مقاله پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره هفتم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۷، ۲۶۶-۲۵۹

ارزیابی پادزهر بز کوهی بر میزان بقاء و کاهش عوارض ناشی از مسمومیت با سم مار جعفری در موش سوری

محمودرضا حیدری[۱]، غلامرضا سپهری[۲]، محمدجواد زاهدی[۳]، رضا شیبانی تذرجی[۴]

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۲۱ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۸/۱۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۷/۱۱/۱۲ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۱/۱٤

چکیده

زمینه و هدف: مسمومیت ناشی از مارگزیدگی یکی از مشکلات مطرح در پزشکی و به دلیل عوارض خطرناک آن، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در طب سنتی ایران پادزهر بز کوهی در درمان بیماری‌های مختلف، از جمله مارگزیدگی، مورد استفاده قرار می‌گیرد ولی اثر بخشی آن در مسمومیت ناشی از سم مار جعفری به اثبات نرسیده است. در مطالعه حاضر اثر این پادزهر بر عوارض ناشی از مسمومیت با سم مار جعفری در موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است .

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی از ۴۸ موش سوری سفید نر با سن حدود ۴ هفته استفاده شد. سم طبیعی مار جعفری مرحله به مرحله رقیق و غلظت‌های ۱۰٪ و ۲٪ سم مورد استفاده قرار گرفت. ۲۰ دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی غلظت ۲٪ سم مار جعفری، پادزهر بز کوهی با دوزهای ۶، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق داخل صفاقی تزریق و سپس علایم بالینی، میانگین زمان بقاء و علایم کالبد گشایی ثبت گردید و علایم مذکور با گروه کنترل که ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سم مار جعفری، سالین نرمال دریافت کرده بودند مقایسه گردید. جهت بررسی اثر غلظت ۱۰٪ سم، از دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر بز کوهی استفاده گردید.

یافته‌ها: نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که سم مار جعفری موجب بروز درد، ادم پیشرونده و مرگ در موش‌ها گردید. پادزهر بز کوهی، با مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سم مار جعفری موجب افزایش معنی‌دار میانگین مدت زمان بقاء موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل گردید. زمان بقاء در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر، از ۲/۷± ۲۱۳/۸ دقیقه در گروه کنترل به ۴/۳ ± ۷۰۵ دقیقه افزایش یافت ($p<0/01$). هم‌چنین پادزهر بز کوهی در مقادیر مذکور علایم پاتولوژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری را در موش‌ها به طور چشم‌گیری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: پیش‌درمانی با پادزهر بز کوهی موجب افزایش مدت زنده ماندن و کاهش علایم پاتولوژیک (از جمله خونریزی در پرده صفاق، قفسه صدری و سیستم اعصاب مرکزی و هم‌چنین احتقان عروق ریوی) ناشی از سم مار جعفری در موش‌ها گردید. مکانیزم دقیق این اثر بایستی در مطالعات دیگری مشخص شود.

واژه‌های کلیدی: سم مار جعفری، پادزهر بز کوهی، زمان بقاء، علایم کالبد گشایی

۱- (نویسنده مسؤول) استاد گروه آموزشی سم‌شناسی - فارماکولوژی دانشکده داروسازی، مراکز تحقیقات فارماسیوتیکس، علوم اعصاب و فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

تلفن: ۰۳۴۱-۳۲۰۵۰۰۱، فاکس: ۰۳۴۱-۳۲۰۵۰۰۳، پست الکترونیکی: **heidarimr@yahoo.com**

۲- استاد گروه آموزشی فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوزی و علوم و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- دانشیار گروه آموزشی داخلی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۴- دامپزشک، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی کازرون

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

مقدمه

مسمومیت ناشی از مارگزیدگی یکی از معضلات حائز اهمیت در پزشکی بوده و به علت عوارض خطرناک آن، از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است [۱]. مار جعفری (Echis Carinatus) یکی از معروف‌ترین مارهای سمی در منطقه خاورمیانه و از جمله ایران است که به وفور در مناطق وسیعی از منطقه جنوب و جنوب شرقی کشور یافت می‌شود [۲]. از علایم مسمومیت با سم مار جعفری پیدایش ورم، درد و نکروز در محل گزش است. افزایش ضربان قلب، بزرگی و دردناک شدن غدد لنفاوی و پیدایش طاول در اطراف محل گزش جزء علایم بالینی قابل مشاهده هستند. شوک زودرس به ندرت دیده می‌شود. اختلالات انعقادی در طی ۶ ساعت پس از گزش با علایم خونریزی هنگام سرفه زدن، خونریزی از بینی، وجود خون در ادرار و مدفوع بروز می‌کند. مواردی از مرگ به علت خونریزی داخلی تا ۳ هفته پس از گزش هم گزارش شده است و با وجود مراقبت‌های بیمارستانی ممکن است ۵ تا ۱۰٪ بیماران تلف شوند [۵-۳]. در حال حاضر تنها درمانی که در موارد مارگزیدگی انجام می‌شود تزریق داخل وریدی سرم ضد سم مار یا Antivenom است [۶].

