Archive of SID

دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال نوزدهم، شماره ۴، صفحه ۷۷۲ - ۷۳۶ (مهر و آبان ۱۳۹۵)

Iran South Med J 2016;19(4): 736-772

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

توکسینولوژی لقمه ماهیان

غلامحسین محبی[1*]، زهرا امینی‌خوئی [1]، ایرج نبی‌پور [1]

[1] مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

(دریافت مقاله: ۹۵/۵/۱۴- پذیرش مقاله: ۹۵/۶/۳)

چکیده

زمینه: لقمه ماهیان، متعلق به کلاس غضروف ماهیان (***Chondrichthyes***) هستند. آنها در آب‌های شیرین و اقیانوس‌های سراسر جهان زندگی می‌کنند. آنها دارای خارهای زهراگینی در کنار پایه دم می‌باشند. اندام زهری خاردار آنها با سلول‌های ترشحی پوشیده شده که سبب آسیب‌های جدی به انسان‌ها می‌گردند. در این مطالعه مروری، توکسینولوژی این جانوران زهرآگین مورد بررسی قرار می گیرد.

یافته‌ها: برخی از علائم تلقیح زهر، شامل درد فوری و شدید، التهاب و نکروز پوستی، زخم خونریزی دهنده، ادم حاد، ترشح بزاق، تهوع، استفراغ، اسهال، تب، سردرد، گرفتگی عضلانی، لرزش، پارالیزی، دیس پنه، کلاپس قلبی- عروقی، انقباض عروق محیطی، تشنج، کما و به ندرت مرگ می‌باشند. زهر، حاوی سروتونین، ۵-نوکلئوتیداز، استیل کولین، فسفودی استراز، آنزیم‌های پروتئولیتیک علیه کازئین، ژلاتین، و فیبرینوژن و توکسین‌هایی نظیر سیستاتین‌ها، گالکتین، پروکسیرودوکسین ۶، اورپوترین و پورفلان و همچنین پپتیدها و پروتئین‌های دیگر مشتمل بر هموگلوبین زیر واحد آلفا، فعال‌کننده ۲ **GM** گانگلیوزیدی، گلوتاتیون **S**- ترانسفراز مو، مهارکننده الاستاز لکوسیت، ترانسدولاز، **ATP** سنتاز، نوکلئوزید دی فسفات کیناز و فیلامان‌های متوسط نوع **III** می‌باشند. گالاکتین، دارای عملکردهای مختلفی چون فعالیت‌های ضد انعقادی، پیش انعقادی، مدولاسیون پلاکتی، میوتوکسیک و هماگلوتیناسیون می‌باشد. سیستاتین‌ها، مهارکننده‌های قوی سیستئین پروتئینازها، از جمله پاپائین و کاتپسین‌ها هستند. یکی از عملکردهای اصلی پروکسیردوکسین، هیدرولیز لیپیدها از طریق فعالیت **PLA۲** می‌باشد. مشخص شده است که اورتوپورین و پورفلان به ترتیب دارای اثرات تنگ کننده عروقی و التهابی هستند.

نتیجه‌گیری: زهر لقمه ماهی‌ها دارای توکسین‌ها و ملکول‌های فعال زیستی مختلفی با مکانیسم‌های سمیت متنوع، می‌باشند. درک کامل مکانیسم‌های سمیت و تظاهرات بالینی تلقیح زهر لقمه ماهی‌ها، به پزشکان و توکسینولوژیست‌ها، توانایی مدیریت درمان آسیب با این جانوران را به طور مؤثری فراهم می‌نماید.

واژگان کلیدی: لقمه ماهیان، توکسینولوژی، توکسین

[*] بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی خلیج‌فارس، پژوهشکده علوم زیست پزشکی خلیج‌فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

Email: mohebbihsn@yahoo.com

[*] این پروژه با حمایت‌های کرسی پژوهشی پزشکی دریایی، (مصوب صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور) معاونت علمی و فناوری ریاست جمهوری به انجام رسید.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

مقدمه

لقمه ماهیان و کوسه‌ها متعلق به کلاس غضروف ماهیان، برای سال متمادی، موضوع مورد علاقه جانورشناسان بوده‌اند. یکی از ویژگی‌هایی که اعضاء کلاس غضروف ماهیان را متمایز از ماهیان استخوانی و دیگر مهره‌داران عالی می‌نماید این است که به جای استخوان، دارای اسکلتی از جنس غضروف هستند (۱ و ۲). از جمله هم گروه‌های لقمه ماهیان را می‌توان اره ماهی‌ها (sawfishes)، گیتار ماهی‌ها، سپر ماهیان برقی (electric rays)، لقمه ماهیان عقابی و مانتاس‌ها (mantas) ذکر نمود. لقمه ماهیان ممکن است در خطوط ساحلی و به ندرت تا اعماقی حدود ۱۵۰۰ فاتوم یافت گردند (۱).

از نظر طبقه‌بندی علمی، حدود ۶۳۱ گونه مختلف از لقمه ماهیان (یا باتوئیدها (batoids))، متعلق به ۲۳ خانواده، مشتمل بر حدود ۵۵ درصد ماهیان غضروفی موجود در جهان، وجود دارد (۳).

اگر چه کوسه‌ها ممکن است بدون هیچ هشداری به انسان حمله نمایند؛ لقمه ماهی‌ها مطیع و معمولاً غیرمهاجم بوده و به انسان حمله نمی‌کنند؛ مگر اینکه توسط غواصان، گردشگران، شناگران ساحلی و یا گرفتار در تور ماهیگیران، برآشفته گردند (۴ و ۵). در موارد بسیار نادر، لقمه ماهی با غرق نمودن قایق‌های موتوری، موجب صدمات کشنده به انسان گردیده‌اند. گزارش چند فوت ناشی از صدمات نافذ لقمه ماهی به قفسه سینه و زخم سپتیک نیز موجود است (۵ و ۶).

از آنجا که لقمه ماهی‌ها ممکن است در تمام اقیانوس‌های گرمسیری و معتدل در سراسر جهان و حتی در بسیاری از رودخانه‌های آب شیرین گرمسیری یافت شوند، بنابراین آسیب با آنها در انسان به طور گسترده‌ای از نظر جغرافیایی رایج و اما به ندرت مهلک هستند (۵).

بر طبق یک مطالعه در سال ۱۹۹۸در ایالات متحده به تنهایی، سالانه بین ۷۵۰ تا ۲۰۰۰ آسیب با لقمه ماهی گزارش گردیده است که در مقایسه با گزش‌های دیگر- نظیر عقرب ماهی با بیش از ۳۰۰ مورد سالانه- قابل ملاحظه می‌باشد (۵ و ۷).

آسیب با لقمه ماهی به عنوان یک گروه مهم ولی بسیار قابل پیشگیری در گستره ماهیان زهرآگین دریایی محسوب می‌گردد (۸).

از سال ۱۹۵۰، صدمات ناشی از لقمه ماهی در بخش‌های اورژانس یا مراکز کنترل سموم فقط به صورت گذشته‌نگر و آن هم اغلب، به صورت ناقص توصیف گردیده است و هیچ تحقیقات مشترک آینده‌نگر چند مرکزی جامعی توسط مراکز پزشکی ساحلی به منظور بررسی صدمات لقمه ماهی انجام نشده است. مسافران مناطق پر خطر، بیشتر تعطیلات و اوقات فراغت خود را بیشتر صرف کاوش سواحل و صخره‌های گرمسیری در مناطق جزیره‌ای، به صورت تنها و بدون دسترسی فوری به خدمات مراقبت‌های بهداشتی پیشرفته می‌گذرانند و از این رو، پتانسیل بیشتری را برای آسیب با لقمه ماهی‌ها خواهند داشت. بنابراین، استراتژی مدیریت درمان صدمات با لقمه ماهی، توانایی پزشکان در مدیریت بهتر آن و جلوگیری از آسیب لقمه ماهی در این مسافران، از نیازهای مبرم این مناطق تلقی می‌گردد (۵).

