



Comparison of the effects of *Androctonus crassicauda*, *Hottentotta saulcyi* and *Mesobuthus eupeus* scorpion venom on the release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in rat

Mohammad Nemati ¹ , Mahsa Lari Baghal ¹ , Salabi Fatemeh ¹ , Hedieh Jafari ¹ , Mohammad Khosravi ² 

1-Department of Venomous Animals and Anti-venom Production, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Ahvaz, Iran.

2-Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: The release of inflammatory cytokines is one of the most important factors involved in the pathogenesis of scorpion stings. Only minutes to hours after a scorpion sting, a massive release of neurotransmitters leads to clinical symptoms.

Materials and Methods: In this study, a comparative study of the effects of *Androctonus crassicauda*, *Hottentotta saulcyi* and *Mesobuthus eupeus* scorpion venom on the release of pro-inflammatory cytokine (IL-6) and anti-inflammatory cytokine (IL-10) in rat has been done. After the determination of LD50 poison of three types of scorpions, 1/3 LD50 dose in 0.5 ml of physiological plasma by subcutaneous injection per rat (16 rat for each venom) also 0.5 ml of physiological plasma was injected subcutaneously to the control group (n-16). After 4, 24 and 72 hours of venom injection, heparinized blood samples were taken from the hearts of rat and ELISA diagnostic method was used to determine the plasma levels of cytokines (IL-6 and IL-10).

Results: comparing plasma IL-10 levels in the control and treatment groups (by *Androctonus crassicauda* scorpion venom), there was no statistically significant difference between the mean plasma IL-10 levels at 0 and 24h in the control and treatment groups. it was observed that the plasma level of IL-10 at 4 hours after injection of the venom *Hottentotta saulcyi* was significantly increased compared to its value at zero time ($p < 0/05$). it was observed that the amount of IL-10 at 24 hours after injection of the *Mesobuthus eupeus* venom was reduced compared to the amount at 4 hours and this difference was significant ($p < 0/05$). the plasma level of IL-6 showed a significant increase in 24 hours after the injection of venom (*Androctonus crassicauda*) compared to its value in 4 hours after the injection of venom ($P < 0.05$). after injection of the venom *Hottentotta saulcyi* the Plasma IL-6 levels were significantly increased at 4 h compared to 0 h. ($p < 0.05$) But there was no significant difference between 4h and 24h times. At 72 h, plasma IL-6 levels had significantly reduced compared to 4 h and 24 h ($p < 0.05$). The results showed that it was observed that in the group treated with scorpion (*Mesobuthus eupeus*) venom, the plasma level of IL-6 at 4 hours after injection of the venom compared to its value at time zero. Significance decreased ($p < 0.05$).

Conclusion: Balance between cytokines plays a pivotal role in the development of clinical symptoms in scorpion stings and Changes in the level of inflammatory and anti-inflammatory cytokines can be used as a new clinical finding to examine the condition of patients and perform appropriate therapeutic interventions to reduce the complications of scorpion stings.

Keywords: *Androctonus crassicauda*, *Hottentotta saulcyi*, *Mesobuthus eupeus*, Pro-inflammatory cytokines, Anti-inflammatory cytokines, Rat

Received: 22.08.2023

Accepted: 11.06.2023

Final Edit: 12.06.2023

Published Online: 02.08.2024

Corresponding Information: Mohammad Nemati: Assistant Professor, Department of Venomous Animals and Anti-venom Production, Razi Vaccine and Serum Research Institute, Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Ahvaz, Iran. Email: m.nemati@rvsri.ac.ir



Copyright © 2023, This is an original open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribution of the material just in noncommercial usage with proper citation.



مقایسه اثرات زهر عقرب آندروکتونوس کراسکودا، هوتنتوتا سلسئی و مزوبوتوس اپتوس بر آزادسازی سایتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی در رت

محمد نعمتی^{۱*}، مهسا لاری بقال^۱، فاطمه ثعلبی^۱، هدیه جعفری^۱، محمد خسروی^۲

۱. گروه جانوران سمی و تولید پادزهر، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی شعبه جنوب غرب کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، اهواز، ایران

۲. گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: آزادسازی سایتوکین های التهابی یکی از مهم ترین عواملی است که در پاتوژنز عقرب گزیدگی نقش دارد. تنها چند دقیقه تا چند ساعت پس از عقرب گزیدگی، انتشار گسترده نوروترانسمیترها عصبی منجر به علائم بالینی می شود.