این سرم‌ها طی روندی کاملاً تخصصی از خون حیوانات (خصوصاً اسب) که با دوز مشخصی از سم مار مسموم شده‌اند به دست می‌آید و حاوی آنتی‌بادی‌های مؤثر بر ضد سم مار می‌باشند [۷-۶]. به دلیل ماهیت پروتئینی سرم ضد سم مار تجویز آن به فرد مار گزیده، ممکن است موجب بروز واکنش‌های ازدیاد حساسیت و حتی وقوع شوک آنافیلاکتیک گردد که نهایتاً بسته به شدت واکنش، منجر به از کار افتادن ارگان‌های داخلی مثل کلیه‌ها و حتی مرگ شود [۹-۷]. بنابراین یافتن جایگزینی مناسب برای سرم‌های ضد مار گزیدگی و یا موادی که به عنوان درمان کمکی در درمان مارگزیدگی استفاده شوند می‌تواند ارزشمند باشد. پادزهر بز کوهی ماده‌ای است گرد و صیقلی که از دستگاه گوارش بز کوهی به دست می‌آید و در طب سنتی و عشایر جنوب شرق ایران به عنوان داروی شفابخش در درمان مارگزیدگی‌ها، مسمومیت‌ها و حتی درمان بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به این که هسته مرکزی پادزهر بز کوهی را گیاهان موجود در مناطق کوهستانی تشکیل می‌دهند، لذا به نظر می‌رسد که اثر پادزهر بز کوهی می‌تواند به علت وجود گیاهان خاص موجود در پادزهر باشد. بر این اساس پادزهرهای به دست آمده از کوهستان‌های مناطق مختلف ایران می‌توانند اثرات متفاوتی را ایجاد کنند. تاکنون گزارشی مستند دال بر اثربخشی ماده مذکور در موارد فوق وجود ندارد و در مورد مواد متشکله آن نیز مطالعه‌ای صورت نگرفته است لذا مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر تجویز پادزهر بز کوهی بر زمان بقاء و هم‌چنین علایم پاتولوژیک، پس از تزریق سم مار جعفری در موش سوری انجام شد تا پایه علمی برای قضاوت در مورد ادعاها و باورهای عشایر جنوب شرق ایران مبنی بر مؤثر بودن پادزهر بز کوهی در درمان مارگزیدگی‌ها باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایش: در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش سوری سفید نر male albino mice در محدوده سنی ۴ هفته با وزن تقریبی ۳۰-۲۵ گرم از مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان تهیه و مورد استفاده قرار گرفت. دمای اطاق حیوانات ۲± ۲۲ درجه سانتی‌گراد ثابت و حیوانات در سیکل ۱۲ ساعت روشنایی نگه‌داری شدند و به جز زمان آزمایش، دسترسی کافی به آب و غذا داشتند. بر اساس مطالعات مشابه حیوانی، در هر گروه آزمایشی حداقل ۶ سر موش سوری استفاده گردید [۱۰].

داروها: پادزهر بز کوهی از عشایر منطقه سیرجان خریداری گردید. به علت عدم امکان تهیه سم مار از مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی، سم مار جعفری از مارهای (Echis Carinatus) زنده صید شده از روستاهای اطراف کازرون تهیه و بلافاصله درون یک محفظه حاوی یخ قرار داده شد و سپس با حفظ زنجیره سرد به آزمایشگاه سم‌شناسی دانشکده داروسازی کرمان منتقل گردید.

تهیه محلول‌های تزریقی: پادزهر بز کوهی پس از کوبیدن در هاون چینی به صورت پودر در آمد و غلظت‌های مختلف و مناسبی از پادزهر در سالین تهیه و به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در هر آزمایش به گروه کنترل حجم مشابهی از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

سالین (۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر ده گرم وزن موش) تزریق گردید.

