



عقرب گزیدگی و نقش موسسه رازی در توسعه دانش فنی تولید پادزهر

فاطمه ثعلبی*

عضو هیات علمی (استادیار)، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی شعبه جنوب غرب کشور، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج

کشاورزی، اهواز، ایران.

نویسنده مسئول: فاطمه ثعلبی f.salabi@rvsri.ac.ir

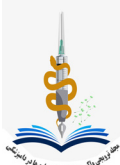
تاریخ دریافت: ۱۳-۰۶-۱۴۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۰-۱۰-۱۴۰۲

چکیده

عقرب گزیدگی یک مشکل جدی بهداشت عمومی در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری از جمله ایران است که منجر به مرگ کودکان و افراد ناتوان می شود. تقریباً ۲۲۳۱ گونه عقرب در سراسر جهان یافت می شود اما تعداد کمی از آنها برای انسان خطر آفرین می باشند. با این وجود، تعداد موارد عقرب گزیدگی در سراسر دنیا قابل توجه است. برای درمان عقرب گزیدگی از راهبردهای مختلفی از جمله استفاده از پادزهر، به ویژه برای بیماران با علائم شدید استفاده می کنند. در سال ۱۹۰۹ چارلز تاد تولید یک پادزهر علیه سم عقرب *Buthus quinquestriatus* را با ایمن سازی اسبها با سم خام به عنوان آنتی ژن، شرح داد. براساس کار تاد، محققان در سراسر جهان شروع به تولید پادزهر با استفاده از همان رویکرد کردند. در ایران نیز در سال ۱۳۵۱، اولین پادزهر عقرب گزیدگی با استفاده از زهر ۶ گونه از خطرناک ترین عقربها و با جداسازی ایمونوگلوبولین G (IgG) توسط موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی تولید گردید. علی رغم دستیابی به نتایج رضایت بخش با استفاده از این رویکرد، محققان در حال مطالعه روی رویکردهای جایگزینی برای تولید پادزهر عقرب گزیدگی هستند ولی هیچ یک از این رویکردهای جدید تاکنون به مرحله تولید انبوه نرسیده است.

واژگان کلیدی

عقرب گزیدگی، پادزهر، ایمونوگلوبولین، موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی



بیان مسئله و اهمیت موضوع

پس از مارگزیدگی، نیش عقرب منبع اصلی گزش انسان در سراسر جهان است (۱). تاکنون در بسیاری از اکوسیستم‌های زمینی در سطح جهانی حدود ۲۲۳۱ گونه عقرب، در ۲۰۸ جنس و ۲۰ خانواده شناخته شده است که ۵۰ گونه عقرب که اکثراً متعلق به خانواده بوتیده هستند، از نظر پزشکی دارای اهمیت هستند. از این تعداد، ۶۸ گونه از ۱۹ جنس متعلق به سه خانواده بوتیده (Buthidae)، اسکورپیونیده (Scorpionidae) و همی‌اسکورپیده (Hemiscorpionidae) در ایران ثبت شده است (۲). از بین این گونه‌های شناخته شده عقرب، تنها چند گونه انسان را تهدید می‌کنند. با این حال، عقرب‌گزیدگی به‌عنوان یک مشکل بهداشتی قابل توجه در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری از جمله ایران محسوب می‌شود که در برخی از موارد (بیشتر کودکان و افراد ناتوان) سبب مرگ نیز می‌گردد. آمار عقرب‌گزیدگی در دنیا حدود ۱/۲ میلیون نفر در سال گزارش شده که از این تعداد حدود ۳۲۵۰ مورد، منجر به مرگ و میر می‌گردد (۳). در کشور ایران سالانه حدود ۵۰/۰۰۰ مورد عقرب‌گزیدگی با حدود ۵۰ نفر فوتی گزارش شده است که بیش‌ترین آمار عقرب‌گزیدگی مربوط به استان خوزستان و ناشی از گزش با گونه‌های جنس *Androctonus* و *Hemiscopius* است (۱-۹).

