

بررسی اثر زهر کژدم *Hemiscorpius lepturus* در تغییرات پاتولوژیک

اندام های رت

روح اله دهقانی^۱، طاهره خامه چیان^۱، حسن وطن دوست^۲، محمدعلی اسدی^۳، لیلا ایرانشاهی^۳، سیدغلامعباس موسوی^۳

یافته / سال ششم / شماره ۲۲

چکیده

مقدمه: کژدم گادیم (*Hemiscorpius lepturus*) (همیسکورپیوس لپتروس) یکی از کژدم‌های خطرناک دنیا و ایران است. این کژدم در استانهای جنوبی به ویژه در خوزستان مسئول گزش تعداد زیادی از افراد بوده که پی‌آمد آن عوارض خطرناک و طولانی و گاهی مرگ است. باتوجه به این که مطالعه اثرات زهر این کژدم در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند، مکانیسم عمل زهر را روشن نموده و کمک زیادی به درمان کژدم زدگان نماید لذا بررسی اثر زهر کژدم گادیم در تغییرات پاتولوژیک اندام های رت انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه تجربی بر روی ۱۰۱ رت از یک نژاد و سن تقریبی ۳-۲ ماهه و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم صورت پذیرفت. رت‌ها بطور تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم شدند. به گروه شاهد ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی و گروه مورد ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی که حاوی یک میکرولیتر زهر تازه کژدم گادیم بود در پوست تزریق گردید. سپس تغییرات موضعی و یا زخم با گروه شاهد قبل و بعد از تزریق با آزمون‌های آماری Fisher exact test مورد تحلیل قرار گرفت. بافت کبد، کلیه، طحال در آنوپسی برداشت شد و جهت تشخیص تغییرات پاتولوژیک با میکروسکوپ مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: نتایج پژوهش نشان داد که تزریق زهر کژدم گادیم در ۵۵ درصد موارد در پوست رت موجب زخم گردیده است. تغییرات پاتولوژیک در اثر تزریق زهر این کژدم در کبد به میزان ۷۰/۶ درصد، در کلیه ۳۵/۳ درصد و در طحال به میزان ۲۷/۴ درصد رخ داده است. تغییرات پاتولوژیک در این اندامها شامل خونریزی، احتقان، نکروز با درجه‌های شدید تا ملایم بود.

نتیجه گیری: زهر کژدم گادیم در ایجاد آسیب پوستی یا زخم، تغییرات پاتولوژیک در کبد، کلیه و طحال رت، نقش دارد. بررسی ضایعات پوستی و تغییرات پاتولوژیک در اندام‌های مختلف در موارد انسانی، به صورت بیوپسی و آنوپسی موجب شناخت اثرات این زهر در انسان و در نتیجه درمان مناسب‌تر مصدومین می‌شود.

واژه های کلیدی: کژدم *Hemiscorpius lepturus*، تغییرات پاتولوژیک، رت

۱- استادیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

۲- دانشیار - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- مربی - عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

مقدمه

هر ساله موارد متعددی کژدم گزیدگی از کشورهای مختلف دنیا گزارش می شود. در کشور تونس سالیانه ۴۰ هزار مورد گزیدگی گزارش می شود که از این موارد ۱۰۰۰ نفر به دلیل تظاهرات بالینی سیستمیک به بیمارستان ارجاع می شوند و از این تعداد حدود ۱۰۰ نفر می میرند (۱).

