از علایم نورولوژیک مانند: اسپاسم عضلانی، کما و فلج و علایم قلبی مثل، تاکی کاردی و برادی کاردی اشاره نموده‌اند [۱۱]. Patel و همکاران (۱۹۹۲)، طی مقاله‌ای به اثرات سمی زهر کژدم *Buthus tamulus* در خرگوش و خوکچه هندی

پانکراس و ترشح استیل کولین گردیده است، در ادامه آن اثرات آدرنژیکی (افزایش کاتکولامین‌ها) بروز کرده است [۱۵]. همه مطالعات فوق که در مورد زهر کژدم *Androctonus crassicauda* و سایر کژدم‌های نوروتوکسیک صورت گرفته با این مطالعه همخوانی دارد.

نتیجه‌گیری

زهر کژدم سیاه در بروز تظاهرات بالینی وخیم رت، نقش دارد. بررسی تظاهرات بالینی در حیوانات دیگر آزمایشگاهی مختلف موجب شناخت اثرات این زهر در انسان و در نتیجه درمان مناسب‌تر مصدومین می‌شود. انجام بررسی‌های دیگر در دوزهای مختلف زهر این کژدم می‌تواند به مکانیسم‌های احتمالی بروز عوارض بالینی در انسان کمک نماید.

اشاره نموده است. آنها در یک مطالعه تجربی به دنبال تزریق زهر در این حیوانات آزمایشگاهی، ریزش آب از چشم و ترشح بزاق و فلج را گزارش نموده‌اند [۱۲]. Keegan (۱۹۸۰)، ضمن بیان کامل تظاهرات بالینی ناشی از گزش کژدم‌های با اهمیت پزشکی در دنیا، افزایش تونوس ماهیچه‌ای یا irregular pulse, twitching ترشح شدید بزاق و فلج را در مصدومین ناشی از گزش کژدم‌های دنیای قدیم و اختصاصاً خاورمیانه و شمال آفریقا اشاره کرده است [۱۳]. وطن‌پور (۱۳۷۸)، طی یک بررسی گزارش نموده است که زهر کژدم بوتوس سالسنی بر روی دیافراگم موش صحرایی سبب افزایش ارتفاع انقباض سریع در پاسخ الکتریکی غیر مستقیم شده است [۱۴]. جعفری شوریجه و واثقی (۱۳۸۲)، در یک پژوهش اثرات زهر کژدم ادنتوبوتوس دوریه را بر روی سگ گزارش نموده‌اند به طوری که در مسمومیت سگ با زهر این کژدم نخست اثرات کولینرژیکی آن بروز کرده و سبب استفراغ، التهاب حاد

References:

- ۱- رادمش محمد. بررسی همگانی کژدم‌گزیدگی. *مجله دارو و درمان* ۱۳۶۹: سال هفتم، شماره ۷۶: صفحات ۲۶ تا ۳۰.
- ۲- لباف قاسمی رضا. وضعیت عقرب‌زدگی در ایران و راه‌های پیشگیری از آن. *مجله بهروز* ۱۳۷۸: سال دهم، شماره دوم: صفحات ۳۲ تا ۳۵.
- 3- Kovarik F. Results of Czech Biological Expedition to IRAN part 2. Arachnida: Scorpiones, with description of *Iranobuthus krali* gen.n.et sp.n and *Hottentotta zagrosensis* sp.n. (Buthidae). *Acta Soc Zool Bohem* 1997; 61: 39-52.
- 4- Radmanesh M. *Androctonus crassicauda* sting and its clinical study in Iran. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 93: 323-326.
- ۵- علی چیت نیس پادماگار، مراغی شریف، وزیریان‌زاده بابک. بررسی اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی عقرب‌زدگی در خوزستان. *مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان* ۱۳۷۲: سال دوم، شماره ۸: صفحات ۵ تا ۱۲.
- ۶- دهقانی روح‌ا. خادمی محمدرضا، سیاح منصور. بررسی موارد کژدم‌گزیدگی در کاشان. *مجله پژوهش در علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان* ۱۳۷۷: سال سوم، شماره ۲: صفحات ۱۳۲ تا ۱۳۵.
- 7- Polis, G. (ed). The Biology of Scorpions. Stanford University Press, **California** 1990; 587 p.
- ۸- فرزانی‌پی رضا (۱۳۶۶). عقرب شناخت. چاپ اول. تهران: انتشارات مرکز نشر دانشگاهی. صفحات ۱۳۶۶ تا ۲۳۱.
- 9- Dittrich K. Power AP. Smith NA. Scorpion sting syndrome-A ten year experience. *Annual Saudi Med* 1995; 15: 148-155.
- 10- Bush SP. Scorpion envenomations. *Emedicine J* 2001; 2: 1-22.
- 11- Gajre G & Dammas A. Scorpion envenomation in children: should all stings be given antivenom?. *The Annals of Saudi Med* 1999; 19: 195-198.
- 12- Patel BG. Bhatt MI & Dave KC. Toxic effects of scorpion venom (*Buthus tamulus*) in rabbits and Guinea pigs. *Indian Journal of pharmacology* 1992; 24: 212-215.
- 13- Keegan HL. Scorpion of Medical importance. University Press of Mississippi. 1980; 1: 1-140.
- ۱۴- وطن‌پور حسین. اثر زهر عقرب بوتوس سالسنی بر انتقال عصبی - عضلانی. *فصلنامه پژوهنده* ۱۳۷۸: شماره ۱۶: صفحات ۴۰۱ تا ۴۰۷.
- ۱۵- جعفری شوریجه سردار، واثقی الهام. اثرات دوزهای مختلف سم عقرب ادنتوبوتوس بر روی برخی از پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون در سگ. *مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی شهید صدوقی یزد* ۱۳۸۲: سال یازدهم، ضمیمه شماره اول: صفحات ۶۹ تا ۸۰.