مواد و روش ها: در این پژوهش مقایسه ای، اثرات زهر عقرب آندروکتونوس کراسکودا، هوتنتوتا سلسئی و مزوبوتوس اپتوس بر ترشح سایتوکین های پیش التهابی (IL-6) و سایتوکین ضد التهابی (IL-10) در رت انجام شد. پس از تعیین LD50 زهر سه گونه عقرب، یک سوم دوز LD50 در ۰.۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک به شکل زیرجلدی به ازای هر موش (۱۶ موش برای هر گونه عقرب) و ۰.۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژیک به صورت زیرجلدی به گروه کنترل تزریق شد. (n=16) سپس در زمان های صفر، ۴، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از تزریق زهر، نمونه خون هیپارینه شده از قلب موش ها گرفته شد و از روش تشخیصی ELISA برای تعیین سطوح پلاسمایی سیتوکین های IL-6 و IL-10 استفاده شد.

یافته ها: با مقایسه سطح پلاسمایی IL-10 در گروه کنترل و تیمار شده با سم عقرب آندروکتونوس کراسکودا، تفاوت آماری معنی داری بین میانگین سطوح پلاسمایی IL-10 در زمان صفر و ۲۴ ساعت در گروه شاهد و تیمار شده با سم عقرب مشاهده نشد. سطح پلاسمایی IL-10 در ۴ ساعت پس از تزریق سم هوتنتوتا سلسئی نسبت به مقدار آن در زمان صفر به طور چشمگیری افزایش یافت ($P < 0.05$). مشاهده شد که مقدار IL-10 در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر مزوبوتوس اپتوس نسبت به زمان چهار ساعت پس از تزریق به شکل معنی داری کاهش یافته بود ($P < 0.05$). سطح پلاسمایی IL-6 در ۲۴ ساعت پس از تزریق سم (آندروکتونوس کراسکودا) نسبت به مقدار آن در چهار ساعت پس از تزریق زهر افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.05$). پس از تزریق سم هوتنتوتا سلسئی سطح پلاسمایی IL-6 در ۴ ساعت بعد از تزریق نسبت به زمان صفر به طور چشمگیری افزایش یافت. اما بین زمان ۴ و ۲۴ ساعت تفاوت معنی داری وجود نداشت. در زمان ۷۲ ساعت، سطح پلاسمایی IL-6 در مقایسه با ۴ ساعت و ۲۴ ساعت بعد از تزریق زهر کاهش چشمگیری یافت.

نتیجه گیری: تعادل بین سایتوکین ها نقش اساسی در بروز علائم بالینی در عقرب گزیدگی دارد و تغییر در سطح سایتوکین های التهابی و ضد التهابی می تواند به عنوان یافته بالینی جدیدی برای بررسی وضعیت بیماران و انجام مداخلات درمانی مناسب و کاهش عوارض عقرب گزیدگی به کار رود.

کلیدواژه ها: آندروکتونوس کراسکودا، هوتنتوتا سلسئی، مزوبوتوس اپتوس، سایتوکین های پیش التهابی، سایتوکین های ضد التهاب، رت.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۳۱ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۱۵ ویرایش نهایی: ۱۴۰۲/۰۸/۱۶ انتشار آنلاین: ۱۴۰۲/۱۱/۱۹

اطلاعات نویسنده مسئول: محمد نعمتی، استادیار گروه جانوران سمی و تولید پادزهر، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی شعبه جنوب

غرب کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، اهواز، ایران. Email: m.nemati@rvsri.ac.ir

حق چاپ © ۲۰۲۳، این یک مقاله با دسترسی آزاد اصلی است که تحت شرایط



Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License توزیع شده است که اجازه کپی و توزیع

مجدد مطالب را فقط در استفاده غیر تجاری با استناد مناسب می دهد.