روش انجام آزمایش: با توجه به اینکه سم مار جعفری به صورت طبیعی تهیه شده بود، لذا غلظت‌های مختلفی از سم رقیق شده (به میزان ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر ده گرم وزن موش) به گروه‌های شش تایی موش سوری تزریق گردید تا غلظتی از سم که بتواند موش‌ها را ظرف یک ساعت و ۳ ساعت از پای در آورد مشخص شود. در نهایت غلظت ۱۰٪ سم موجب مرگ موش‌ها در عرض یک ساعت و غلظت ۲٪ سم موجب مرگ موش‌های سوری در عرض ۳ ساعت پس از تزریق گردید. لذا جهت بررسی اثر پادزهر بز کوهی بر زمان بقاء پس از تزریق سم مار جعفری، از غلظت‌های ۱۰٪ و ۲٪ سم استفاده گردید. ابتدا دوزهای تجربی مختلف پادزهر (۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق گردید. بیست دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی پادزهر و جذب و توزیع آن در بافت‌ها، محلول ۲٪ سم مار جعفری به گروه‌های شش تایی موش‌های سوری به صورت داخل صفاقی تزریق و نتایج ثبت گردید.

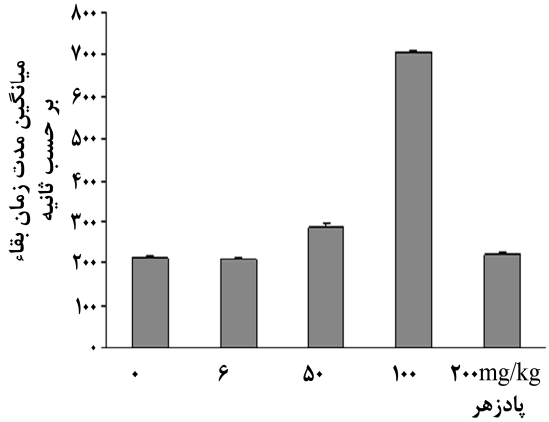
در مرحله بعدی آزمایش، با توجه به محدویت‌های مختلف، صرفاً از مؤثرترین دوز حاصل از نتایج تجربه با غلظت ۲٪ سم مار یعنی دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر استفاده شد و بیست دقیقه بعد، سم مار با غلظت ۱۰٪ به حیوانات تزریق و نتایج ثبت گردید. تزریق پادزهر بز کوهی با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بلافاصله پس از تزریق سم مار جعفری با غلظت ۲٪ نیز مورد بررسی قرار گرفت. در یک مرحله از آزمایش، به طور تجربی محلول ۲٪ از سم مار جعفری با پادزهر مخلوط و ۳۰ دقیقه پس از اختلاط، با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تؤام به موش‌ها تزریق گردید تا اثر خنثی‌کنندگی مستقیم پادزهر [۱۷] مورد آزمون قرار گیرد.

معیارهای مورد بررسی در این تحقیق در مرحله اول شامل علایم بالینی مسمومیت و مدت زمان بقاء متعاقب تزریق سم در موش‌ها بود. در مرحله بعد موش‌ها پس از مرگ ناشی از سم مارجعفری، کالبد گشایی شده و علایم پاتولوژیک توسط پاتولوژیست ثبت و با گروه کنترل که سم مار جعفری را دریافت نکرده بودند مورد مقایسه قرار گرفت. علایم پاتولوژیک بر اساس شدت عارضه به صورت بسیار شدید، شدید، متوسط و خفیف طبقه‌بندی و ثبت گردیدند.

آنالیز آماری: داده‌ها به صورت میانگین± انحراف معیار مربوط به حداقل ۶ سر موش سوری در هر گروه می‌باشند. میانگین زمان بقاء در موش‌های سوری در گروه‌های مختلف در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از آزمون T-Test و tukey با برنامه SPSS مورد آنالیز قرار گرفت و مقادیر $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر پادزهر بز کوهی بر میانگین زمان بقاء متعاقب تجویز سم مار جعفری: همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، پادزهر بز کوهی با مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری در میانگین زمان بقاء پس از تزریق غلظت ۲٪ سم مار جعفری در مقایسه با گروه کنترل گردید. حداکثر اثر پادزهر مربوط به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم است که زمان بقاء را تا حد ۷۰۵ دقیقه افزایش داده است ($p<0/01$). میانگین زمان بقاء در گروهی که ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم از پادزهر را دریافت کرده بودند، تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان نداد. هم‌چنین میانگین زمان بقاء متعاقب تجویز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان نداد (۶/۷+۲۲۳/۵ دقیقه).