در کشور مراکش نیز سالیانه حدود ۴۰ هزار گزیدگی تخمین زده شده است و یکی از مشکلات بهداشتی آن کشور محسوب می گردد (۲). در برزیل سالیانه ۷ هزار کژدم گزیدگی گزارش می گردد که حتی با وجود درمان افراد مصدوم با سرم ضد زهر در یک درصد موارد منجر به مرگ می شود. موارد مرگومیر بیشتر در کودکان اتفاق افتاده است (۳). در ایران باتوجه به نوع اقلیم و آب و هوا و تنوع گونه های کژدم، گزیدگی هر ساله از نقاط گوناگون کشور و به ویژه در ماه های گرم سال گزارش می گردد و بنابر گزارش مدیر کل اداره پیشگیری و مبارزه با بیماری های وزارت بهداشت فقط در سال ۱۳۷۶، ۳۳۷۳۱ مورد کژدم گزیدگی اتفاق افتاده که ۳۹ مورد آن منجر به مرگ شده است، ۲۳۴۳۷ گزیدگی و ۳۲ مرگ آن یعنی ۸۲ درصد موارد مرگ در خوزستان اتفاق افتاده است. این بدین معنا است که کشندگی کژدم های خوزستان از سایر استانها بیشتر است (۴). کژدم گادیم خطرناک ترین کژدم خوزستان است. زهر این کژدم می تواند اکثر اعضا حیاتی بدن را درگیر کرده و پیامد مرگبار به دنبال داشته باشد (۵). باتوجه به این که بیشترین مرگ و میر کژدم گزیدگی در ایران، از استان خوزستان و در نتیجه گزش گادیم بوجود می آید، لذا می توان گفت این جانور خطرناکترین کژدم ایران است که در استان خوزستان به ویژه شرق آن به فراوانی یافت می گردد (۶). زهر این کژدم خاصیت هموتوکسیک و سیتوتوکسیک دارد. اکثر قربانیان ناشی از گزش در کشور ما را کودکان تشکیل می دهند. مهمترین پیامدهای گزش این کژدم در انسان به صورت موضعی، نکروز، آماس، اریتما، اکیموز و به صورت سیستمیک همولیز شدید، هماچوری (وجود خون در ادرار) و نارسایی کلیه می باشد (۷، ۸). این کژدم بومی کشور ایران

و عراق و یمن است و بایستی در این کشورها جنبه های گوناگون اثرات زهر این کژدم مطالعه گردد. بررسی عوارض مختلف گزش روی مدل حیوانی می تواند کمک شایانی به روشن شدن مکانیسم این گزیدگی بنماید و ما را در درمان مصدومین یاری نماید.

مواد و روشها

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که به منظور تعیین اثر زهر کژدم گادیم روی اندام های رت با وزن حدود ۲۵۰-۲۰۰ گرم و سن یکسان و نژاد یکسان انجام گردید. حجم نمونه ۵۱ سر برای مورد و ۵۰ سر برای شاهد در نظر گرفته شد. رت ها بطور تصادفی در دو گروه شاهد و مورد تخصیص داده شد. به گروه مورد به میزان ۰/۱ سی سی سرم فیزیولوژی که حاوی یک میکرولیتر زهر تازه کژدم گادیم بود، زیر پوست تزریق گردید. به گروه شاهد فقط ۰/۱ سی سی سرم فیزیولوژی استریل تزریق گردید. با معاینه و مشاهده روزانه زخم های ایجاد شده در پوست گروه مورد و شاهد نتایج بدست آمده ثبت و با آزمون آماری Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ۳ تا ۵ روز پس از تزریق زهر و پس از بیهوش نمودن رت ها با کلروفورم و به دنبال مرگ آنها، رت های گروه مورد تشریح شدند. قطعات بافت جدا شده از حیوان در عمل آتوپسی، پس از برداشت، در محلول فرمالین ۱۰ درصد جهت ثبوت بافت گذاشته شدند. پس از ثبوت و فیکساسیون برش های مناسبی از آنها تهیه شد و جهت پاساژ بافت در دستگاه اتوتکنیکون قرار داده شدند تا بافت جهت قالب گیری و سپس برش آماده شد. پس از مرحله برش رنگ آمیزی به روش هماتوکسیلین اتوزین انجام گردید. پس از خشک شدن، لام ها شماره گذاری شدند و تشخیص پاتولوژیک براساس محل آناتومیک و شماره نمونه با میکروسکوپ صورت گرفت.

یافته ها

نتایج نشان داد که زهر کژدم *Hemiscorpius lepturus* (H.L)، موجب بروز تغییرات پاتولوژیک در کبد، طحال و کلیه شده است. بیشترین تغییر پاتولوژیک در کبد، به میزان ۷۰/۶

۳/۹ درصد و در ۳۷ مورد به میزان ۷۶/۶ درصد تغییرات پاتولوژیک ایجاد نشده بود.