آناتومی خارجی لقمه ماهی‌ها

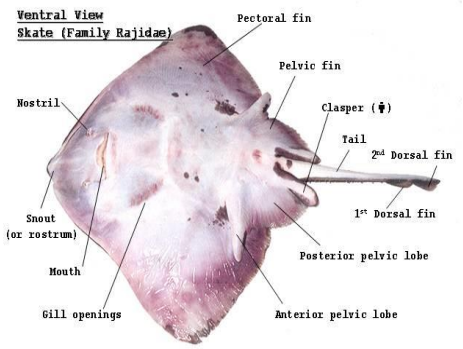
شکل (۱) آناتومی نمای جلو (الف) و پشت یک اسکات (ب) از خانواده راژیده (Rajidae)، همراه با یک تصویر شماتیک از آناتومی اسکات‌ها و رای‌ها (ج) را نشان می‌دهد. ما در این نوشتار به مجموع اسکات‌ها و رای‌ها، لقمه ماهی اطلاق می‌نماییم.

www.SID.ir

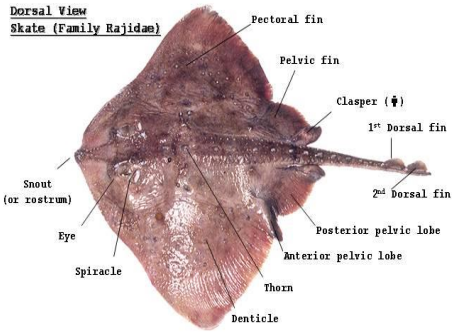
Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

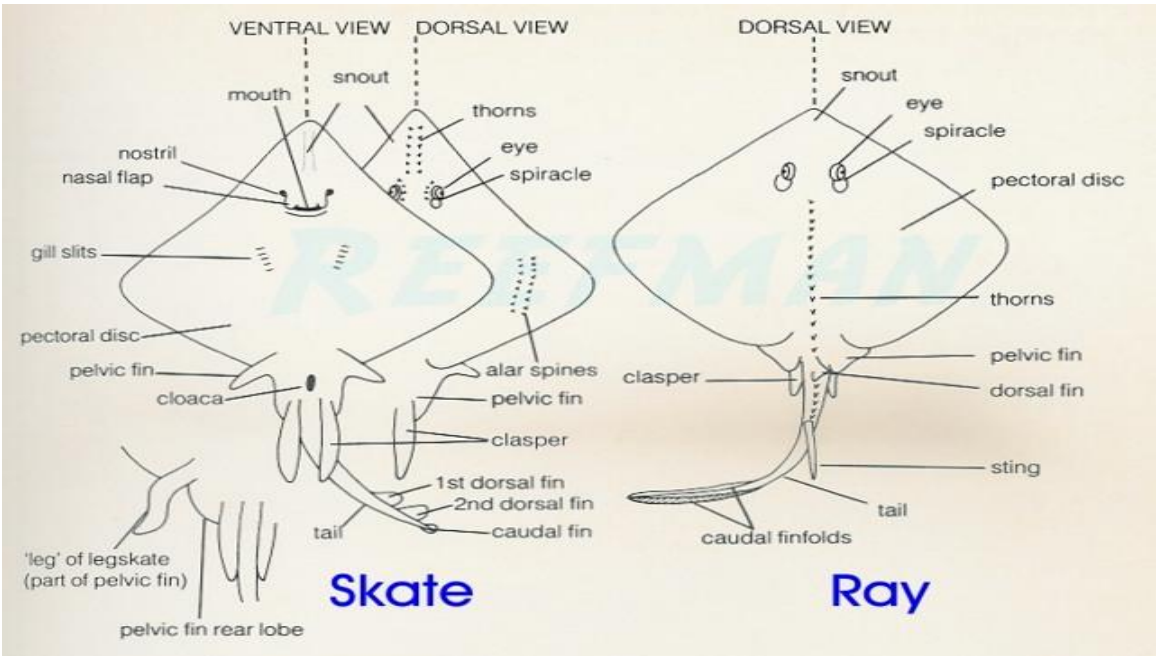
(الف)



(ب)



(ج)



شکل ۱) آناتومی نمای جلو (الف) و پشت یک اسکات (ب) از خانواده راژیده (Rajidae)، همراه با یک تصویر شماتیک از آناتومی اسکاتها و رای‌ها (ج).
منبع: http://rebrn.com/re/look-at-his-feet-look-at-them-1192176/

برخلاف ماهیان استخوانی، در لقمه ماهیان دارای تعدادی سیستم‌های حسی بسیار قوی توسعه یافته‌اند که به آنها اجازه تشخیص موقعیت طعمه و حرکت در محیط خود را می‌دهند. این وزیکول‌های زیر جلدی واقع در اطراف سر، در مجموع به عنوان آمپول لورنزینی (Ampullae of Lorenzini) معروف‌اند. هر آمپول در

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

سطح پوست به صورت منافذ کوچکی قابل مشاهده است، هر منفذ به یک کانال طویل پر از ژل که در آن سلول‌های حسی با فیبرهای عصبی واقع شده‌اند، متصل است. همچنین آمپول ممکن است در ارتباطات درون گونه‌ای به خصوص در میان لقمه ماهیان و همچنین سنجش جریان‌های اقیانوسی در حال حرکت، نقش مهمی داشته باشند. لقمه ماهیان در درجه اول با استفاده از اسپیراکل‌های (Spiracles) خود تنفس می‌نمایند. سوراخ‌های بینی اسکات و رای که در سطح شکمی پوزه قرار دارد دهانه اندام بویایی هستند که نوستریلس (Nostrils) گویند. در برخی از گونه‌ها، سوراخ‌های بینی ممکن است با یک فلاپ بینی پوشیده شده باشد. دندان‌های مسطح و تاج بلانت این ماهی‌ها، مناسب خرد نمودن طعمه سخت پوستان هستند. در اسکات‌ها، دندان‌های ردیف جلو برای گاز گرفتن و در پشت آنها دندان‌های سطر به سطر آماده جایگزینی دندان بیرونی هستند که ممکن است از طریق سایش و پارگی از دست بروند. جالب توجه است که در اسکات‌ها، شکل دندان‌های بالغین نر از جنس ماده و یا نرهای نابالغ و حتی در طول فصل تولید مثل، متفاوتند. شکاف‌های آبششی، دهانه خارجی آبشش هستند. هنگامی که یک ماهی نفس می‌کشد، آب از طریق اسپراکل وارد و پس از عبور از حلق، از طریق رشته‌های آبششی، تبادل تنفسی اکسیژن و دی اکسیدکربن رخ می‌دهد و سپس از طریق شکاف آبششی خروج می‌یابد. در اسکات و رای، چهار تا هفت جفت شکاف آبششی در دو طرف سر قرار دارد (۹).

دندان | اسپیراکل | آمپول لورنزینی
فین‌ها | فلس‌ها | شکاف‌های آبششی

شکل ۲) برخی از اندام‌های خارجی لقمه ماهی‌ها (۹).

تمام ماهی‌های غضروفی دارای فلس‌های پلاکوئیدی با تعداد، اشکال و مقیاس‌های متفاوت در گونه‌های مختلف هستند. در اسکات و رای‌ها فلس‌های پلاکوئیدی معمولاً از یک یا چند ردیف دنتیکل (یا خار) در طول خط وسط پشت تشکیل شده‌اند. در برخی از گونه‌ها، فلس‌های پلاکوئیدی به ساختارهای آشکار قلاب مانندی برای

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

گزش و به‌صورت یک خار دفاعی که مشخصه بسیاری از گونه‌های اسکات هستند تغییر یافته‌اند. کوسه‌ها، لقمه ماهیان برای برقراری تعادل و تحرک خود تعدادی باله (Fins) دارند. در اسکات، باله پشتی برجسته اما کوچک و واقع در نزدیکی پایان دم، در حالی که در رای، باله پشتی هم وجود ندارد و یا تا حد زیادی در اندازه کاهش می‌یابد. در اسکات و رای، این باله‌های جانبی بزرگ "بال مانند"، اغلب به طرف سر اتصال و برای حرکت استفاده می‌شود. همچنین، کوسه‌ها و لقمه ماهیان دارای باله‌های لگنی کوچک بر روی هر دو طرف کلوآک هستند که به حفظ ثبات آنها کمک می‌نمایند. در نرها، این باله‌های لگنی خلفی به اندام تنومند، لوله مانندی به نام کلاسپرها (claspers) تغییر یافته است. دم اسکات و رای نقش‌های مختلف را بازی می‌کند. دم رای‌ها به بلند و باریک شدن گرایش پیدا کرده و باستثنای رای‌های الکتریکی معمولاً جهت نیروی محرکه، استفاده نمی‌شود. در اسکات‌ها و بت رای‌ها، دم شامل خارهای تغییر یافته‌ای از فلس‌های پلاکوئیدی با غده زهری در پایه آن است که از این خارهای دمی در دفاع در برابر شکارچیان بزرگ مانند کوسه‌ها استفاده می‌شود (شکل ۳). اهمیت دم سفت و سخت حالت در اسکات‌های بالغ، اهمیت کمتری داشته و به نظر نمی‌رسد که در حرکت و یا دفاع فعال کارایی چندانی داشته باشند. با این حال، ممکن است که دم برجسته عضلانی و سفت اسکات‌ها، برای تخلیه بار در ارگان الکتریکی، کمک کننده باشد (شکل ۳- ج).