مقدمه

به‌عنوان یک مشکل عمده بهداشت عمومی در نظر گرفته می‌شود و می‌تواند باعث ایجاد بیماری‌های کشنده در انسان، به‌خصوص در کودکان شود. علائم عقرب‌گزیدگی چند دقیقه پس از گزش شروع می‌شود و معمولاً بیشترین علائم در عرض پنج ساعت ظاهر می‌شود. در این دوره، انتشار گسترده نوروترانسمیترها منجر به تعریق، تهوع و استفراغ می‌شود (۵). زهر عقرب شامل پپتیدهای عصبی مانند موکوپلی ساکاریدها، هیالورونیداز، فسفولیپاز، سروتونین، هیستامین، مهارکننده‌های آنزیم و پروتئین‌ها است (۷ و ۸). سایتوکین‌ها را می‌توان با توجه به عملکرد خود به‌عنوان پیش‌التهابی یا ضدالتهابی طبقه‌بندی کرد. سایتوکین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1، IL-6 و TNF در درجه اول مسئول ایجاد دفاعی در برابر پاتوژن‌های آگزوزن هستند (۹-۱۰). سایتوکین‌های ضدالتهابی از جمله IL-4، IL-5 و IL-10 برای کاهش روند التهابی شدید و حفظ هموستاز برای عملکرد اندام‌های حیاتی بسیار مهم هستند. تعادل بین فعالیت‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی درجه و میزان التهاب را تعیین می‌کند، بنابراین می‌تواند منجر به اثرات بالینی متفاوتی شوند. اثر سایتوکین‌های ضدالتهابی با اثر سایتوکین‌های پیش‌التهابی خنثا می‌شود. تعادل نداشتن سایتوکین‌ها منجر به آسیب و تخریب اندام‌های بدن در هنگام عقرب‌گزیدگی می‌شود. شواهد زیادی نقش سایتوکین‌ها را در عقرب‌گزیدگی نشان داده. به‌نظر می‌رسد هردو سایتوکین پیش‌التهابی و ضدالتهابی در سندرم سپسیس به مقدار زیادی تولید می‌شوند (۱۱-۱۲). در این تحقیق، اثرات آندروکتونوس کراسیکودا، هوتنتوتا سلسی و مزوبوتوس اپئوس آزداسازی سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی در رت مقایسه شده‌اند.

مواد و روش‌ها

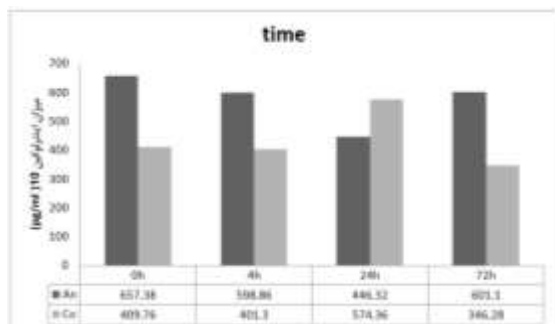
تهیه سم و تعیین LD50 سم

در این پژوهش عقرب‌های آندروکتونوس کراسیکودا، هوتنتوتا سلسی و مزوبوتوس اپئوس در استان خوزستان صید و سپس به بخش جانوران سمی مؤسسه تحقیقات واکنش و سرم‌سازی رازی شعبه جنوب غرب منتقل شدند. سم عقرب با شوک الکتریکی جمع‌آوری شد و سپس خشک شد. LD50 آن‌ها (آندروکتونوس کراسیکودا (۴۰۰ mg/kg)، هوتنتوتا سلسی (۱/۰۱ mg/kg)،

عقرب‌ها نزدیک به ۲۰۰۰ گونه شناخته‌شده دارند که در سرتاسر دنیا پراکنده‌اند (۱-۲). این جانوران سمی متعلق به جنس Phylum Arthropoda، راسته Scorpionida، کلاس Arachnida و راسته عنکبوتیان هستند (۳). طبقه‌بندی این جانوران شامل ۱۶ خانواده و تقریباً ۲۰۰۰ گونه و زیرگونه مختلف است (۴). در کشور ما هر ساله عقرب‌گزیدگی از نقاط مختلف گزارش شده است و در مواردی مرگ نیز بر اثر عقرب‌گزیدگی رخ داده است (۶). گونه‌های مهم پزشکی عقرب متعلق به خانواده Buthidae هستند که شامل *Buthus*، *Androctonus*، *Buthotus*، *Mesobuthus*، *Parabuthus* و *Leirus* که در شمال آفریقا، آسیا، خاورمیانه و هند یافت می‌شوند (۴). بیشترین موارد عقرب‌گزیدگی در ایران از خانواده‌های Buthidae و Scorpionidae گزارش شده است که شامل ۱۲ جنس و ۲۴ گونه است (۳). عقرب *Androctonus crassicauda* یکی از عقرب‌های خطرناک ایران است که مرگ‌هایی بر اثر زهر آن گزارش شده است. زهر عقرب *A. crassicauda* می‌تواند باعث اختلال در عملکرد CNS و عضله به‌دلیل تحریک گیرنده‌های استیل‌کولین شود. درد موضعی، پرخونی و ادم، اسپاسم عضلانی موضعی و فلج گسترده عضلانی از علائم بالینی زهر عقرب *A. crassicauda* است. عقرب *Androctonus crassicauda* عامل ۳۵ تا ۴۰ درصد عقرب‌گزیدگی در استان خوزستان است (۱۷). عقرب *Hottentotta saulsi* یکی از شش گونه عقرب‌های بااهمیت پزشکی در ایران است که تقریباً در تمام نقاط کشور وجود دارد (۱۴). پراکندگی جهانی عقرب *Hottentotta saulsi* در کشورهای سوریه، افغانستان، ایران، ترکیه و عراق است. ترکیبات زهر این عقرب شامل پروتئین‌ها و پپتیدهایی است که مسئول اثرات نورووتوکسیک آن هستند که کانال‌ها و گیرنده‌های وابسته به ولتاژ را مختل می‌کنند. سم این گونه عقرب از خانواده Buthidae به‌حدی است که مصدوم باید به‌سرعت تحت مراقبت‌های پزشکی قرار گیرد. گزارش افراد حادثه‌دیده حاکی از تأثیر سم این گونه بر روی سیستم تنفسی و قلبی عروقی است (۱۵).