مطالعات نشان داده که عوارض عقرب‌گزیدگی و شدت آثار بالینی آن‌ها به عوامل متعددی از جمله؛ سبک زندگی افراد، وضعیت مسکن، خدمات بهداشتی، گونه‌های موجود در هر منطقه جغرافیایی، دفعات و میزان زهر تزریق شده به فرد آسیب دیده، زمان مراجعه‌ی فرد به اورژانس، وضعیت سلامتی، سن و وزن فرد عقرب‌گزیده بستگی دارد (۱). در برخی موارد، عقرب‌گزیدگی فقط با درد و تورم موضعی همراه است که در این صورت به اقداماتی مانند کمپرس سرد و مراقبت از زخم اکتفا می‌شود درحالی‌که تعدادی از گونه‌های عقرب مسمومیت‌های قابل توجهی ایجاد می‌کنند. در زیر به برخی از عوارض گزش با عقرب‌های آندروکتونوس کراسی‌کودا و همی‌اسکورپیوس‌لپتروس به عنوان خطرناک‌ترین عقرب‌های کشور اشاره می‌شود (۸).

عوارض گزش با عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتروس

عقرب همی‌اسکورپیوس‌لپتروس (تصویر شماره C۱) عامل اصلی بسیاری از مرگ و میرهای ناشی از عقرب‌گزیدگی در استان خوزستان و هرمزگان است (۲). این عقرب یکی از مهم‌ترین گونه‌های پزشکی از نظر علائم بالینی است (۹). تظاهرات بالینی *H. lepturus* بسیار گسترده و متفاوت است. این علائم هم به صورت موضعی و هم به صورت سیستمیک بروز می‌کنند. برخلاف سایر عقرب‌گزیدگی‌ها، بسیاری از افراد گزیده شده با این عقرب به ویژه بزرگسالان، در ۲۴ تا

۷۲ ساعت اول وضعیت عمومی طبیعی دارند و ممکن است هیچ علامتی نداشته باشند. تظاهرات بالینی در بیمار به تدریج یا با هم به مدت ۲ تا ۷ روز پس از گزش مشاهده می‌شوند (۲). دلیل این امر جذب آهسته سم و همچنین عدم احساس درد در موقع گزش، به دلیل وجود پروتئین ضد درد به نام لپتوسین در زهر این عقرب (۱) است که موجب شده علائم موضعی یا سیستمیک در قربانیان قابل پیش‌بینی نباشد.

عوارض گزش با عقرب آندروکتونوس کراسی‌کودا

زهر عقرب *Androctonus crassicauda* (تصویر شماره D۱) حاوی پپتیدهای نوروتوکسیک است به همین دلیل اولین علائم گزش با این عقرب شامل درد و سوزش در محل گزش است (۶ و ۱۰). علائم عمومی مشاهده شده پس از گزش با این عقرب شامل: بی‌قراری، سرگیجه، بیهوشی، خواب آلودگی، حرکت سریع، ناگهانی و غیرارادی چشم‌ها، افزایش ترشح غدد برون ریز (غدد عرق، غدد اشکی، غدد بزاقی)، افزایش دفعات مدفوع و ادرار هستند (۲). علائم بالینی مانند درد شدید، بی‌حسی اندام نیش‌دار، درد شکم، نشت مایع مغزی نخاعی به بیرون (رینوره)، ترشح بیش از حد بزاق، تند تپشی، تند نفسی، نبض رشته‌ای، کاهش رفلکس‌های تاندون، افت فشار خون، تشنگی شدید، استفراغ خونی، استفراغ کف‌آلود، کما و مرگ در قربانیان گزیده شده با این عقرب مشاهده شده است (۱ و ۲).