جدول شماره ۲- توزیع فراوانی کلیه رت برحسب تغییرات

پاتولوژیک پس از تزریق زهر کژدم H.L			
ردیف	تغییرات پاتولوژیک در کلیه	تعداد	درصد
۱	احتقان شدید	۶	۱۱/۸
۲	احتقان متوسط	۵	۹/۸
۳	احتقان ملایم	۱۱	۲۱/۶
۴	خونریزی و احتقان	۵	۹/۸
۵	خونریزی	۳	۵/۹
۶	خونریزی در بافت چربی کلیه	۲	۳/۹
۷	خونریزی ملایم	۱	۱/۹
۸	طبیعی	۱۸	۳۵/۳
	جمع	۵۱	۱۰۰

نتایج پژوهش نشان داد که تزریق زهر کژدم H.L در پوست موجب زخم و یا کانون نکروتیک می‌گردد. در اثر تزریق زهر کژدم H.L در پوست رت در ۵۵ درصد موارد زخمی به عمق ۳-۱ میلی‌متر و قطر ۲۰-۵ میلی‌متر تشکیل شد. این زخم ۳-۴ روز پس از تزریق زهر تشکیل گردید. در ۴۵ درصد موارد زخم مشاهده نگردید. در گروه شاهد که فقط سرم فیزیولوژی در جلد تزریق شده بود زخم مشاهده نشد. آزمون آماری Fisher exact test ایجاد تغییرات نکروتیک و یا زخم را در پوست در اثر تزریق زهر کژدم H.L معنی‌دار نشان داد ($p < 0/0001$) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی رت‌ها برحسب تغییرات موضعی

پوست در اثر تزریق زهر کژدم H.L				
تغییرات موضعی پوست	گروهها		شاهد	
	مورد	تعداد	درصد	تعداد
دارد	۲۵	۵۵	۰	۰
ندارد	۲۳	۴۵	۱۰۰	۷۳
جمع	۵۱	۱۰۰	۵۰	۱۰۱

$p < 0/0001$

بحث

یافته‌های پژوهش نشان داد که زهر کژدم گادیم در بافت اندام‌های کبد به میزان ۷۰/۶ درصد، کلیه به میزان ۳۵/۳ درصد و طحال به میزان ۲۷/۴ درصد، موجب تغییرات پاتولوژیک شده

درصد و پس از آن در کلیه به میزان ۳۵/۳ درصد و کمترین میزان تغییر پاتولوژیک در طحال به میزان ۲۷/۴ درصد ایجاد شد. از ۵۱ سر رت در گروه مورد کبد ۳۶ سر (۷۰/۶٪)، در اثر تزریق زهر کژدم H.L، دچار تغییرات پاتولوژیک شده بودند. حداکثر تغییرات پاتولوژیک به صورت احتقان و یا پرخونی و حداقل این تغییرات به صورت کانون‌های نکروتیک در کبد ایجاد شده بود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی کبد رت برحسب تغییرات

پاتولوژیک پس از تزریق زهر کژدم H.L			
ردیف	تغییرات پاتولوژیک در کبد	تعداد	درصد
۱	احتقان شدید	۲	۳/۹
۲	احتقان متوسط	۳	۵/۹
۳	احتقان ملایم	۱۵	۲۹/۴
۴	احتقان سینوسوئیدال	۲	۳/۹
۵	احتقان عروقی	۱	۲
۶	احتقان سینوسوئیدال و احتقان عروقی	۲	۳/۹
۷	فوکال نکروزیس و احتقان ملایم	۱	۲
۸	فوکال نکروزیس	۱	۲
۹	احتقان و خونریزی	۳	۵/۹
۱۰	احتقان و خونریزی شدید	۲	۳/۹
۱۱	خونریزی در بافت چربی کبد	۲	۳/۹
۱۲	خونریزی ملایم	۲	۳/۹
۱۳	طبیعی	۱۵	۲۹/۴
	جمع	۵۱	۱۰۰

نتایج نشان داد که زهر کژدم H.L در بافت کلیه به میزان ۶۴/۷ درصد موجب تغییرات پاتولوژیک شده است. حداکثر تغییرات پاتولوژیک به صورت پرخونی و حداقل این تغییرات به صورت خونریزی در بافت کلیه بود (جدول شماره ۲).

نتایج پژوهش نشان داد که تغییرات پاتولوژیک در طحال نسبت به کبد و کلیه کمتر ایجاد شده بود. این تغییرات در ۱۴ سر رت یعنی به میزان ۲۷/۴ درصد بود. حداکثر این تغییرات به صورت خونریزی و حداقل آن به صورت احتقان بود. این تغییرات شامل خونریزی شدید ۵/۹ درصد، متوسط ۳/۹ درصد، ملایم ۵/۹ درصد، احتقان ۷/۸ درصد، خونریزی در بافت چربی اطراف طحال به میزان

است. این تغییرات به صورت احتقان شدید تا ملایم، خونریزی شدید تا متوسط، نکروز کانونی در بخش‌های مختلف این اندامها بوده است.