مزوبوتوس اپئوس یکی از عقرب‌های خانواده Buthidae است. این عقرب یکی از پرشمارترین عقرب‌های خوزستان است. نزدیک به ۴۵ درصد عقرب‌گزیدگی‌ها علائم شایع مشاهده‌شده شامل درد موضعی، پرخونی، تورم، سوزش، خشکی دهان، تشنگی، تعریق و افت فشار خون می‌شود. اثرات بالینی موضعی و سیستمیک، شامل درگیری سیستم خودمختار و اثرات موضعی همراه با درد شدید، پرخونی و ادم است (۱۳). در مناطق مختلف جهان عقرب‌گزیدگی

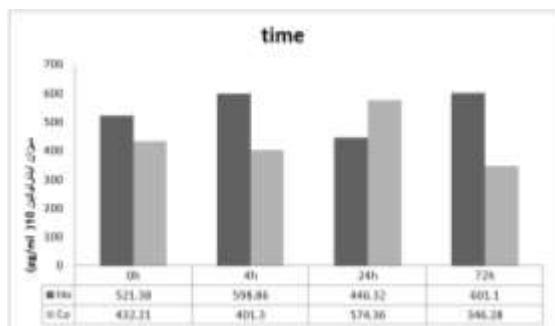
با مقایسه سطح پلاسمایی IL-10 در گروه کنترل و تیمار شده با سم عقرب، تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سطوح پلاسمایی IL-10 در زمان‌های صفر و ۲۴ ساعت پس از دریافت زهر مشاهده نشد. سطح پلاسمایی IL-10 در چهار ساعت پس از دریافت زهر به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ($p < 0.05$). سطح پلاسمایی IL-10 در زمان ۷۲ ساعت در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده زهر نداشت (شکل ۱).



شکل ۱: مقایسه میزان اینترلوکین ۱۰ در زمان‌های مختلف در گروه‌های مورد مطالعه (An: دریافت‌کننده سم عقرب آندروکتونوس-Co: کنترل)

گروه دریافت‌کننده زهر هونتوتا سلسی

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از ELISA، مشاهده شد که سطح پلاسمایی IL-10 در ۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در زمان صفر افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0.05$). همچنین مشاهده شد که میزان IL-10 در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار چهار ساعت کاهش یافته و این تفاوت معنی‌دار بود ($p < 0.05$) و میزان IL-10 در ۷۲ ساعت پس از تزریق زهر در مقایسه با مقدار آن در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر افزایش یافت و به حالت پایدار رسید، اما این تفاوت معنی‌دار نبود ($p < 0.05$) (شکل ۲).



مزوبوتوس /پتوس (۱۱/۵ mg/kg) با استفاده از روش Spearman-Kaerber تعیین شد.

آماده سازی حیوانات

در این پژوهش از ۶۴ سررت نژاد ویستار (نر) با وزن ۲۰۰ گرم در چهار گروه جداگانه استفاده شد. گروه یک شامل ۱۶ رت به‌عنوان گروه کنترل بود که سرم فیزیولوژیک به‌صورت زیرجلدی (sc) به آن‌ها تزریق شد. پس از تعیین LD50^۱ ۰/۵ میلی‌لیتر محلول حاوی یک‌سوم دوز LD50 آندروکتونوس کراسیکودا (۴۰۰ mg/kg)، هونتوتا سلسی (۱/۰۱ mg/kg)، مزوبوتوس اپتوس (۱۱/۵ mg/kg) و سرم فیزیولوژی را به‌شکل زیرجلدی به گروه‌های دوم، سوم و چهارم (هرگروه ۱۶ موش) تزریق شد. نمونه‌های خون به‌طور مستقیم از قلب حیوانات در ساعات ۰، ۴، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از تزریق سم جمع‌آوری شد (۱۸). برای انجام آزمایش الایزا، نمونه‌های خون در ۴۰۰۰ دور ساترفیوژ پلاسمای آن‌ها جدا شده و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

اندازه‌گیری سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضد التهابی

برای اندازه‌گیری سیتوکین ضدالتهابی (IL-10) از کیت ELISA ساخته‌شده به‌وسیله ZellBio GmbH با شماره کاتالوگ ZB-10135C-R9748 و برای اندازه‌گیری سیتوکین التهابی (IL-6) از کیت ELISA ساخته‌شده به‌وسیله ZellBio GmbH با شماره کاتالوگ ZB-10135C-R9648 استفاده شد.