در مورد عوارض ناشی از گزش با عقرب‌های *Hottentotta saulcyi* (تصویر شماره A۱)، *Hottentotta schach* (تصویر شماره B۱) و *Odontobuthus doriae* (تصویر شماره F۱) اطلاعات کافی وجود ندارد. عقرب ادنتوبوتوس پراکنندگی جغرافیایی کمی در دنیا دارد و تحقیقات چندانی در مورد عوارض و پیامدهای گزش این جانور خطرناک در ایران صورت نگرفته است (تصویر شماره F۱). نیش این عقرب تا حدودی شبیه به نیش *Androctonus crassicauda* است. بلافاصله در محل گزش درد شدید و طاقت‌فرسا مشاهده شده است بطوری‌که بی‌حس کننده‌های موضعی تأثیری در کاهش درد ندارند. تظاهرات بالینی غیر از درد شامل بی‌قراری و انقباضات شدید عضلانی است که ناشی از افزایش ترشح استیل‌کولین است (۲).

زهر عقرب *Mesobuthus eupeus* (تصویر شماره E۱) بر سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد و پاسخ‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک را تحریک می‌کند (۲). نیش این عقرب باعث درد شدید تا متوسط در اطراف محل نیش می‌گردد. زمانی که عقرب‌گزیدگی رخ می‌دهد، درد تنها دلیل مراجعه بیمار به پزشک و درخواست کمک پزشکی است. بنابراین، شناخت علائم موضعی و سیستمیک و تفاوت آن‌ها در بیماران مختلف در مناطق پرخطر ضروری است. ثابت شده که استفاده از پادزهر در درمان عقرب‌گزیدگی میزان مرگ



تصویر شماره ۱- شش گونه عقرب مورد استفاده در تولید پادزهر عقرب‌گزیدگی موسسه رازی. به ترتیب شامل عقرب‌های (A) *Hottentotta saulcyi*, (B) *Hottentotta schach*, (C) *Hemiscorpius lepturus*, *Androctonus crassicauda* (D), (E) *Mesobuthus eupeus* و (F) *Odontobuthus doriae* می‌باشند

آنتی‌ونوم تولید شده دارای فعالیت خنثی‌کنندگی ضعیفی بود. تا اینکه *Vilela* و همکاران در سال ۱۹۱۷ اولین پادزهر موثر برزیلی را در اسب‌ها علیه سم عقرب تولید کرد. این محققین برای تولید پادزهر از زهر عقرب *T. serrulatus* که دارای زهر سمی‌تری نسبت به گونه *T. bahiensis* بود استفاده کردند. در سال ۱۹۱۸ تولید پادزهر علیه گونه‌های *Tityus* برزیلی در مقیاس بزرگ انجام شد. نسل اول پادزهرها تنها از پلاسمای خون بدون سلول تولید شد. در سال ۱۹۲۷، برای استفاده از پادزهر تولیدی در انسان، ایمونوگلوبولین‌ها از پلاسمای اسب خالص‌سازی شدند. فرمول‌های مشکل از آنتی‌بادی‌های خالص‌شده دارای سطوح پایین‌تری از آلودگی (یعنی پروتئین‌های خون موجود در پلاسما یا سرم) بودند و در نتیجه از ایجاد برخی از عوارض جانبی مرتبط با

و میر آن را تقریباً به صفر می‌رساند.

دستاورد

اولین پادزهر عقرب‌گزیدگی در سال ۱۹۰۹ با ایمن‌سازی اسب‌ها علیه سم عقرب *Buthus quinquestriatus* بومی کشور مصر، توسط تیم تولید شد (۷). در آن زمان، روش سم‌گیری از عقرب‌ها معمولاً قطع غدد زهر و عصاره‌گیری از آن‌ها بود. به دلیل عدم خلوص سم استخراج شده، تزریق زهر به حیوانات با علائم مسمومیت مختلفی از جمله: درد در محل تزریق، اسهال، ترشح بزاق، تعریق و کزاز همراه بود. به همین منظور برای به‌حداقل رساندن علائم مسمومیت حیوانات مورد استفاده جهت تولید پادزهر، زهر استخراج یافته را قبل از تزریق با ید مخلوط می‌کردند. پس از آن، Maurano در سال ۱۹۱۵ اولین پادزهر برزیلی را علیه سم *Tityus bahiensis* با توسعه روش تاد تولید کرد. با این حال،