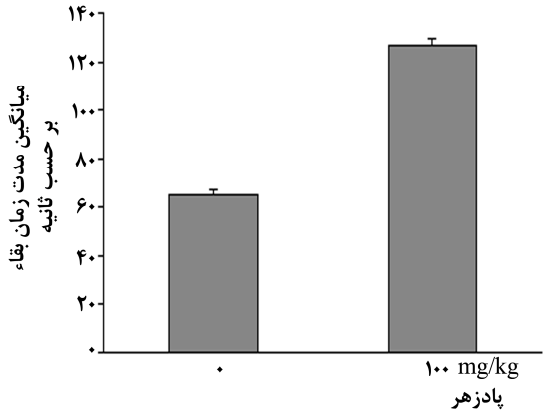


نمودار ۱- مقایسه میانگین مدت زمان بقاء موش‌های سوری تحت تأثیر مقادیر مختلف پادزهر بز کوهی پس از تزریق غلظت ۲٪ سم مار جعفری (n=۶) p<۰/۰۱ *

تزریق پادزهر بز کوهی (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بلافاصله پس از تزریق سم مار جعفری با غلظت ۲٪ نیز موجب

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

افزایش در زمان بقاء موش‌های سوری (۳/۵±۲۲۳ دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل گردید. تزریق مخلوط سم مار جعفری با غلظت ۲٪ و پادزهر، ۳۰ دقیقه پس از اختلاط، با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، باعث افزایش مختصری در زمان بقاء گردید (۶±۲۴۲ دقیقه). مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر بز کوهی موجب افزایش معنی‌داری (p۰/۰۱) در میانگین زمان بقاء (۲/۶±۱۲۷/۱ دقیقه) موش‌های سوری متعاقب تزریق غلظت ۱۰٪ سم مار جعفری گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲- مقایسه میانگین مدت زمان بقاء موش های سوری تحت تأثیر پادزهر بز کوهی و پس از تزریق غلظت ۱۰٪ سم مار جعفری

**** p<۰/۰۱ : (n=۶)***

اثر پادزهر بز کوهی بر علایم پاتولوژیک ناشی از سم مار جعفری: جدول ۱ علایم کالبد گشایی در گروه‌های کنترل و گروه‌های درمانی پس از تزریق سم مار جعفری را نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود تزریق سم مار جعفری در غلظت‌های ۱۰٪ و ۲٪ موجب خونریزی شدید در پرده صفاق، ایجاد لخته خون در اطراف روده‌ها، پر خونی عروق مزانتر و عروق مغزی، خونریزی اکیموتیک در پرده صفاق و دیافراگم، وجود خونابه در قفسه سینه و پر خونی ریه‌ها گردید.

شدت علایم فوق با غلظت سم مار جعفری نسبت مستقیم داشت. بدین معنی که شدت خونریزی در غلظت ۱۰٪ سم بیشتر از غلظت ۲٪ سم بود. شدت علایم فوق در گروهی از حیوانات که مقدار ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر بز کوهی را دریافت کرده بودند مشابه گروه کنترل بود ولی متعاقب تزریق مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر بز کوهی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کمتر بود. معهذا شدت علایم فوق در گروهی که ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر را دریافت نمودند مشابه گروه کنترل بود. بدین معنی که تنها مقدار ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر قادر بود که شدت علائم پاتولوژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری را کاهش دهد. مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از پادزهر قبل از تزریق سم با غلظت ۱۰٪ نیز تا حد زیادی در کاهش علایم پاتولوژیک مؤثر بود (جدول ۱).

تزریق پادزهر بز کوهی (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بلافاصله پس از تزریق سم مار جعفری با غلظت ۲٪ نیز موجب کاهش علایم پاتولوژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری در مقایسه با گروه کنترل گردید.