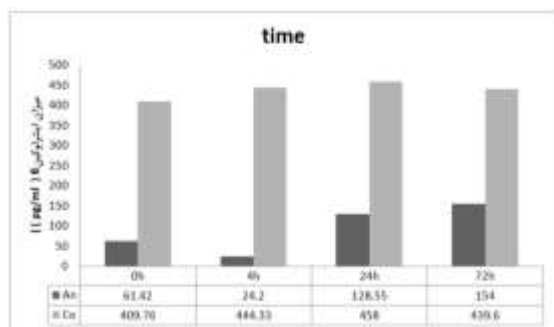
آنالیز داده‌ها

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی و استنباطی استفاده شد و از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون تی-تست استفاده شد. برای ارزیابی فواصل اطمینان از آزمون t برای هر نمونه استفاده شد. اگر مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ بود، داده‌ها از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

سطح پلاسمایی IL-10 پس از تزریق زهر عقرب گروه دریافت‌کننده زهر آندروکتونوس کراسیکودا

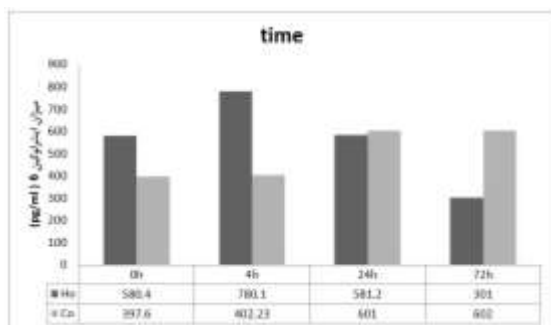
زهر نسبت به مقدار آن در ۴ ساعت پس از تزریق زهر افزایش معنی داری نشان داد ($p < 0.05$). نتایج نشان داد که سطح پلاسمایی IL-6 در ۷۲ ساعت پس از تزریق سم نسبت به مقدار آن در ۲۴ ساعت پس از تزریق سم افزایش یافت، اما این افزایش معنی دار نبود ($p < 0.05$).



شکل ۴: مقایسه میزان اینترلوکین ۶ در زمان های مختلف در گروه های مورد مطالعه (An): دریافت کننده سم عقرب آندروکتونوس-Co: کنترل)

گروه دریافت کننده سم هوتتوتا سلسئی

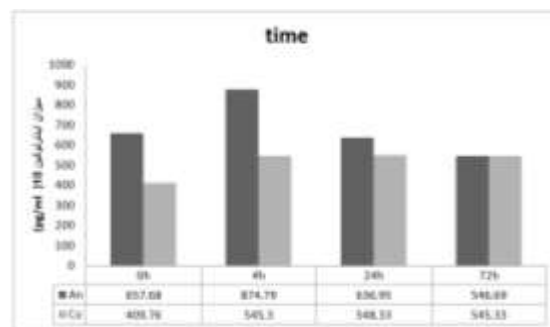
سطح پلاسمایی IL-6 در موش های گروه دریافت کننده زهر در زمان چهار ساعت پس از تزریق زهر به طور چشمگیری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (شکل ۵) ($p < 0.05$). مقایسه سطح پلاسمایی IL-6 در زمان ۲۴ ساعت بین گروه دریافت کننده زهر و کنترل تفاوت معنی داری نشان نداد، اما این سطح در ۷۲ ساعت در موش های کنترل به طور معنی داری بیشتر از گروه دریافت کننده زهر بود ($p < 0.05$). سطح پلاسمایی IL-6 در زمان چهار ساعت نسبت به زمان صفر افزایش قابل توجهی یافت ($p < 0.05$) اما بین زمان ۴ و ۲۴ ساعت تفاوت معنی داری مشاهده نشد. در ۷۲ ساعت، سطح پلاسمایی IL-6 در مقایسه با ۴ ساعت و ۲۴ ساعت کاهش چشمگیری یافت ($p < 0.05$).



شکل ۲: مقایسه میزان اینترلوکین ۱۰ در زمان های مختلف در گروه های مورد مطالعه (Ho): دریافت کننده سم عقرب هوتتوتا-Co: کنترل)

گروه دریافت کننده زهر مزوبوتوس اپئوس

با توجه به نتایج به دست آمده از ELISA، مشاهده شد که میزان IL-10 در زمان های مختلف (صفر، ۲۴ و ۷۲ ساعت) پس از تزریق زیرجلدی سرم فیزیولوژیک تغییر چندانی نداشته و تفاوت معنی دار نبود. و سطح پلاسمایی IL-10 در ۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در زمان صفر افزایش معنی داری داشت ($p < 0.05$). همچنین مشاهده شد که میزان IL-10 در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار چهار ساعت کاهش یافته بود و این تفاوت معنی دار بود ($p < 0.05$). مقدار IL-10 در ۷۲ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر کاهش یافت و به حالت پایدار رسید، اما این تفاوت معنی دار نبود (شکل ۳).