جهان بهبود بخشیده است. در این رویکرد برای از بین بردن بیشتر علائم مرتبط با سروتراپی، آنتی‌بادی‌های خالص شده در معرض آنزیم پپسین قرار می‌گیرند تا قطعات Fab تولید شود. قطعات Fab علاوه بر خنثی‌سازی زهر، اثرات نامطلوب ناشی از واکنش بدن انسان به آنتی‌بادی بیگانه اسب را نیز به حداقل می‌رساند. در حال حاضر بخش تصفیه سرم‌های درمانی موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی واقع در کرج و اهواز با تولید سالانه حدود ۲۰۰-۱۵۰ هزار آمپول ۵ میلی‌لیتری پادزهر درمانی عقرب گزیدگی نقش موثری در پیشگیری از مرگ و میر ناشی از عقرب گزیدگی در کشور ایفا می‌نماید (تصویر شماره ۲). البته ظرفیت تولید کنونی موسسه بیش از این میزان است و تولید بر اساس نیاز کشور انجام می‌گردد. در صورت فراهم شدن امکان صادرات این فرآورده به کشورهای همسایه، موسسه قادر به افزایش ظرفیت تولید پادزهر عقرب گزیدگی خواهد بود. موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی به‌عنوان بزرگترین مرکز تولید پادزهر عقرب و مارگزیدگی در کشور عهده‌دار تحقیقات گسترده در این زمینه نیز می‌باشد. سالانه تعداد زیادی طرح تحقیقاتی جهت توسعه پادزهر تولیدی و استفاده از روش‌های جدید در تولید پادزهر انجام

سروتراپی جلوگیری می‌کردند (۷). تولید پادزهر چند ظرفیتی عقرب گزیدگی در کشور اولین بار در سال ۱۳۵۱ توسط موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی (تصویر شماره ۲) به دنبال ایمن‌سازی اسب‌ها علیه زهر ۶ گونه (عقرب‌های *Androctonus crassicauda*, *Hottentotta saulcyi*, *Mesobuthus eupeus*, *Odontobuthus doriae*, *Hottentotta schach* و *Hemiscorpius lepturus*) از خطرناک‌ترین گونه عقرب‌هایی که بیش‌ترین تهدید را برای سلامت جامعه انسانی دارند و با جداسازی ایمونوگلوبولین G (IgG) انجام شد. مراحل تولید پادزهر که به ترتیب شامل؛ جمع‌آوری عقرب‌ها، سم‌گیری از عقرب‌ها (تصویر شماره ۳)، خشک کردن زهر، افزودن ادجوانت فروند (کامل و ناقص)، تولید آنتی‌ژن مورد نیاز با فرموله کردن زهر ۶ گونه عقرب، ایمن‌سازی اسب‌ها، خونگیری از اسب‌ها، جداسازی پلاسما و تصفیه و تخلیص آنتی‌بادی‌های اختصاصی زهر هستند تماماً در موسسه رازی و توسط متخصصین این مرکز انجام می‌گیرد. موسسه رازی برای تولید پادزهر عقرب گزیدگی از رویکردی استفاده می‌کند که تولید پادزهر را در سراسر