(الف)

رای عقابی (***Aetobatus narinari***)

(ب)

لقمه ماهی ***(Dasyatis americana)***

(ج)

یک اسکات

شکل۳. یک رای عقابی (***Aetobatus narinari***). الف). یگ گونه گرمسیری لقمه ماهی (***(Dasyatis americana)***)ب). به دمها توجه شود. هر دو دارای یک دم طویل با یک اسپین زهرآگین ج) یک اسکات زنده نگهداری شده در تانک در مرکز اقیانوس شناسی بدفورد (دم‌های سخت و عضلانی) (۹).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

ارگان‌های الکتریکی (Electric Organs)

در میان ماهی‌های غضروفی، اندام الکتریکی تنها در اسکات‌ها و رای الکتریکی یافت می‌شود. ارگان برقی رای الکتریکی که بخش گسترده‌ای از باله سینه‌ای را اشغال نموده است بسیار قوی است و استفاده‌های تهاجمی برای به دام انداختن شکار و دفاعی برای تضعیف شکارچیان دارد. در اسکات، ارگان برقی نیز یک ساختار زوج، در عضلات جانبی دم در دو طرف ستون مهره‌ها تعبیه شده است. تخلیه الکتریکی ماهی‌های الکتریکی (آذر ماهی برقی) از ۸ تا ۲۲۰ ولت است و جریان الکتریکی از بخش منفی شکمی به سوی بخش مثبت پشتی انتقال می‌یابد. این ماهی می‌تواند چندین تخلیه ممتد را با شدت نزولی انجام دهد. شوک الکتریکی، اثرهای جدی در ناتوانی موقت انسان دارد و برای کودکان فوق‌العاده خطرناک است. تخلیه طولانی مدت سیگنال‌های الکتریکی برای مقاصد تهاجمی یا دفاعی، آن را بسیار تضعیف می‌نماید. در عوض، این سیگنال‌ها، نقش مهمی را در رفتارهای ارتباطی، از جمله تولید مثل و پیمایش سرزمینی بازی می‌کنند. دم سفت اسکات اغلب برای تسهیل انتقال ضربان الکتریکی، برای برقراری ارتباط درون گونه‌ای در طول فعالیت‌های مهم مانند جفت‌گیری، کاربرد دارد (۱۰).

طبقه‌بندی لقمه ماهیان

بدون شک یکی از زیباترین موجودات دریایی، لقمه ماهی می‌باشد که با ظاهری کاملاً منحصر بفرد از دیگر آبزیان، شناخته شده است (۱۱).

تقریباً حدود ۱۵۰ گونه از لقمه ماهی که به دو بالاخانواده داسیتوتیده (Dasytoidea) یا اسکات واقعی و میلوباتوتیده (Myliobatoidea) یا رای واقعی و هر بالا خانواده به سه خانواده که برخی از آنها نیز به زیر خانواده‌هایی تقسیم گردیده‌اند (شکل ۴) (۱۲ و ۱۳). از بین لقمه ماهی‌های داسیتوتید، تنها گونه اوروژیموس (*Urogymus*) فاقد خار دم و غیرزهرآگین است.

علاوه بر این، بسیاری از رای‌های میلوباتوتید، از جمله رای‌های غول پیکر مانتا (Giant Manta Rays)، فاقد خار دم و غیر زهرآگین هستند (۱۴).

تخمین زده شده است که به تنهایی در هر سال در کلمبیا، هزاران نفر در گستره خطر گزند آسیب‌های لقمه ماهی مارینکل (Marinkelle) آب شیرین شاخه‌های کم عمق آمازون قرار گیرند (۸).

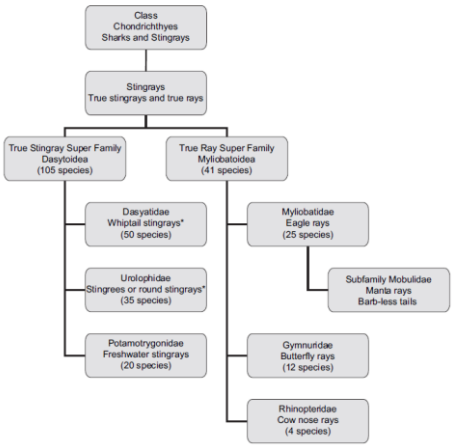
لقمه ماهی‌های داسیاتید (Dasyatid) و اوروفید (Urolophid) به چند دلیل، عامل اکثریت گزش‌های دریایی زهرآگین در انسان می‌باشند. اولاً، این دو خانواده از لقمه ماهی‌های واقعی، شامل بیشترین تعداد گونه‌های لقمه ماهی در اقیانوس‌های معتدل و گرمسیری سراسر جهان هستند. دوم و مهم‌تر اینکه موقعیت پشتی خار دم در لقمه ماهی‌های داسیاتید و اوروفید باعث می‌شود که گزش در این گونه نسبت به گونه‌های دیگر تأثیر بیشتری داشته باشد. خارهای لقمه ماهی بلندتر و با موقعیت آناتومیک دورتر بر روی دم شلاق مانند، خطرات بیشتری را برای انسان به بار می‌آورد (۱۴).

در رای‌های پروانه‌ای (Gymnuridae)، خار دم پشتی کوچک، طول کمتر از ۲/۵ سانتی‌متر و متصل به قسمت ریشه دم هستند. در رای عقابی (Myliobatidae)، طول خار دم پشتی تا ۱۲ سانتی‌متر می‌رسد، اما در قسمت نزدیک به تنه در بالای ریشه دم قرار دارد (۱۴).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016



شکل ۴) تاکسونومی لقمه ماهی‌ها.* خانواده‌هایی با توان آسیب بالا برای انسان (۵).

در لقمه ماهی‌های داسیاتید (Dasyatid) و اوروفید (Urolophid)، تیغ‌های پشت دم، دورتر از تنه نسبت به گونه‌های دیگر قرار گرفته است (۱۴). در لقمه ماهی‌های داسیاتید (Dasyatid)، تیغ‌های پشت حتی تا ۳۰ سانتی‌متر یا بیشتر از آن می‌رسد که از همه گونه‌های دیگر لقمه ماهی‌ها بلندتر است. ترکیب تیغ‌های پشت دم بلند در لقمه ماهی‌های داسیاتید (Dasyatid) و اوروفید (Urolophid)، باعث می‌شود که خطرناک‌ترین گروه لقمه ماهی‌ها برای انسان باشند (۱۴).

زهرهای لقمه ماهی‌ها و مکانیسم‌های تلقیح زهر

از نظر تاریخی، شاید کار راسل (Russell) و همکاران پیشگام این مطالعات باشند که نشان دادند، زهر لقمه ماهی‌ها از بسیاری از پروتئین‌های فعال آنزیمی که کاردیوتوکسیک و حساس به حرارت هستند تشکیل شده است (۱۸–۱۵). به دلیل اهمیت موضوع، در سال ۱۹۵۳ مطالعات مروری بر روی مخاطرات حمله لقمه ماهی‌ها انجام گرفته که متأسفانه به راحتی قابل دسترس نمی‌باشند (۱۸ و ۱۹).

فعالیت کاردیوتوکسیک زهر لقمه ماهی اورولوفید (*Urobatis halleri*)

راسل و همکاران، زهر لقمه ماهی اورولوفید اوروباتیس هالری (*Urobatis halleri*) را مورد مطالعه قرار دادند و نشان دادند که این زهر بسیار حساس به دمای این جانور حاوی ۵'-نوکلئوتیداز و فسفودی استراز است (۱۷–۱۵).

فراکشن زهر محلول در آب، دارای وزن مولکولی متوسط، بسیار حساس به دما بوده که به سرعت با حرارت غیرفعال می‌شود. ده اسید آمینه در آن مشخص شده است. نیتروژن و کربوهیدرات در ۱۰۰ میلی‌گرم از زهر به ترتیب مقادیر ۳/۱ و ۳/۳ میلی‌گرم محاسبه گردیدند. مقدار LD_{50} داخل وریدی سم لیوفیلیزه در ۲۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن برآورد شده است (۱۷ و ۱۸).

آنها همچنین در مطالعات دیگری نشان دادند که این ونوم‌ها موجب تغییرات در سیستم‌های قلبی و عروقی، تنفسی، عصبی و ادراری می‌گردند (۱۵ و ۱۶).

مطالعه راسل و همکاران (۱۹۵۷) نشان داد که تزریق داخل وریدی زهر لقمه ماهی موجب تغییرات مختلفی در الگوهای ECG در گربه می‌گردد. میزان تغییر در بیشتر موارد بستگی به مقدار زهر تزریق داشته است. غلظت‌های پایین سم، موجب اتساع عروق محیطی ساده و گذرا و یا انقباض عروق گردید. مقدار کمی از این زهر در ابتدا تولید کاهش ضربان قلب با یک افزایش فاصله PR و یک بلوک دهلیزی بطنی درجه اول، دوم یا سوم نمود. بلوک درجه دوم معمولاً به دنبال مهار سینوسی به وجود آمد. برگشت اثرات در دوزهای پایین در عرض ۳۰ ثانیه پس از پایان تزریق رخ داد. پس از دریافت دوزهای بیشتری از زهر، علاوه بر تغییرات فاصله PR، تغییرات موج نسبتاً

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

فوری در ST و T که نشان دهنده ایسکمی و برخی آسیبهای عضلانی در حیوان بود، مشاهده گردید. این تغییرات قبل از برگشتن به حالت نرمال، اغلب به مدت ۱۰ دقیقه باقی می‌ماند. هنگامی که مقادیر کشنده زهر تزریق می‌گردید الگوی غیر طبیعی و غیر قابل پیش‌بینی مشاهده گردید. همه درجات بلوک دهلیزی بطنی، مهار سینوسی، بلوک بین بطنی، کاهش دامنه کمپلکس QRS و درجات مختلف از ایسکمی و آسیب دیده شدند. تغییرات سریع انتقال دهلیزی بطنی، نشان دهنده اثر مستقیم زهر بر روی ائوریکول و تغییر در امواج ST و T نشان دهنده اثر مستقیم زهر بر روی بطن بوده است (۱۶). همچنین آشکار گردید که ونوم بر روی ضربان ساز طبیعی قلب تأثیر می‌گذارد. مرگ حیوان در اثر سقوط سریع فشار خون و فروپاشی کامل سیستم قلبی و عروقی حادث گشت (۱۵ و ۱۶). با این وجود، مکانیسم‌های مولکولی دقیق از اثرات کاردیوتوکسیک این زهرها، ناشناخته مانده‌اند (۵).