شکل ۳: مقایسه میزان اینترلوکین ۱۰ در گروه های مورد مطالعه (Me): دریافت کننده سم عقرب مزوبوتوس-Co: کنترل)

سطح پلاسمایی IL-6 پس از تزریق زهر عقرب

گروه دریافت کننده زهر آندروکتونوس کراسیکودا

با توجه به نتایج به دست آمده از ELISA، میزان IL-6 در زمان های مختلف (صفر، ۴، ۲۴ و ۷۲ ساعت) پس از تزریق سرم فیزیولوژیک به روش زیرجلدی تغییری نکرد و تفاوت معنی داری بین آن ها مشاهده نشد ($p < 0.05$) (شکل ۴). نتایج نشان داد که در گروه تیمار شده با زهر عقرب، سطح پلاسمایی IL-6 ۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در زمان صفر به طور معنی داری کاهش یافت ($p < 0.05$). براساس نتایج به دست آمده از ELISA، سطح پلاسمایی IL-6 در ۲۴ ساعت پس از تزریق

اختلال در اندام‌های مختلف می‌شود. این سایتوکین‌ها پاسخ ایمنی را تنظیم و تقویت می‌کنند و باعث آسیب بافتی می‌شوند. یکی از نقش‌های حیاتی IL-10 مهار اثرات IL-6 و سایر عوامل پیش‌التهابی، مانند اینترلوکین‌های ۲ و ۸ و ۱۲ و همچنین TNF- α و IL-1B است (۲۰، ۲۱). بیماری‌های خودالتهابی، IL-1B و TNF- α مهم‌ترین محرک‌های تولید IL-10 هستند (۲۲).

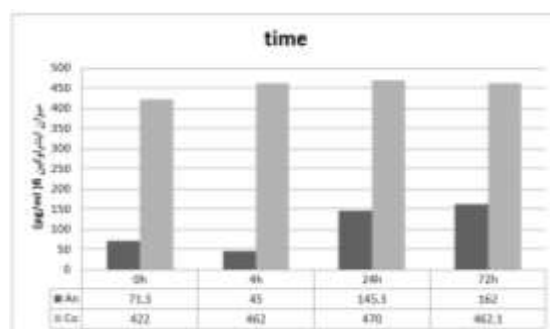
IL-10 آزاد شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اکسیدنیتریک فعال را از ماکروفاژها سرکوب می‌کند و همچنین باعث تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود (۲۲). با توجه به نتایج در هر سه گروه مورد مطالعه که زهر سه گونه عقرب را دریافت کردند، چهار ساعت پس از تزریق زهر، سطح IL-10 افزایش یافت. در مطالعه‌ای که توسط فوکوهارا و همکاران انجام شد، گزارش داد که پس از عقرب‌گزیدگی، سطح پلاسمایی IL-10 در عقرب‌گزیدگی شدید و متوسط در بیماران افزایش می‌یابد (۱۵، ۲۵)، که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد. IL-6 یکی از سایتوکین‌های التهابی ضروری در بدن است که در شرایط مختلف از جمله التهاب، بیماری‌های عفونی از سلول‌های سیستم ایمنی مانند ماکروفاژها ترشح می‌شود و نقش دفاعی مهمی ایفا می‌کند. پاسخ کنترل‌نشده به IL-6 و سایر سایتوکین‌های التهابی مانند IL-1 می‌تواند باعث آسیب پاتولوژیک، اختلالات قلبی و شوک در افراد شود (۲۳). زائرزاده و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که به دنبال تزریق زهر عقرب مزوبوتوس /پئوس، سطح سایتوکین‌های پیش‌التهابی IL-1 و TNF- α در مدل‌های خرگوش دریافت‌کننده زهر این گونه عقرب نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت (۲۴). مهره‌داران شروع به تولید آنتی‌بادی در پاسخ به آنتی‌ژن‌ها از طریق یک سری فرایندهای درگیر در واکنش‌های سلولی می‌کنند. افزایش IL-10 و کاهش IL-6 نشان می‌دهد که اولاً زهر عقرب مزوبوتوس /پئوس اثرات آشکاری در افزایش IL-10 دارد و ثانیاً IL-10 دارای اثرات بازدارنده است (۲۲). مونیکا و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش دادند پس عقرب‌گزیدگی با عقرب *Tityus serrulatus*، سطح پلاسمایی IL-6 در ۱۲، ۳۶ و ۷۲ ساعت پس از عقرب‌گزیدگی افزایش می‌یابد (از طریق الیگوپپتیدهای موجود در سم). و بالاترین میزان آن در ۷۲ ساعت پس از عقرب‌گزیدگی است که کاملاً با نتایج پژوهش حاضر مطابقت دارد (۲۶).