تصویر شماره ۲- ایمونوگلوبولین چندظرفیتی ضد زهر عقرب و مار موسسه رازی

است. تحقیقات زیادی در زمینه شناسایی خواص درمانی یا آثار پاتوبیولوژیکی اجزای زهر نیز انجام شده است. در چندین مطالعه، نوروتوکسین‌ها، پروتئین‌هایی از زهر که روی کانال‌های یونی (مانند کانال‌های سدیم، پتاسیم، کلسیم و کلرید) عمل می‌کنند، به‌عنوان سمی‌ترین اجزای زهر عقرب شناخته شده‌اند که عامل ایجاد بسیاری از عوارض عقرب‌گزیدگی هستند. با این حال، در برخی از مطالعات آنزیم‌های موجود در زهر مانند هیالورونیدازها، پروتئازها و فسفولیپازها به‌عنوان عامل ایجاد برخی از علائم مرتبط با مسمومیت با زهر عقرب معرفی شده‌اند (۶). یکی دیگر از دستاوردهای بزرگ موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی راه‌اندازی زیست بوم‌های طبیعی برای نگهداری مجموعه حیوانات سمی می‌باشد. راه‌اندازی مرکز پایلوت تکثیر و نگهداری جانوران سمی علاوه بر تامین زهر مورد نیاز برای مطالعات بیولوژیکی زهر، تضمین کننده تامین زهر کافی در فواصل زمانی طولانی‌تری برای تولید پادزهر مورد استفاده در درمان مسمومیت انسانی می‌باشد. علاوه بر پروتکل‌های معمول که از زهر خام به‌عنوان آنتی‌ژن استفاده می‌کنند، رویکردهای جدیدتری با استفاده از زهر سم‌زدایی شده، سموم نو ترکیب یا پپتیدهای سنتز شده برای بهبود کارایی پادزهر ایجاد شده است. با این حال، تا آنجا که ما می‌دانیم، هیچ یک از این ایمونوژن‌ها تا به امروز در تولید پادزهر تجاری استفاده نشده‌اند.

می‌گردد که نتیجه آن علاوه بر بهبود پادزهر، چاپ مقالات در نشریات معتبر دنیا است که باعث شده علاوه بر صادرات پادزهر عقرب‌گزیدگی، موسسه رازی در انتقال دانش فنی تولید این فرآورده بیولوژیک به کشورهای همسایه نیز پرچم دار باشد. شناسایی گونه‌های مختلف عقرب و ترکیبات سازنده زهر آن‌ها از دستاوردهای دیگر موسسه رازی محسوب می‌شود. اولین اقدام جهت شناسایی و دسته‌بندی گونه‌های مختلف عقرب ایران توسط دکتر فرزانه پی و همکاران در موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی انجام گردید که حاصل آن چاپ کتابی به نام عقرب شناخت در سال ۱۳۶۶ بود. در زمینه شناسایی ترکیبات زهر نیز طرح‌های تحقیقاتی زیادی در موسسه رازی انجام شده و مقالات زیادی منتشر شده است. در این مطالعات گزارش شده که زهر عقرب از غلظت‌های مختلفی از پروتئین‌های سمی از جمله نوروتوکسین، کاردیوتوکسین، نفروتوکسین، سم همولیتیک، مولکول‌های با وزن مولکولی نسبتاً کم و آنزیم‌هایی مانند فسفودی استرازها، فسفولیپازها، هیالورونیدازها و گلیکوزان‌ها تشکیل شده است (۶) که برخی از اجزای زهر خواص درمانی مانند ضد سرطان، ضد میکروبی، ضد صرع، ضد درد و ضد مالاریا داشته و برخی دیگر باعث ایجاد مسمومیت و عوارض پس از گزش در انسان می‌گردد (۶). بنابراین شناسایی اجزای زهر که آثار درمانی یا پاتوبیولوژیکی دارند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار



تصویر شماره ۳- جمع آوری عقرب‌ها و استحصال سم به روش شوک الکتریکی

pionism in Shiraz (2012-2016); development of a clinical severity grading for Iranian scorpion envenomation. MJIRI. 2017; 31(27): 1-9.

4. Salabi F, Jafari H, Navidpour S, Sadr AS. Systematic and computational identification of *Androctonus crassicauda* long non-coding RNAs. Scientific reports. 2021; 11(1): 4720.

5. Salabi F, Jafari H. Differential venom gland gene expression analysis of juvenile and adult scorpions *Androctonus crassicauda*. BMC genomics. 2022; 23(1): 636.