جدول ۱- مقایسه علایم کالبد گشایی متعاقب تزریق سم مار جعفری در موش‌های سوری تحت درمان با پادزهر بز کوهی و گروه‌های کنترل

یافته‌های کالبدگشایی	لخته خون اطراف روده ها	پر خونی عروق مزانتر	خونریزی اکیموتیک در پرده صفاقی و دیافراگم	خونابه در قفسه سینه	پر خونی عروق مغز
گروه‌های کنترل و درمان شده با پادزهر					
کنترل ۱: تزریق سرم فیزیولوژی + سم مار ۲٪	+++	+++	+++	+++	++
کنترل ۲: تزریق سرم فیزیولوژی + سم مار ۱۰٪	++++	++++	++++	++++	+++
پادزهر ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم + سم مار ۲٪	+++	+++	+++	+++	++
پادزهر صفر میلی‌گرم بر کیلوگرم + سم مار ۲٪	++	++	++	++	+
پادزهر ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + سم مار ۲٪	++	++	++	++	+
پادزهر ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم + سم مار ۲٪	+++	+++	+++	+++	++
پادزهر ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم + سم مار ۱۰٪	+++	+++	++	++	++

++++ : بسیار شدید +++ : شدید ++ : متوسط + : خفیف

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

بررسی علایم بالینی ناشی از تزریق سم مار جعفری:
در عرض ۲ دقیقه پس از تزریق سم مار جعفری سیخ شدن دم، درد احشایی به صورت کشیده شدن حیوان بر روی سطح زمین و علایم writhing reflex بروز کرد. در عرض ۲۵ دقیقه پس از تزریق سم، ادم پیش‌رونده در ناحیه سر و صورت و پوزه و پلک‌ها که منجر به بسته شدن پلک‌ها شد، مشاهده گردید. ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق سم گیجی، عدم تعادل، خواب آلودگی، لرزش‌های متناوب، سختی تنفس، سیانوز شدن لب‌ها و بروز خونریزی در اندام‌های مختلف و در نهایت مرگ بروز کرد.

بحث

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که تزریق داخل صفاقی غلظت‌های ۱۰٪ و ۲٪ سم مار جعفری موجب بروز درد حاد در محل تزریق (درد شکم)، ادم پیش‌رونده در ناحیه سر و صورت (ادم لب‌ها و پلک‌ها)، بروز خونریزی در اندام‌های مختلف و نهایتاً مرگ گردید که با علایم مشاهده شده در سایر منابع هم‌خوانی دارد [۱۱، ۵]. علت بروز ادم متعاقب تزریق سم وجود آنزیم فسفولیپاز A2 در سم مار جعفری است [۱۲].

تزریق داخل صفاقی پادزهر استخراج شده از دستگاه گوارش بز کوهی ایرانی، ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سم طبیعی مار جعفری موجب تأخیر در زمان بروز مرگ ناشی از سم گردید. این اثر، وابسته به مقدار بود بدین معنی که مقدار ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از پادزهر بز کوهی اثری بر زمان بقاء پس از تزریق سم مار جعفری نداشت ولی ماده مذکور در مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست زمان بقاء پس از تزریق سم مار جعفری را به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد ($p<0/05$) بدین معنی که مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پادزهر زمان بقاء را از ۲/۷± ۲۱۳/۸ دقیقه در گروه کنترل به ۴/۳±۷۰۵ دقیقه افزایش داد. هم‌چنین تزریق مقادیر مذکور موجب کاهش علایم پاتولوژیک متعاقب تزریق سم مار جعفری گردید. مکانیسم اثر بروز اختلالات انعقادی در اثر سم مار جعفری به طور دقیق مشخص نشده است ولی گزارشاتی وجود دارد که نشان می‌دهد سم مار جعفری از طریق فعال شدن کمپلمان از طریق مسیرهای کلاسیک و یا مسیرهای جایگزینی موجب بروز اختلالات عروقی می‌شود [۱۱، ۵]. مطالعات متعددی که بر روی اثرات مواد موجود در سم مار جعفری بر سیستم انعقادی خون صورت گرفته است نشان‌دهنده این مطلب است که سم مار جعفری حاوی مواد فعال‌کننده و مهارکننده تجمع پلاکتی است [۱۴-۱۳]. به طور مثال Echistatin یک مهارکننده قوی تجمع پلاکتی است که در سم مار جعفری وجود دارد و از طریق اثر بر مسیر ADP موجب مهار تجمع پلاکت‌ها می‌شود. هم چنین ماده مذکور چسبندگی پلاکتی ناشی از ترومبین، اپی‌نفرین، کلاژن و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی را مهار می‌کند [۱۵]. محققین دیگری گزارش کرده‌اند که سم مار جعفری حاوی ماده‌ای بنام Echicetin است که به طور اختصاصی به گلیکوپروتئین‌های پلاکت Ib (GP) می‌چسبد و موجب افزایش چسبندگی پلاکت‌ها می‌شود [۱۶]. از طرفی Preda و همکاران گزارش کرده‌اند که سم مار جعفری موجب فعال شدن پروترومبین و در نتیجه موجب کاهش زمان انعقاد خون و بروز coagulopathy می‌گردد [۱۷].