همزمان با این تغییرات، زهر پیامدهایی نیز در دستگاه تنفسی و سیستم عصبی مرکزی (۱۷)، بدون هیچ تأثیری در انتقال عصبی- عضلانی (۱۹) داشت. علاوه بر این، ادم ریوی، تورم سینوس‌های کبدی و احتقان عروقی با نکروز اپیتلیال لوله هنله در کلیه‌ها دیده شد (۱۷).

مطالعات محققان بر روی اثرات ونوم *Urobatis halleri*، در حیوانات آزمایشگاهی، هیچ اثر ضد انعقادی، همولیتیک و یا خواص مهار عصبی- عضلانی را نشان ندادند (۱۶).

سلول‌های التهابی در بافت‌های نکروتیک

مطالعات مکانیسمی اثرات التهابی تلقیح زهر لقمه ماهی توسط محققان نیروی دریایی ایالات متحده گزارش گردیده است (۲۰).

ژرماین (Germain) و همکاران (۲۰۰۰) در مطالعه خود ضمن بیان گزارش ۲۰۰۰ گزش سالانه در ایالات متحده، ناشی از این جانوران دریایی زهرآگین، علائم بالینی پس از مسمومیت، نظیر درد شدید فوری و متعاقب آن سیانوز همراه با ادم موضعی و پتشی، نکروز موضعی پیشرونده و زخم و گاهی اوقات گانگرن را بر شمردند. آنها برای مشخص کردن ارتشاح التهابی در محل آسیب لقمه ماهی، بافت آسیب دیده را حدود ۴ روز پس از گزش، مورد بررسی قرار دادند. بافت‌شناسی معمول و لکه ایمونوهیستوشیمی برای نشانگرهای لنفاوی، از جمله CD4، CD3 و CD8، CD20، KP-1 و TIA انجام گردید و یک منطقه مرکزی نکروز خونریزی دهنده با ارتشاح اطراف سلول‌های لنفوئیدی و ائوزینوفیل نشان داده شد.

حدود یک سوم از سلول‌های تک هسته‌ای (TIA^+ (T-cell-restricted intracellular antigen بودند. به نظر می‌رسد که این سلول‌ها به طور عمده مربوط به سلول‌های $CD3^+$ و $CD4^+$ بودند. آنها نتیجه گرفتند که این جمعیت منحصر به فرد از سلول‌های التهابی و واسطه‌های شیمیایی در زخم لقمه ماهی، ممکن است به واکنش‌های بعدی التهابی حاد و نکروز دخیل بوده و درمان در برخی از صدمات لقمه ماهی به تعویق افتد (۲۰).

فعالیت‌های پروتئازی لقمه ماهی پوتاموتریگون فالکنری (*Potamotrygon falkneri*)

لقمه ماهی‌های آب شیرین در رودخانه‌های پارانا، پاراگوئه، اروگوئه و توکانتینس و شاخه‌های فرعی آنها در برزیل بسیار فراوان هستند. در مطالعه‌ی که توسط حداد (Haddad) و همکاران در سال ۲۰۰۴ صورت گرفت، جنبه‌های بالینی ۸۴ بیمار مجروح لقمه ماهی آب شیرین ارائه گردید. درد شدید از اولین علائم آشکار بود. نکروز

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

پوستی در درصد بالایی از قربانیان، به خصوص در بیشتر ماهیگیران و آبتنی‌کنندگان مشاهده شد. اقدامات درمانی اولیه، مانند غوطه‌وری عضو آسیب دیده در آب داغ در مراحل اولیه تلقیح سم به ویژه در کنترل درد حاد، بسیار مؤثر واقع شده بودند؛ با این حال، از نکروز پوستی جلوگیری ننموده بود.

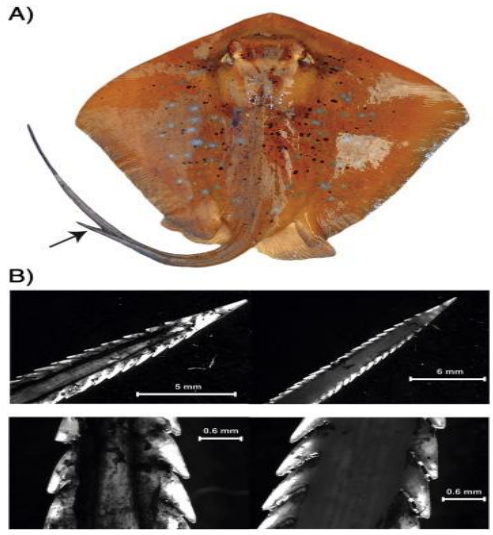
عصاره سم لقمه ماهی آب شیرین پوتاموتریگون فالکنری (*Potamotrygon falkneri*)، یک باند قوی حدود ۱۲ کیلو دالتونی را در روش SDS-PAGE نشان داد. اجزای مختلف دیگری بین ۱۵ تا ۱۳۰ کیلو دالتون در عصاره زهر شناسایی شد. بسیاری از آنها که دارای جرم مولکولی بالای ۸۰ و ۱۰۰ کیلو دالتون بودند به ترتیب دارای فعالیت‌های ژلاتینازولیتیکی و کازئینولیتیکی بودند. فعالیت هیالورونیدازی تنها در یک جزء حدود ۸۴ کیلو دالتونی تشخیص داده شد (۲۲).

چنین ترکیبات فعال آنزیمی در زهر لقمه ماهی آب شیرین می‌تواند به الگوی منحصر به فرد نکروز پوستی و برخی دیگر از تصاویر بالینی موضعی بسیاری از مجروحان لقمه ماهی آب‌های شیرین برزیل را توجیه نماید (۲۱).

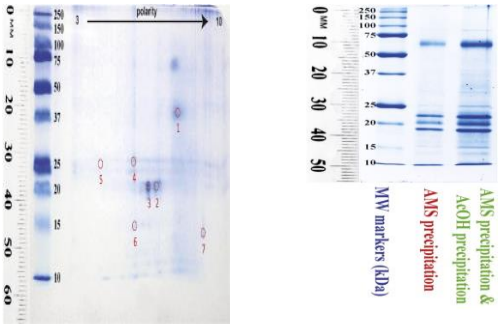
برخی از زهرهای خار لقمه ماهی خال آبی (*Neotrygon kuhlii*)

بومان (Baumann) و همکاران در سال (۲۰۱۴) بر روی عصاره زهر پروتئینی بافت خاردار لقمه ماهی خال آبی (*Neotrygon kuhlii*) (شکل ۵) مطالعه‌ای انجام دادند (۲۳).

یک روش جدید برای تسهیل استخراج زهر نمونه‌ها و حذف آلودگی‌های موکوسی، با استفاده از یک پروتکل چند مرحله‌ای، عمدتاً شامل ترسیب و تخلیص با آمونیوم سولفات (AMS) با یا بدون استون (AcOH) مورد استفاده قرار گرفت. نمونه‌های حاصل از دو تخلیص بر روی یک D۱ ژل SDS-PAGE تک بعدی مقایسه شدند. باندهای حاصل از سولفات آمونیوم، مشابه ترکیب سولفات آمونیوم و استون بود. با این حال، باندهای حاصل در نمونه استون به دلیل ترسیب آلودگی‌های موکوسی قوی‌تر و حذف آلاینده‌ها، خواناتر بودند (شکل ۶).



شکل ۵) الف: لقمه‌ماهی آبی خالدار *Neotrygon kuhlii* جمع‌آوری شده از خلیج مورتون و سیستم زهری آن ب: عکس میکروسکوپی استریو از خار زهری آن در بزرگ‌نمایی‌های مختلف (۲۳).