6. Salabi F, Jafari H. New insights about scorpion venom hyaluronidase; isoforms, expression and phylogeny. Toxin reviews. 2023; 42(1): 69-84.

7. Carmo AO, Chatzaki M, Horta CC, Magalhães BF, Oliveira-Mendes BB, Chávez-Olórtegui C, Kalapothakis E. Evolution of alternative methodologies of scorpion antivenoms production. Toxicon. 2015; 97:64-74.

8. Baradaran, M., Salabi, F. Genome-wide identification, structural homology analysis, and evolutionary diversification of the phospholipase D gene family in the venom gland of three scorpion species. BMC Genomics 24, 730 (2023).

9. Baradaran M, Jalali A, Jolodar A. Molecular diagnosis of *Wolbachia* endosymbiont from Iranian scorpion *Hemiscorpius lepturus* using polymerase chain reaction (PCR) amplification of 16S rDNA gene. African Journal of Biotechnology. 2011; 10(85), 19802-19206.

10. Boghoozian A, Nazem H, Fazilati M, Hejazi SH, Sheikh Sajjadi M. Toxicity and protein composition of venoms of *Hottentotta sauleyi*, *Hottentotta schach* and *Androctonus crassicauda*, three scorpion species collected in Iran. Veterinary Medicine and Science. 2021; 7(6), 2418-2426.

توصیه تروپیک

هدف از درمان عقرب گزیدگی مبارزه با علائم با استفاده از مسکن‌ها و سروتراپی است. بر اساس مطالعات انجام شده بهترین و مفیدترین راه درمان عقرب گزیدگی استفاده از پادزهر می‌باشد. پادزهر فقط باید توسط پزشکان در بیمارستان به صورت داخل وریدی تجویز شود. علائم حیاتی بیمار باید دائماً کنترل شود و هرگونه تغییر در وضعیت بالینی بیمار که نیاز به مداخله پزشکی دارد باید به سرعت توسط کادر پزشکی آموزش دیده انجام شود. اثربخشی درمان با فاصله زمانی که بین گزش و تجویز پادزهر سپری می‌شود ارتباط مستقیمی دارد. لذا در صورت عقرب گزیدگی انتقال سریع فرد آسیب دیده به نزدیک‌ترین مرکز درمانی که امکان تزریق پادزهر در آنجا وجود دارد باید در اولویت باشد. بریدن، مکیدن، سوزاندن یا داغ کردن محل گزش توصیه نمی‌شود. حفظ آرامش و خونسردی در مصدوم و کمک کنندگان به او الزامی است زیرا آرامش فرد باعث کندتر شدن جذب زهر می‌شود. آسیب دیده باید هرچه سریع‌تر به مرکز درمانی مجهز انتقال یابد. در حین انتقال باید تا حد امکان از حرکت دادن اندام آسیب دیده خودداری شود؛ زیرا هرگونه افزایش حرکت یا انقباضات عضلانی باعث انتشار سم از محل گزیدگی و افزایش جذب سیستمیک آن می‌شود. قبل از انجام کمک‌های اولیه، باید محل حادثه جهت جلوگیری از گزش مجدد ارزیابی و تا رسیدن وسیله نقلیه، مصدوم از محل حادثه دور گردد.

فهرست منابع

1. Bagheri-Ziari S, Shahbazzadeh D, Sardari S, Sabatier JM, Pooshang Bagheri K. Discovery of a new analgesic peptide, leptucin, from the Iranian scorpion, *Hemiscorpius lepturus*. Molecules. 2021; 26(9), 2580.
2. Dehghani R, Ghorbani A, Varzandeh M, Karami-Robati F. Toxicity mechanism of dangerous scorpion stings in Iran. Journal of arthropod-borne diseases. 2023; 17(2), 105.
3. Sanaei-Zadeh H, Marashi SM, Dehghani R. Epidemiological and clinical characteristics of scor-