پتیل^۱ و همکاران (1992)، به اثرات پاتولوژیک تزریق زهر کژدم *Buthus tamulus*، در بافت اندام های خرگوش و خوکچه هندی از جمله ادم مغزی، خون ریزی در قلب، احتقان عروقی، خون ریزی و ادم ریوی و تغییرات پنومونیک و در کبد احتقان و تغییرات هیدروپیک سلول های کبدی و در کلیه نکروز توبولار و خون ریزی اشاره نموده اند (۹). بوش^۲ (۲۰۰۱)، ادم ریوی و توقف تنفسی را یکی از تظاهرات بالینی و پاتولوژیک گزش کژدم ها معرفی نموده و آن را یکی از دلایل متداول مرگ ومیر مصدومین گزارش کرده است (۱۰). مهداون^۳ (۲۰۰۰)، اثرات پاتولوژیک زهر کژدم ها را در مغز، خون ریزی داخل مغزی و آنسفالوپاتی و متعاقب آن سکنه مغزی دانسته و گزارش نموده است که زهر کژدم به علت تحریک اعصاب سمپاتیک، سبب افزایش شدید فشار خون شده و این مسئله موجب پارگی شریان و خون ریزی مغزی و سکنه مغزی می گردد. وی همچنین به اثرات زهر در ریه که موجب آسیب ریوی و افزایش نفوذ پذیری غشای عروقی آلئول گردیده، اشاره نموده است (۱۱). می توان این طور نتیجه گرفت که احتمالاً مکانیسم فوق در بافت کبد رت ها موجب خون ریزی شده است. جاجره و داماس^۴ (۱۹۹۹) در یک بررسی در بین کودکان کژدم زده، به عوارض پاتولوژیک و بالینی، ادم ریوی و نارسائی تنفسی و ادم مغزی اشاره نموده اند (۱۲). به لحاظ اختلافات گونه ای کژدم ها، در توکسین های زهرشان نیز تفاوت هائی وجود دارد و همین موضوع موجب بروز گوناگونی در تغییرات پاتولوژیک اندام های حیوانات آزمایشگاهی تحت تیمار و مصدومین کژدم زده می شود.

رادمنش در سال ۱۹۹۸ در طی بررسی خود در موارد انسانی، آسیب عروقی ناشی از زهر کژدم گادیم را گزارش نموده است. به نظر می‌رسد که یکی از دلایل خونریزی و احتقان در اندامهای رت‌های تحت آزمایش، آسیب عروقی می‌باشد که در

گزارش رادمنش در سال ۱۹۹۸ آمده است (۱۳) که از این نظر با نتایج مطالعه ما ارتباط و همبستگی دارد. چنگ^۵ در سال ۲۰۰۲ در گزارشی تحت عنوان کژدم گزیدگی، به اثرات زهر کژدم گادیم مبنی بر ایجاد نکروز بافتی اشاره نموده است (۱۴).

همانطوری که نتایج نشان داد زهر کژدم گادیم به میزان ۳۵/۳ درصد، باعث تغییرات پاتولوژیک در کلیه رت شده است. این آسیب بافتی احتمالاً در کار عادی کلیه اختلال ایجاد می‌کند. افضلی و پزشکی در سال ۱۳۷۷ در یک بررسی گذشته‌نگر بروز نارسایی کلیه در بیماران گادیم گزیده را یکی از عوارض گزش کژدم مزبور و حتی علت مرگ در افراد مصدوم گزارش نموده و نوشته است که تعدادی از افراد بیمار گادیم گزیده به علت نارسایی حاد کلیه نیاز به دیالیز پیدا کرده‌اند (۵). فرزانی نیز با دست یافتن به نتایج مشابه با افضلی و پزشکی در سال ۱۳۷۳ نارسایی کلیه‌ها را در اثر گزش کژدم مزبور گزارش نموده است (۱۵). این گزارش‌ها، حاکی از آن است که زهر کژدم موجب اختلال در کار کلیه گردیده و از این نظر با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. دکتر رادمنش در سال ۱۳۶۷، ضمن اعلام ایجاد نارسایی کلیه گزارش نموده است که زهر کژدم مزبور خاصیت نفروتوکسیک نداشته و به بافت کلیه و نفرون‌ها آسیب نمی‌رساند و بیمارانی که از ادامه همولیز خودداری نمودند، هیچ کدام علامتی مبنی بر این که نشانگر تأثیر سمی این کژدم بر روی بافت کلیه باشد، نداشتند (۱۶) که با نتایج این مطالعه همخوانی ندارد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق زهر کژدم گادیم در پوست موجب زخم و یا کانون نکروتیک می‌گردد. در ۵۵ درصد رت‌های تحت آزمایش در گروه مورد زخم و یا کانون نکروتیک به قطر ۲۰-۵ میلی‌متر در پوست تشکیل گردید. دکتر رادمنش در سال ۱۹۹۸ در مقاله ای میزان تظاهرات پوستی ناشی از گزش گادیم را در افراد مصدوم به میزان ۹۵/۵ درصد گزارش نموده