مکانیسم اثر پادزهر بز کوهی در به تعویق انداختن زمان وقوع مرگ و کاهش اختلالات انعقادی (خونریزی در پرده صفاق و دیافراگم، پر خونی ریوی و عروقی مغزی و ....) ناشی از سم مار جعفری به درستی مشخص نیست ولی واکنش‌های ایمونولوژیک و اثرات متقابل بین اجزاء تشکیل‌دهنده پادزهر بز کوهی با اجزاء پروتئینی سم مار جعفری می‌تواند در به تأخیر انداختن مرگ ناشی از سم دخیل باشند [۱۹-۱۷]. به طور مثال Guerranti و همکاران گزاش کرده‌اند که عصاره آبی دانه‌های گیاه Mucuna pruriens از طریق یک مکانیسم ایمونولوژیک موجب خنثی شدن اثر سم مار جعفری گردیده است. بدین معنی که پروتئین‌های موجود در گیاه مذکور با IgG ایجاد شده بر علیه سم مار جعفری واکنش متقابل داشته و موجب بی‌اثر شدن آن‌ها می‌گردد [۹]. هم‌چنین پادزهر بز کوهی ممکن است از طریق اثر بر سیستم انعقاد خون موجب کاهش علایم پاتولوژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری در موش سوری شود [۱۷-۱۳].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

در مرحله‌ای از این تحقیق، سم مار جعفری و پادزهر بز کوهی به مدت ۳۰ دقیقه با هم آمیخته و سپس تزریق شدند که باعث افزایش مختصری در زمان بقاء حیوانات گردید و تأثیری بر مرگ و میر موش‌ها نداشت. در تحقیقی که توسط Abubakar و همکاران صورت گرفت تجویز عصاره گیاه Guiera senegalensis با سم مار جعفری موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در مرگ و میر موش‌ها گردید [۱۰]. لذا چنین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که پادزهر بز کوهی قادر نیست اثر سمی مار جعفری را به صورت مستقیم خنثی نماید.

تغییر در اختلالات انعقادی ناشی از سم مار جعفری توسط سایر محققین نیز گزارش شده است. Houghton و همکاران گزارش کردند که پوست و برگ بعضی از گیاهان موجود در غرب آفریقا موجب تأخیر در انعقاد خون ناشی از سم مار جعفری (Echis Carinatus) می‌شود [۲۰]. هم‌چنین محققین دیگری گزارش کرده‌اند که مواد شیمیایی موجود در پوست، برگ و ریشه درختان مختلف موجب کاهش اثر سم مار جعفری می‌شوند [۲۲-۲۱، ۱۹، ۱۰].

علی‌رغم مصرف گسترده پادزهر بز کوهی در بین عشایر استان کرمان و سایر مناطق ایران، در مورد اجزاء تشکیل‌دهنده و خواص دارویی پادزهر بز کوهی ایرانی تاکنون گزارشی منتشر نشده است و تحقیق حاضر نخستین گزارش در مورد توانایی پادزهر بز کوهی در به تعویق انداختن زمان بروز مرگ ناشی از سم مار جعفری می‌باشد.

پادزهر بز کوهی با مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، تغییر معنی‌داری در میانگین زمان بقاء متعاقب تزریق سم مار جعفری در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. به علاوه مقدار فوق موجب بروز آثار نامساعد از جمله تحریک شدید سیستم اعصاب مرکزی و نهایتاً مرگ حیوانات گردید. این امر نشان‌دهنده ضرورت بررسی منحنی دوز - پاسخ (dose- response) پادزهر بز کوهی و تعیین $LD5_0$, $ED5_0$ و حریم امنیت پادزهر بز کوهی و همین طور مقایسه اثر آن با آنتی سرم‌های معمول که به صورت رایج استفاده می‌شوند، می‌باشد. با توجه به محدودیت دسترسی به مقادیر کافی سم مار و کمبودهای دیگر، امکان ادامه این تحقیق فراهم نشد. هم چنین با توجه به این که پادزهر بز کوهی موجب کاهش اختلالات انعقادی و هموراژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری گردید، لذا مطالعات گسترده‌تری لازم است تا اثر دقیق پادزهر بز کوهی بر سیستم انعقادی خون نیز مشخص گردد.