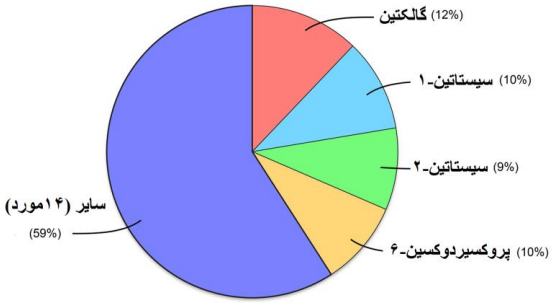
(ب) (الف)

شکل۶) الف: SDS-PAGE تک بعدی از عصاره خار زهر پروتئینی لقمه ماهی *N. kuhlii* در مراحل مختلف پروتکل پاکسازی پروتئین. AMS = سولفات آمونیوم و AcOH = استون. رنگ آمیزی. ژل با کوماسی بلوی G250 . ب: همان مشخصات، ژل SDS-PAGE دو بعدی (۲۳).

www.SID.ir

Archive of SID

تزریق ۲۰ میکروگرم به صورت *i.p.* زهر ترسیب شده با سولفات آمونیوم، موجب یک اریتم فوری و تورم قابل توجه یک انگشت پا (۰/۲۵±۳/۳۳ میلی‌متر) نسبت به انگشت پای طرف مقابل (به عنوان کنترل)، و تزریق همان مقدار زهر با رسوب استون نیز با حفظ فعالیت حدود (۰/۲۷±۲/۹۷ میلی‌متر) نسبت به انگشت مقابل با کمی اریتم کمتر، موجب گردید. پاسخ‌هایی از جمله شروع خود به خودی لیس زدن یا بلند کردن پا عقبی، برای هر دو زهر خام، مشاهده شد. چندین نوع پروتئین از بافت خار لقمه ماهی *N. kuhlii* شناسایی گردیده شده است (شکل ۷ و جدول ۱). این پروتئین‌ها شامل هموگلوبین زیر واحد آلفا، سیستاتین‌ها، گالیکتین، فعال کننده گانگلیوزید GM_2، گلوتاتیون S– ترانسفراز، مهار کننده الاستاز لکوسیت، ترانسدولاز، ATP سنتاز، پروکسیردوکسین ۶ و دی فسفات کیناز نوکلئوزیدی نوع III رشته متوسط بودند (۲۳).



شکل ۷) پروتئین‌های موجود در بافت خار لقمه ماهی *N. kuhlii* و درصد آنها (۲۳).

عصاره ونوم *N. kuhlii* حاوی ترکیبات پروتئینی متعدد نسبتاً پیچیده است (جدول ۱). برخی از این پروتئین‌ها مربوط به حفظ ساختار، انتقال و متابولیسم بدن و تعدادی از این پروتئین نیز به عنوان یک توکسین قلمداد می‌شوند. تشخیص پروتئین‌های موجود در عصاره زهر *N. kuhlii* توسط (LC–MS/MS) انجام شد. انواع این پروتئین‌ها در جدول (۱) نشان داده شده اند (۲۳).

جدول ۱) انواع پروتئین‌های به دست آمده از عصاره خار (barb) لقمه ماهی *N. kuhlii*

نوع پروتئین	UniProt match	عملکرد
پروتئین ریبوزومی اسیدی ۶۰s	K4GJD9	طویل‌سازی در سنتز پروتئین
ATP سنتاز	Q9PTY0	تولید ATP
کورونین	F1QDY7	اکتین باندینگ پروتئین
سیستاتین	Q28988, J7FQE8	مهار سیستئین پروتئیناز
سیتوکروم C	Q6DKE1	فعالیت حمل الکترون
فریتین	Q801J6	اهمیت در هوموستازی آهن
گالکتین	H2UTD9	اپوپتیک، پرو و آنتی اینفلاماتوری
فعال کننده GM2گانگلیوزیدی	K4FYQ1	فعالیت نامشخص
گلوتاتیون -S– ترانسفراز	Q9TSM5	دتوکسیفیکاسیون سلولی
هموگلوبین زیر واحد آلفا	P56691	آنتی میکروبی
مهار کننده الاستاز لکوسیت	R0LF52	التهاب
نوکلئوزید دی فسفات کیناز	G3HBD3	فعالیت‌های تنظیمی
پروکسیردوکسین ۶	K4FY71	فعالیت‌های آنتی اکسیدانی
ترانسدولاز	Q28H29	متابولیسم گلوکز
فیلامنت میانی نوع III	P23729	ساختاری
کانالهای آنیونی وابسته به ولتاژ	Q9IA66	نفوذ ملکول‌های هیدروفیلیک

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

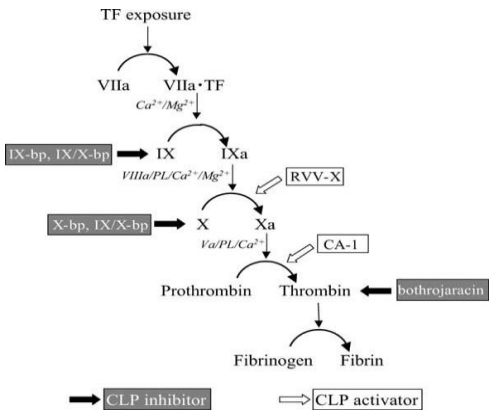
www.SID.ir

Archive of SID

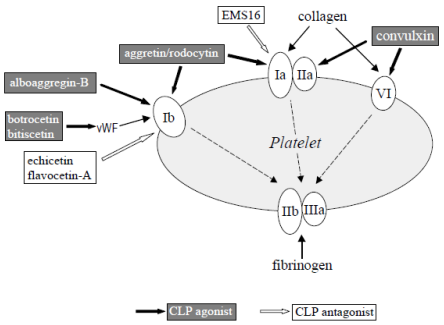
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

گالیکتین (Galectins)

ترکیبی به نام گالکتین در عصاره زهر لقمه ماهی خال آبی (*Neotrygon kuhlii*)، توسط بومان (Baumann) و همکاران در سال (۲۰۱۴) شناسایی گردید (۲۳). گالکتین‌ها لکتین‌هایی هستند که با پروتئین‌های کربوهیدراته خود شناخته می‌شوند. دیگر ساختارهای با بنیان لکتین به ویژه لکتین‌های نوع C ترکیبات توکسیکی هستند که قبلاً در ونوم‌های مارها، کرم‌های ابریشم لونومیا و ماهی‌های استخوانی تالاسوفیرین ناتررری (*Thalassophryne nattereri*) دیده شده بودند. این ترکیبات دارای فعالیت‌های ضد انعقادی (شکل ۸)، پیش انعقادی، مدولاسیون پلاکتی (شکل ۹)، میوتوکسیک و هماگلوتیناسیون هستند (۲۴).



شکل ۸) اثرات مهارکننده‌ها و فعال کننده‌های ونوم پروتوتئین‌های شبه لکتینی نوع- C (CLPs) در روند آبشار انعقاد خون (۲۴).



شکل ۹) مکانیسم مدولوسیون عملکرد پلاکتی پروتوتئین‌های شبه لکتینی نوع- C (CLPs) زهر (۲۴).

با وجود عدم ارتباط ساختاری گالکتین‌ها به لکتین نوع C- ،C-type lectin-like proteins(CLPs)، تعدادی از این پروتئین‌ها دارای فعالیت آپوپتیک و پیش التهابی یا ضد التهابی می‌باشند (۲۵).

گالکتین‌ها یکی از تنها دو لیگاند القاءگر مرگ سلولی بوده و با اتصال به لیگاند ساکاریدی خاصی واقع در سطح سلولی گلیکوپروتئین‌ها یا گلیکوزیدها برای آغاز آپپتوز، عمل می‌نمایند. گالاکتین‌ها به عنوان زهری بالقوه، در آپپتوز و علت اولیه درد شدید زخم هنگام زهرآلودگی انسان توسط ماهی دخیل بوده و فعالیت عملکردی دارد کالکتین‌ها تنها تحت شرایط خاص و به شیوه حساس به لاکتوز قادر به فعال کردن NADPH- اکسیداز از نوتروفیل‌های انسانی هستند. مواردی از این دست در رشته گلیکوبیولوژی (Glycobiology) به سرعت در حال گسترش است (۲۳). شکل (۱۰) مشارکت گالکتین را در روند التهاب نشان می‌دهد.

گالکتین‌ها ممکن است به عنوان مدیاتورهای پیش التهابی و ضد التهابی عمل نمایند و افزایش درک ما در خصوص به دست آوردن این تعادل توسط این ترکیبات و نیز جهت تنظیم فرایندهای التهابی در داخل بدن از اهمیت زیادی برخوردار است (۲۳).

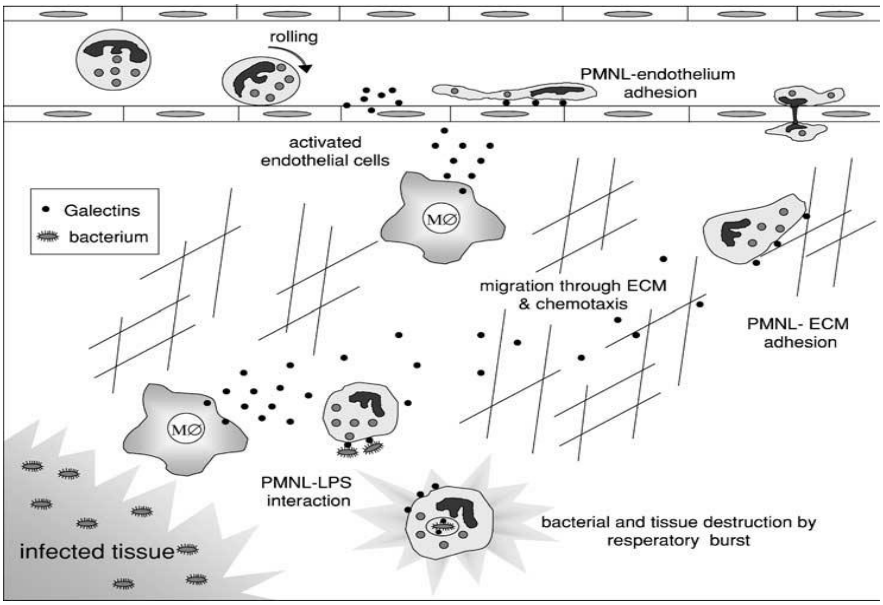
پروکسیردوکسین ۶ ((Peroxiredoxin-6(PRDX6))

از سال ۱۹۹۸، ساختار کریستالی شش پروکسیردوکسین شامل چهار Cys-۲ پروکسیردوکسین (PrxI، TryP، PrxII و AhpC)، یک پروکسیردوکسین Cys-۲ آتیپیک (PrxV) و یک پروکسیردوکسین Cys-۱ (PrxVI) شناسایی گردیده است (شکل ۱۱) (۲۶).