1. Patel
2. Bush
3. Mahdaven

4. Gajre & Dammas
5. Cheng

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان که اعتبارات لازم انجام طرح را فراهم نمودند سپاس گذاری می گردد.

است. مشاهدات وی نشان داد که بیشتر تظاهرات پوستی در نهایت منجر به نکروز و زخم گردیده است که این زخم‌ها چند هفته تا چند ماه بعد دوام داشته‌اند و دوره بهبودی آنها طولانی بوده است. ایشان قطر هر یک از زخم‌ها را کمتر از ۲ تا بیشتر از ۲ سانتی‌متر گزارش نموده است (۱۳). در این مورد نتایج گزارش آقای دکتر رادمنش با مطالعه ما همخوانی دارد.

References

1. Abroug F, Elatrous S, Nouira S, Haguga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: A randomized controlled trial. *The Lancet*; 1999; 354:906-909
2. Ghalim N, El-Hafny B, Sebti F, Helkel J, Lazar N, Moustansir R, et al. Scorpion Envenomation and Serotherapy in Morocco. *American Journal of Tropical Hygiene* 2000; 62(2): 277-283
3. De Rezende N, Dias M, Campolina D, Chaves-Olortegui C, Faria C. Efficacy of Antivenom Therapy for Neutralizing circulating venom antigens in patients stung by *Tityus serrulatus* scorpions. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1995; 53(3): 277-280
- ۴- لباف قاسمی، ر. وضعیت کژدم گزیدگی در ایران و راههای پیشگیری از آن، مجله بهروز، ۱۳۷۸، ص ۳۲-۳۵
- ۵- افضلی ن، پزشکی ن. بررسی نارسایی حاد کلیه در اثر گزش گادیم در کودکان. مجله علمی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ۱۳۷۷، شماره بیست و پنجم، اسفندماه
- ۶- اکبری، ا. طباطبائی، م. هدایت، ع. مدیر روستا، ح. علیزاده، م ح و کمال زارع، م. مطالعه پراکندگی جغرافیایی کژدمهای جنوب ایران. مجله پژوهش و سازندگی، ۱۳۷۶، شماره ۳۴، بهار ۷۶، ص ۱۱۵-۱۱۲
- ۷- رادمنش، م. بررسی همگانی کژدم گزیدگی، مجله دارو و درمان، سال هفتم، شماره مسلسل ۷۶، ۱۳۶۹، ص ۲۶-۳۰
- ۸- چیت ن، پادماگار ع. مراغی ش. وزیریان زاده ب. بررسی اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی کژدم زدگی در خوزستان، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، سال دوم، شماره ۸، ۱۳۷۲، ص ۵-۱۲
9. 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
10. Bush SP. Scorpion Envenomations. *eMedicine Journal*, September 20. Volume 2, Number 9, 2001
11. Mahdavan S. Scorpion sting. *Indian Pediatrics*, 2000; 37: 504-514
12. Gajre G, Dammas A. Scorpion envenomation in children: Should all stings be given antivenom?. *The Annals of Saudi Medicine*, 1999; 19: 195-198
13. Radmanesh M. Cutaneous manifestations of *Hemiscorpius lepturus* sting: A clinical study. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 500-507
14. Cheng D, Scorpion sting. *eMedicine Journal*, July 18, 2002, volume 3, Number 7 pp: 1-29
- ۱۵- فرزانی بی، ر. عقرب گزیدگی و پیامدهای آن. مجله پژوهشی و سازندگی، شماره ۲۵، ۱۳۷۳، ص ۱۲۵-۱۲۳
16. Radmanesh M. Clinical study of *Hemiscorpius lepturus* in Iran. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 93: 327-332