نتیجه‌گیری

شکل ۵: مقایسه میزان اینترلوکین ۶ در زمان‌های مختلف در گروه‌های مورد مطالعه. (Ho: دریافت‌کننده سم عقرب هوتنتوتا - Co-کنترل)

گروه دریافت‌کننده زهر مزوبوتوس /پئوس

با توجه به نتایج به دست آمده از ELISA و مطابق جدول ۶ مشاهده شد که سطح پلاسمایی IL-6 در زمان‌های مختلف (صفر، ۴، ۲۴ و ۷۲ ساعت) پس از تزریق سرم فیزیولوژی به روش زیرجلدی تغییر معنی‌داری نداشت ($p < 0.05$). نتایج نشان داد که در گروه تیمار شده با زهر عقرب، سطح پلاسمایی IL-6 در چهار ساعت پس از تزریق سم در مقایسه با مقدار آن در زمان صفر به شکل معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$). همچنین سطح پلاسمایی IL-6 در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در چهار ساعت پس از تزریق زهر افزایش معنی‌داری نشان داد. ($p < 0.05$) با توجه به نتایج به دست آمده از ELISA و مطابق شکل ۶ مشاهده شد که سطح پلاسمایی IL-6 در ۷۲ ساعت پس از تزریق زهر نسبت به مقدار آن در ۲۴ ساعت پس از تزریق زهر افزایش می‌یابد، اما این افزایش معنی‌دار نبود ($p < 0.05$).



شکل ۶: مقایسه میزان اینترلوکین ۶ در گروه‌های مورد مطالعه (Me: دریافت‌کننده سم عقرب مزوبوتوس - Co: کنترل)

بحث

زهر عقرب حاوی ترکیبات مختلف سمی و ایمنی‌زا است که سلول‌های سیستم ایمنی را تحریک کرده و باعث آزاد شدن واسطه‌های التهابی می‌شود. اگر این واسطه‌های التهابی کنترل نشده باقی بمانند، ممکن است در بیمار طوفان سیتوکینی و شوک سپتیک رخ دهد. در این پژوهش، تأثیر زهر آندروکتونوس کراسیکودا، هوتنتوتا سلسی و مزوبوتوس /پئوس بر بیان سایتوکین‌های (IL-6 و IL-10) در رت به صورت جداگانه بررسی شد. انتشار سایتوکین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی باعث علائم بالینی مانند دیسترس تنفسی حاد، سندرم التهابی سیستمیک و

7. Gross, A. and MacKinnon, R. Agitoxin footprinting the Shaker potassium channel pore," Neuron.1996; 16(2):399-406.

8. MacKinnon, R.; Reinhart, P. H. and White, M. Charybdotoxin block of Shaker K⁺ channels suggests that different types of K⁺ channels share common structural features," Neuron.1988(10) : 997-1001.

9. Marty, C.; Misset, B.; Tamion, F.; Fitting, C.; Carlet, J. and Cavaillon, J. M. "Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin," Critical Care Medicine.1994; 22(4): 673-679.

10. Pinsky, M. R.; Vincent, J. L.; Deviere, J.; Alegre, M. ; Kahn, R. J. and Dupont, E. .Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality, Chest.1993; 103(2):565-575.

11. Bone, R. C. "Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS)," Annals of Internal Medicine. 1996; 125(8): 680-687.

12. Howard, M.; Muchamuel, T.; Andrade, S. and Menon, S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia,"Journal of Experimental Medicine.1993; 177(4):1205- 1208.

13.Kadkhodaei Eliadrani M, Hanifi H, Amouzgari Z. Isolation and purification of the toxic fractions of the scorpion *Mesobutus opius* venom. Southern Medicine [Internet]. 2015;9(1):9-19.

14. Razi Jalali M., Fatemi Tabatabai R., Shirali T. Comparative study of the effects of *Hemiscorpius lepturus*, *Hottentotta saulsi* and *Mesobotus epeus* on the function of blood coagulation system in rats. First National Congress of Veterinary Laboratory Sciences. 2009

15. Murthy K. On scorpion envenoming syndrome: problems of medical ethics and accountability in medical research in India. Journal of Venomous Animals and Toxins. 2002;8:3-17.