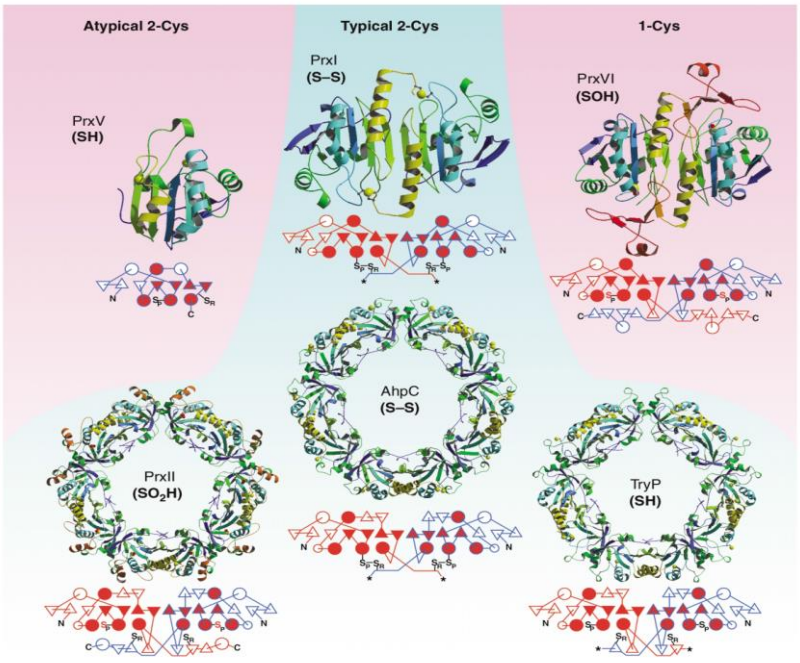
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016



شکل ۱۰) شکل شماتیک بررسی اجمالی از دخالت گالاکتین‌ها در روند التهاب. (نقطه‌های سیاه)، تولید شده به طور مثال توسط ماکروفاژها (Mø) و سلول‌های اندوتلیال ممکن است در درگیر کردن لکوسیت‌های پلیمورفونوکلئر (PMNL) جریان خون نقش داشته باشند. گالاکتین‌ها ممکن است گفتمان PMNL با اندوتلیوم و همچنین تسهیل مهاجرت از طریق ماتریکس خارج سلولی (ECM) توسط کموتاکتیک و ارتباط متقابل سلولی به ماتریکس پروتئین اساسی مشارکت نماید. علاوه بر این، در تعامل با باکتری‌های مهاجم، گالاکتین‌ها ممکن است به عنوان اپوسونین‌ها عمل کنند و موجب تسهیل پیوست بین PMNL و باکتری‌ها گردند. با فعال‌سازی انفجار تنفسی در PMNL، گالاکتین‌ها ممکن است از هر دو طریق دفاع ضد باکتری و همچنین در تخریب بافت التهابی شرکت کنند (۲۵).



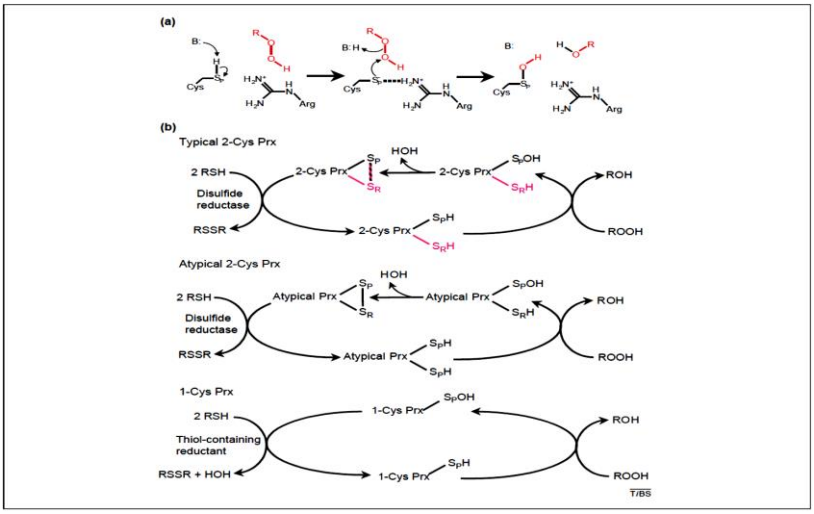
شکل ۱۱) ساختار کریستالی شش پروکسیردوکسین (۲۶).

www.SID.ir

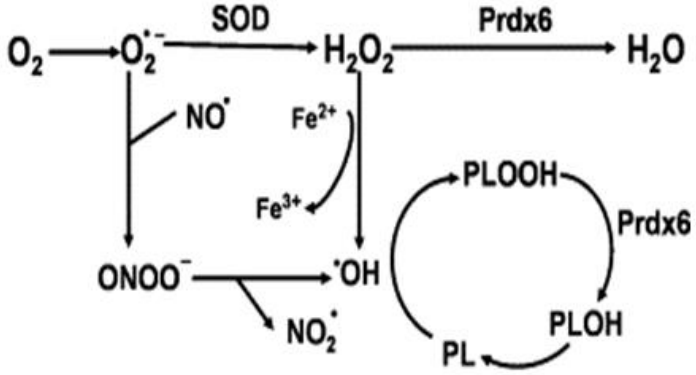
Archive of SID

یک نوع پروتئین در عصاره ونوم *N. kuhlii* به نام پروکسیردوکسین ۶ شناسایی گردید. سهم این پروتئین بر اساس این داده‌های بیان ژنی، نشان دهنده ۱۰ درصد از کل ونوم *N. kuhlii* بود (۲۳).

پروکسیردوکسین‌ها یک خانواده مهم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند که در موجودات وجود دارند و در کنترل سطح پراکسید (شکل‌های ۱۲ و ۱۳) ناشی از سیتوکین مربوط به واسطه انتقال سیگنال سلولی نقش دارند (۲۶).



شکل ۱۲) مکانیسم انواع پروکسیردوکسین (۲۶).



شکل ۱۳) شمایی از عملکرد پروکسیردوکسین در کاهش H2O2 و هیدروپروکسیدهای فسفولیپید.
phospholipid alcohol، PLOH، phospholipid hydroperoxide، PLOOH، phospholipid، PL، superoxide dismutase، SOD.

ترکیب $PRDX_6$ یک پروتئین دو عاملی است که یکی از عملکرد اصلی آن هیدرولیز چربی از طریق فعالیت فسفولیپاز A_2 می‌باشد (شکل ۱۴) (۲۷).

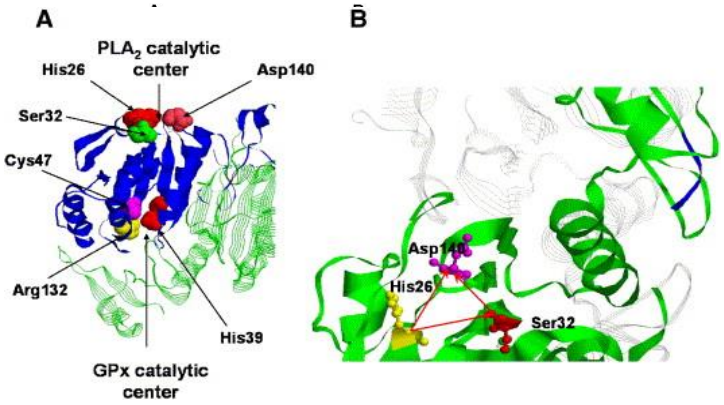
آنزیم‌های PLA_2 دارای اثرات و فعالیت‌های ضدپلاکتی، میوتوکسیک و نوروتوکسیک می‌باشند. بنابراین، شبیه به فعالیت PLA_2 مشاهده شده در دیگر

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

زهرهای جانداران زهراگینی چون مارها و عروس دریایی، $PRDX_6$ ممکن است به فعالیت‌های زهر لقمه ماهی *N. kuhlii* یاری نماید (۲۳).



شکل ۱۴) موقعیت مراکز کاتالیتیک پروکسیرودوکسین در کریستال هومودیمر. Ser32-His26-Asp140 روی سطح پروتئین فعالیت PLA2 (۲۸).

سیستاتین‌ها

دو سیستاتین از آنالیز پروتئومیک عصاره زهر تیغ (barb) لقمه ماهی خال آبی (*Neotrygon kuhlii*) شناسایی گردیده است که بر اساس داده‌های بیان ترانسکریپتومی در مجموع ۱۹ درصد از کل زهر را تشکیل داده بودند (۲۳).