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پادزهر بز کوهی ۲۰ دقیقه قبل از تزریق سم مار جعفری به صورت وابسته به مقدار (۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی) موجب افزایش میانگین زمان بقاء و کاهش علایم پاتولوژیک ناشی از تزریق سم مار جعفری از جمله کاهش اختلالات هموراژیک در موش‌های سوری سفید گردید. معهذا مکانیسم آثار فوق به درستی مشخص نشده است و نیاز به مطالعات گسترده‌تری دارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب در تأمین بخشی از هزینه‌های این تحقیق (۲۹-۸۶) و دکتر محمود لطیفی، پیشکسوت علم مار شناسی در ایران و هم چنین پروفسور Steven C. Anderson استاد دانشگاه pacific کالیفرنیا به خاطر پژوهش‌های ارزشمندشان پیرامون مارهای ایران و دکترعلی میرزازاده برای کمک در آنالیز آماری نتایج، سپاسگزاری می‌شود.

References

[1] Gold B. Snake venom poisoning. In: Rakel R (Editor), Conn`s Current Therapy: W.B.Saunders Company; USA, 2000: 1139-41.

[2] Latifi M. Snakes of Iran. 3rd edition, Environmental Protection Organization of Iran Press; Tehran, Iran: 2000: 215-30.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

[3] Hantson P, Verhelst D, Wittebole X, El Gariani AW, Goossens E, Hermans C. Defibrination and systemic bleeding caused by an imported African snakebite. *Eur J Emerg Med*, 2003; 10(4): 349-52.

[4] Pugh RN, Theakston RD, A clinical study of viper bite poisoning. *Ann Trop Med Parasitol*, 1987; 81(2): 135-49.

[5] Warrell DA, Davidson NMcD, Green Wood BM, Ormerod LD, Pope HM, Watkins BJ, et al. Poisoning by bites of the saw-scaled or carpet viper (Echis carinatus) in Nigeria. *Q J Med*, 1977; 46(181): 33-62.

[6] Theakston RD, Warrell DA, Griffiths E, Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon*. 2003; 41(5): 541-57.

[7] Vijeth SR, Dutta TK, Shahapurkay J, Sahai A. Dose and frequency of anti-snake venom injection in treatment of Echis carinatus (saw-scaled viper) bite. *J Assoc Physicians India*, 2000; 48(2): 187-91.

[8] Al-Saleh SS, Ghneim HK, Haddad HY, Khan SU. Separation and purification of Echis coloratus venom and some biological and biochemical effects of the proteins. *Cell Biochem Funct,* 2002; 20(2): 153-62.

[9] Guerranti R, Aguiyi JC, Neri S, Leoncini R, Pagani R, Marinello E. Proteins from Mucuna pruriens and enzymes from Echis carinatus venom: characterization and cross-reactions. *J Biol Chem*, 2002; 277(19): 17072-8.

[10] Abubakar MS, Sule MI, Pateh UU, Abdurahman EM, Haruna AK, Jahun BM. In vitro snake venom detoxifying action of the leaf extract of Guiera senegalensis. *J Ethnopharmacol,* 2000; 69(3): 253-7.

[11] Warrell DA, Pope HM, Prentice CR. Disseminated intravascular coagulation caused by the carpet viper (Echis carinatus): trial of heparin. *Br J Haematol*, 1976; 33(3): 335-42.

[12] Kemparaju K, Prasad BN, Gowda VT, Purification of a basic phospholipase A2 from Indian saw-scaled viper (Echis carinatus) venom: characterization of antigenic, catalytic and pharmacological properties. *Toxicon*. 1994; 32(10): 1187-96.

[13] Ouyang CH, Ma YH, Jih HC, Teng CM. Characterization of the platelet aggregation inducer and inhibitor from Echis carinatus snake venom. *Biochim Biophys Acta*, 1985; 841(1): 1-7.

[14] Teng CM, Ma YH, Ouyang CH, Action mechanism of the platelet aggregation inducer and inhibitor from Echis carinatus snake venom. *Biochim Biophys Acta*, 1985; 841(1): 8-14.

[15] Gan ZR, Gould RJ, Jacobs JW, Friedman PA, Polokoff MA. Echistatin. A potent platelet aggregation inhibitor from the venom of the viper, Echis carinatus. *J Biol Chem*, 1988; 263(36): 19827-32.

[16] Navdaev A, Dormann D, Clemetson JM, Clemetson KJ. Echicetin, a GPIb-binding snake C-type lectin from Echis carinatus, also contains a binding site for IgMkappa responsible for platelet agglutination in plasma and inducing signal transduction. *Blood*. 2001; 97(8): 2333-41.