16. Sharifinia, Narges; Gowhari, Iman; Hoseiny-Rad, Manijeh; Aivazi, Ali Ashraf. "Fauna and Geographical Distribution of Scorpions in Ilam Province, South Western Iran". Journal of Arthropod-Borne Diseases. 2017; 11 (2): 242-248.

17. Jalali A, Pipelzadeh MH, Taraz M, Khodadadi A, Makvandi M, Rowan EG. Serum TNF-alpha levels reflect the clinical severity of envenomation following a *Hemiscorpius lepturus* sting. Eur Cytokine Netw. 2011;22 (1):5-10.

براساس نتایج پژوهش حاضر، زهر عقرب احتمالاً سطح IL-10 را در مراحل اولیه گزش افزایش می‌دهد و از طرف دیگر، با توجه به اینکه اینترلوکین ۱۰ اثرات مهارى بر تولید اینترلوکین ۶ (سیتوکین پیش‌التهابی) دارد، می‌تواند این اثرات را توجیه کند. دلیل دیگر تمایل سیستم ایمنی بدن به مقابله با آنتی‌ژن‌های خارجی و جلوگیری از آسیب بیشتر به بدن است (۵).

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی و تولید که تصویب و پشتیبانی مالی این پروژه را عهده‌دار بوده‌اند تشکر می‌شود. در خاتمه از تمام همکاران شعبه اهواز که در انجام این تحقیق همکاری داشته‌اند کمال تشکر و سپاسگزاری به عمل می‌آید.

تضاد منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچگونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع مالی

این تحقیق بخشی از طرح مصوب شماره ۰۰۰۷۹۵-۰۴۸-۱۸-۲-۸۳ موسسه تحقیقات واکنس و سرم سازی رازی می‌باشد.

منابع

1. Schwerdt L, Copperi S, Pompozzi G, Ferretti N. Diversity and seasonal composition of the scorpion fauna from a mountainous system on pampean grasslands in central Argentina. Studies on Neotropical Fauna and Environment. 2016; 51(3): 169-175.

2. Cala-Riquelme F, Colombo M. Ecology of the scorpion, *Microtityus jaumei* in Sierra de Canasta, Cuba. Journal of Insect Science. 2011; 11(1): 86.

3. Dehghani R, Fathi B. Scorpion sting in Iran: a review. Toxicon. 2012; 60(5): 33.

4. Ismail, M. The scorpion envenoming syndrome," Toxicon,1995; 33(7) :825-858.

5. Mebs, D. Scorpions and snakes, such as cobras, mambas and vipers made the African continent famous for venomous animals," Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique.2002 ;95(3): 131.

6. Radmanesh M. Androctonus crassicauda sting and its clinical study in Iran. Journal of Tropical Medicine and Hygiene.1990; 93: 323-326.

22. Sofer S, Gueron M, White RM, Lifshitz M, Apte RN. Interleukin-6 release following scorpion sting in children. *Toxicon*. 1996;34(3):389-92.
23. Ehsan, Z, et al., Neutralizing effects of polyvalent scorpion venom against the inflammatory response induced by the scorpion venom of *Mesobotus eupeus*. *Razi Archive*, 1393.2: 171-177.
24. Magalhães MM, Pereira ME, Amaral CF, Rezende NA, Campolina D, Bucarechi F, Gazzinelli RT, Cunha-Melo JR. Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon*. 1999 ;37(8):1155-1164.
25. Shichor, I.; Zlotkin, E.; Ilan, N., et al., Domain 2 of *Drosophila* para voltage-gated sodium channel confers insect properties to a rat brain channel," *Journal of Neuroscience*.2002;22(11): 4364–4371.
26. Yatani, A. ; Kirsch, G. E. ; Possani, L. D. and Brown, A. M. Effects of New World scorpion toxins on single-channel and whole cell cardiac sodium currents," *American Journal of Physiology*.1988 ; 25(3):443–451.
18. Fukuhara YD, Reis ML, Dellalibera-Joviliano R, Cunha FQ, Donadi EA. Increased plasma levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon*. 2003;41(1):49-55.
19. Jyonouchi H, Geng L, Davidow AL. Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: an inflammatory subtype? *Journal of Neuroinflammation*. 2014;11(1):1-13.
20. Asadullah, K.; Sterry, W. and Volk, H. D. Interleukin-10 therapy—review of a new approach," *Pharmacological Reviews*.2003; 55(2):241–269.
21. Goldman, D.; Cho, Y.; Zhao, M. L.; Casadevall, A. and Lee, S. C. Expression of inducible nitric oxide synthase in rat pulmonary *Cryptococcus neoformans* granulomas," *American Journal of Pathology*.1996; 148(4):1275–1282.