سیستاتین‌ها (Cystatins) یک بالا خانواده بزرگی از پروتئین‌های مهار کننده قوی سیستئین پروتئینازها از جمله پاپائین و کاتپسین‌ها می‌باشند (۲۹ و ۳۰). این ترکیبات قبلاً در زهر برخی مارها نظیر کبرای تایوانی (*Naja naja atra*) (۳۱) و عنکبوت چیلوبراکیس جینگژو (*Chilobrachys jingzhao*) (۳۲) و همچنین در بزاق کنه‌های اورنیتودوروس موباتا (*Ornithodoros moubata*) (۳۳) و ایکسودس اسکاپولاریس (*Ixodes scapularis*) (۳۴) شناسایی گردیده بودند.

در مارها، نقش توکسیک آنها به درستی مشخص نشده است، هر چند که توکسین زهر سیستاتین‌ها ممکن است آنزیم‌های دفاعی قربانی را مهار و در نتیجه، فعالیت زهری دیگر اجزای زهر را تسهیل نمایند (۲۳). همچنین ممکن است سیستاتین‌ها با فرآیندهای لخته شدن توسط مهار کاتپسین متصل به ترکیباتی چون آنکسین-۲ (Annexin-2)، با عمل بر گیرنده‌های سطح سلولی برای فعال‌سازی پلاسمینوژن بافتی، پلاسمینوژن و پلاسمین، تداخل ایجاد نمایند (۳۵).

هر دو سیستاتین مشابه به پروتئین‌های سیستاتینی شبه-β جدا شده از سایر جانوران هستند. با این وجود، تجزیه فیلوژنتیک خانواده ژن سیستاتین نشان داد که این دوترکیب شناسایی شده در ونوم *N. kuhlii*، غیرمونوفلیتیک (non-monophlyetic) بوده و با سیستاتین‌هایی که قبلاً از سایر جانوران زهرآگین دیگر به دست آمده بودند غیر همولوگ

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

هستند و ژن‌های آنها حداقل چهار برابر دیگر جانوران زهرآگین هستند (۳۵).

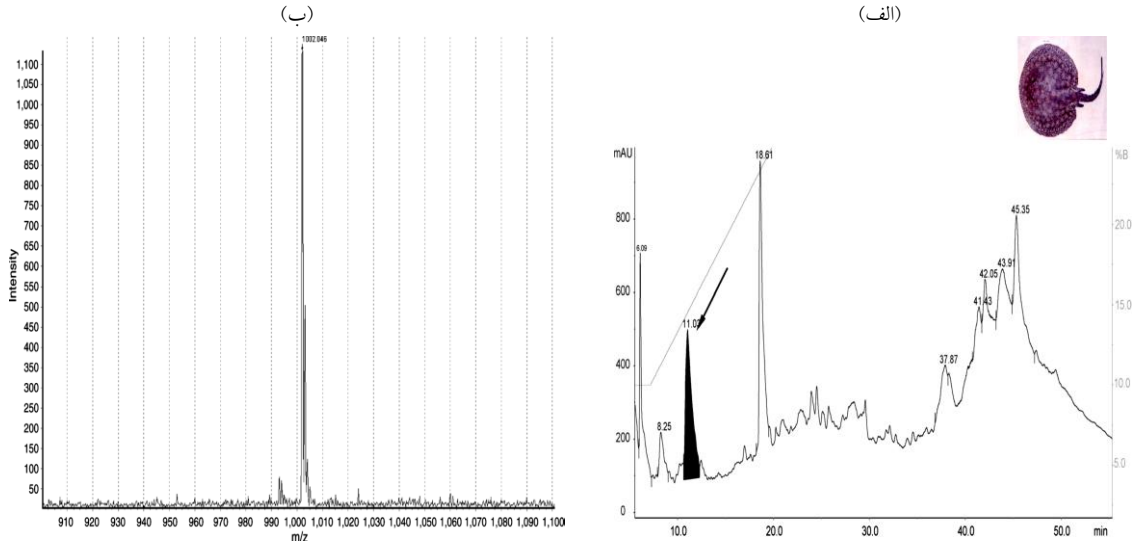
اورپوترین (Orpotrin)

لقمه ماهی‌های آب شیرین آمریکای جنوبی از تک خانواده (Potamotrygonidae) هستند که شامل سه جنس معتبر پلسیوتریگون (Plesiotrygon)، پاراتریگون (Paratrygon) و پوتاموتریگون (Potamotrygon) می‌باشند (۳۶).

برخی از گونه‌های لقمه ماهیان پوتاموتریگونیده، بومی اکثر آب‌های شیرین رودخانه‌های پارانا، توکانتینس و انشعابات آن در برزیل بوده و علت صدمات مکرر به انسان به شمار می‌آیند.

در یک مطالعه کاتیا (Katia) و همکاران در سال (۲۰۰۶) به جداسازی، خصوصیات بیوشیمیایی و شناسایی ونوم *Potamotrygon gr. Orbignyi* به دست آمده از رودخانه پارانا پرداختند. به کمک طیف سنجی جرمی و تعیین توالی، پپتید جدیدی تحت نام اورپوترین (Orpotrin) به طور کامل شناسایی شد (۳۷).

از آنالیز کروماتوگرافی RP-HPLC زهر *P. gr. orbignyi*، حدود ۱۰ پیک اصلی واضح به دست آمد. پیک انتخاب شده، مربوط به این پپتید نسبتاً آبدوست بود که در کروماتوگرام با یک پیکان نشان داده شده است (شکل ۱۵- الف).



شکل ۱۵) الف- پروفایل RP-HPLC زهر *P. gr. orbignyi* در ۲۱۵ nm، پیک انتخاب شده، مربوط به پپتید اورپوترین (Orpotrin) ب- اسپکتروم MALDI-TOF/MS اورپوترین (Orpotrin) تخلیص شده.

فراکشن‌ها نیز توسط طیف سنجی جرمی MALDI-TOF/MS مورد آنالیز قرار گرفتند (شکل ۱۵- ب) و مشخص گردید که این ونوم مخلوطی غنی از پپتیدها و پروتئین‌ها در محدوده وسیعی از جرم‌های مولکولی می‌باشد (۳۷).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

ساختار اولیه اورپوترین، با یک جرم مولکولی ۱۰۰۱/۴۹ دالتون از طریق *de novo* Ms-Ms، توالی HGGYKPTDK به دست آمد (۳۷).

این پپتید، هم اکنون به عنوان یک تنگ کننده عروقی برای مصارف غیر انسانی با درجه خلوص ۹۶/۸ درصد، توسط کمپانی نووپرولاب، در بسته‌بندی ویال ۵ میلی‌گرمی ارائه می‌گردد (شکل ۱۶).

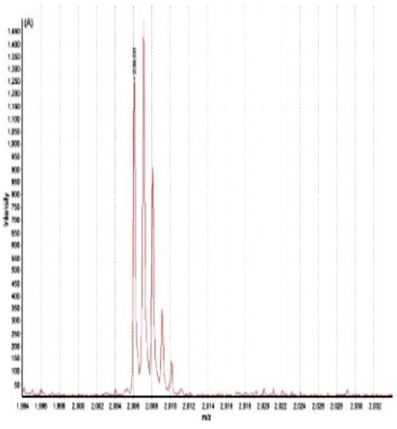
شکل ۱۶) پپتید اورپوترین به عنوان یک تنگ کننده عروقی، تولید شده توسط کمپانی نووپرولاب. منبع:novoprolabs موجود در:
http://www.novoprolabs.com/p/vasiconstrictor-peptide-orpotrin-305272.html

این مطالعه نشان داد که بقایای توالی ۱۰۵–۹۷ با کراتین کیناز جور است، اما شباهتی به پپتیدهای زیست فعال شناخته شده نداشت. در این مطالعه همچنین مشخص گردید که در شرایط فیزیولوژیکی هنگام استفاده موضعی ۲۰ میکرولیتر از محلول یک میلی‌مولار پپتید اورپوترین، اثرات تنگ کننده عروقی در عضلات کرماستر موش مشاهده می‌شود. این عمل، انتخابی بوده و محتمل است که مستقیماً بر روی آرتریول‌های بزرگ شبکه ریزگردش خونی عمل نماید هر چند که مکانیسم عمل دقیقی ارائه نگردیده است (۳۷).

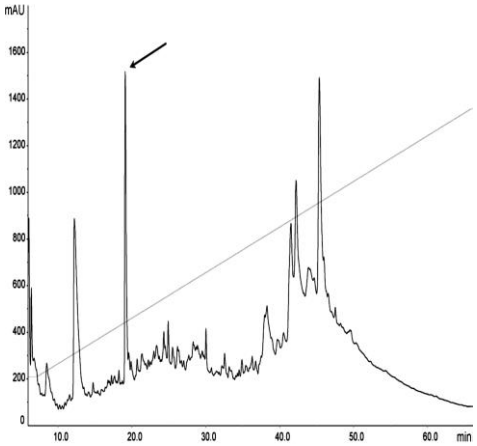
پورفلان (Porflan)

یک پپتید زیست فعال از زهر لقمه ماهی پوتاموتریگون اوربیگنئی (*Potamotrygon gr. Orbignyi*) رودخانه‌های توکاتینس و پارانای ایالت توکاتینس برزیل به دست آمد. پس از آنالیز کروماتوگرافی زهر *P. gr. orbignyi* توسط RP-HPLC، آنالیز فراکشن‌ها توسط MALDI-TOF/MS صورت گرفت و وزن مولکولی ۲۰۰۶/۰۹ دالتون به دست آمد (شکل ۱۷).