[17] Preda L, Figini S, Rossi E, A new global test for the evaluation of the activated factor II-antithrombin system. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001; 12(5): 405-10.

[18] Alam MI, Gomes A. Snake venom neutralization by Indian medicinal plants (Vitex negundo and Emblica officinalis) root extracts. *J Ethnopharmacol*, 2003; 86(1): 75-80.

[19] Alam MI, Gomes A. Viper venom-induced inflammation and inhibition of free radical formation by pure compound (2-hydroxy-4-methoxy benzoic acid) isolated and purified from anantamul (Hemidesmus indicus R. BR) root extract. *Toxicon*. 1998; 36(1): 207-15.

[20] Houghton PJ, Skari KP. The effect on blood clotting of some west African plants used against snakebite. *J Ethnopharmacol*, 1994; 44(2): 99-108.

[21] Asuzu IU, Harvey AL. The antisnake venom activities of Parkia biglobosa (Mimosaceae) stem bark extract. *Toxicon*, 2003; 42(7): 763-8.

[22] Girish KS, Mohanakumari HP, Nagaraju S, Vishwanath BS, Kemparaju K. Hyaluronidase and protease activities from Indian snake venoms: neutralization by Mimosa pudica root extract. *Fitoterapia*. 2004; 75(3-4): 378-80.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]

Evaluation the Effects of Bezoar on Survival Duration and Attenuation of Complications of Echis Carinatus Snake Venom Poisoning in Mice

M.R. Heidari[1] Gh.R. Sepehri[2], M.J. Zahedi[3], R. Sheibani Tezerji[4]

Received: 11/06/06 **Sent for Revision: 01/11/06** **Received Revised Manuscript: 31/01/09** **Accepted: 02/02/09**

Background and Objectives: Snakebite treatment is one of the major difficulties in medicine due to its dangerous side effects. Bezoar, a stone found in the stomach of wild goat, is widely reputed against various diseases, including snakebite, in traditional medicine among the tribes in southeast of Iran. But its efficacy against snakebite poisoning has not been determined, yet. This study was performed to evaluate the Bezoar effect on the clinical signs, mean survival duration and the autopsy findings (pathologic signs) of experimental mice receiving various doses of crude Echis carinatus snake venom.

Material and Methods: This experimental study was performed on 48, 4 week old mice. The natural crude snake venom was serially diluted and 10% & 2% concentrations of the venom were used. Various experimental doses of Bezoar (6, 50, 100 & 200 mg/kg/i.p) were injected, 20 min before 2% snake venom intra peritoneal administration. The clinical signs, mean survival duration and autopsy findings were recorded and compared with control mice which received saline , 20 min before snake venom administration. In case of using 10% concentration snake venom, mice received only 100 mg/kg/ i.p of Bezoar, 20 min before snake venom administration.

Results: The results of this study showed that Echis carinatus snake venom caused pain, progressive edema and death in mice. The Bezoar (50 & 100 mg/kg) increased the survival duration of mice receiving 2% dilution of Echis carinatus snake venom significantly as compared to controls ($p<0.01$). The dose of 100 mg/kg of Bezore increased the survival duration from 213.8±2.7 to 705±4.3 min in comparison to control group ($p<0.01$). Also the Bezoar significantly antagonized the pathologic signs induced by Echis carinatus snake venom in mice.

Conclusion: Pretreatment of mice with Bezoar increased the survival duration of mice and decreased the pathologic signs (such as bleeding in the retroperitoneal space, thoracic cavityand CNS and lung vascular congestion) induced by Echis carinatus snake venom in mice. The exact mechanisms must be elucidated in other investigations.

Key words: Echis Carinatus Venom, Bezoar, Survival Time, Autopsy Finding

Funding: This research was financially supported by Kerman Neuroscience Research Centre (KNRC).

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethic Committee of Vice Chancellor of Kerman University of Medical Sciences approved the study (Ethical code 86-29-NEC).

1- Prof. of Toxicology-Pharmacology, Pharmacy School, Pharmaceutics, Neuroscience and Physiology Research Centers, University of Medical Sciences, Kerman, Iran
(Corresponding Author) Tel: (0341) 3205001, Fax: (0341) 3205003, E-mail: heidarimr@yahoo.com
2- Prof. of Pharmacology, Neuroscience and Physiology Research Center, University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3- Associated Prof., Dept. of Internal Medicine Medical School, University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4- Veterinarian, Kazeroon Azad University, Kazeroon, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2025-07-15]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1387.7.4.7.2]