(ب)



(الف)



شکل ۱۷) آنالیز کروماتوگرافی ونوم *P. gr. orbignyi* توسط RP-HPLC ، پیک انتخاب شده با یک پیکان، مربوط به این پپتید پورفلان (Porflan) است (الف). آنالیز فراکشن‌ها توسط طیف سنجی جرمی MALDI-TOF/MS، وزن مولکولی ۲۰۰۶.۰۹ دالتون (m/z ۲۰۰۶/۰۹۱) را برای پپتید پورفلان نشان می‌دهد (ب) (۳۸).

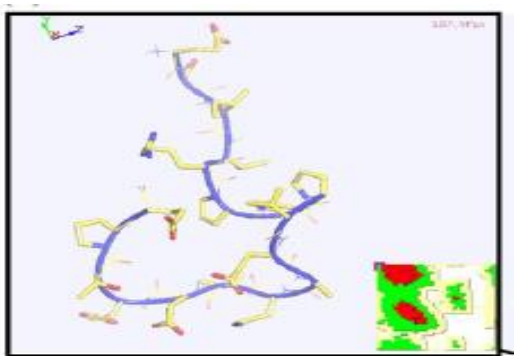
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

از تعیین توالی آن، یک پپتید با توالی اسید آمینه ESIVRPPPVEAKVEETPE به دست آمد (شکل ۱۸) که هیچ همسانی با پپتیدها و پروتئین شناخته شده نشان نمی‌داد (۳۸).

اثرات پیش التهابی و التهابی این پپتید، با افزایش تعداد گلبول سفید خون در سیاه رگهای پس مویرگی عضلات کرماستر موش نشان داده شد. علاوه بر این، شبیه سازی‌های دینامیک مولکولی پیش‌بینی نمود که پورفلان، بدون کمک قادر به عبور از غشاء بیولوژیکی نیست و لذا ممکن است برای تحریک فعالیت با انتقال فعال، دامنه‌های خارج سلولی را، مورد هدف قرار دهند (۳۸). پورفلان و آنالوگ‌های آن به طور شیمیایی سنتز و توسط RP-HPLC و طیف سنجی MALDI-MS مورد آنالیز قرار گرفته‌اند (جدول ۲).



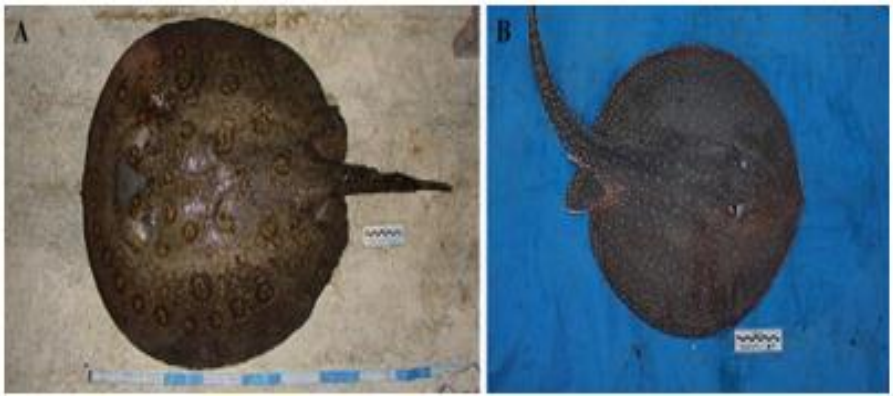
شکل ۱۸) پورفلان، یک پپتید با توالی اسید آمینه ESIVRPPPVEAKVEETPE.

جدول ۲) پورفلان و آنالوگ‌های شیمیایی سنتزی آن همراه با جرم ملکولی آنها

پپتیدها	توالی	جرم ملکولی (مشاهده شده)	جرم ملکولی (تئوری)
پورفلان (طبیعی)	ESIVRPPPVEAKVEETPE	۲۰۰۶/۰۹۱	۲۰۰۶/۰۴
پورفلان-N	ESIVRPPPVE	۱۱۲۲/۵۴	۱۱۲۲/۶۱
پورفلان-C	VEAKVEETPE	۱۱۳۰/۴۱	۱۱۳۰/۵۶

فعالیت‌های میوتوکسیک زهرهای پلسیوتریگون ایوام و پوتاموتریگون موتورو

مشخص گردیده است که زهرهای به دست آمده از عصاره موکوس خار پشتی لقمه ماهی‌های آب‌های شیرین آمازون در دریاچه جانائواکا، رود سولیموئس نزدیک شهر مانائوس به نام‌های پلسیوتریگون ایوام (*Plesiotrygon iwame*) و پوتاموتریگون موتورو (*Potamotrygon motoro*) (شکل ۱۹)، دارای فعالیت میوتوکسیک هستند.



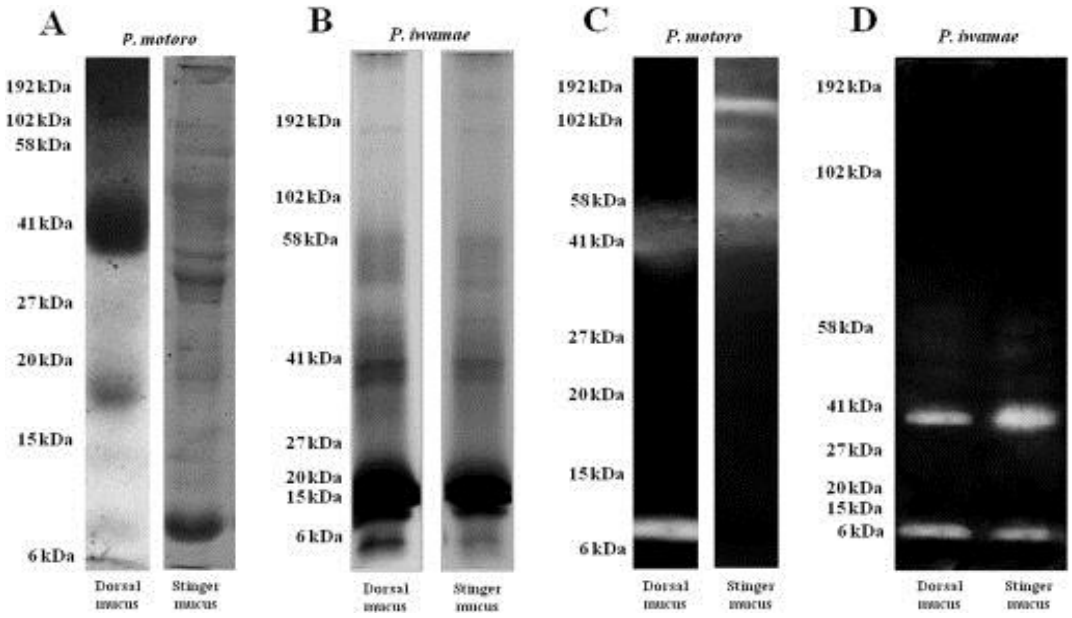
شکل ۱۹) لقمه ماهی‌های پوتاموتریگون موتورو (*Potamotrygon motoro*) (A) و پلسیوتریگون ایوام (*Plesiotrygon iwame*) (B) آب‌های شیرین آمازون در دریاچه جانائواکا، رود سولیموئس نزدیک شهر مانائوس.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

پروفایل الکتروفورتیک به دست آمده از عصاره‌های موکوس ناحیه پشتی (dorsal region) خار لقمه ماهی *P. motoro* متفاوت بودند (شکل A- ۲۰). در عصاره‌های ناحیه پشتی جانور، یک گروه قوی و منتشر حدود ۴۱ کیلو دالتون، اجزای پروتئولیتیک بین ۵۸ و ۴۱ حال کیلودالتون و نیز یکی دیگر در ۶ کیلودالتون (شکل C- ۲۰) و همچنین در عصاره خار یک گروه منتشره حدود ۱۰ کیلو دالتون، باندهای مختلف بین ۵۸ تا ۲۷ کیلو دالتون و اجزای پروتئولیتیک بالای ۵۸ کیلو دالتون در *P. motoro* دیده شدند. پروفایل الکتروفورزی عصاره‌های منطقه پشتی و خار در *P. iwame* با یک باند قوی و منتشر ۱۵ کیلو دالتون (شکل B- ۲۰)، و نیز اجزای پروتئولیتیک ۶ و ۴۰ کیلودالتون مشابه بودند (شکل D- ۲۰).



شکل ۲۰) پروفایل الکتروفورتیک عصاره‌های موکوس لقمه ماهی‌های *Potamotrygon motoro* و *Plesiotrygon iwamae*.- (A): پروفایل الکتروفورتیک عصاره‌های موکوس منطقه پشتی و خار *P. motoro*. (B): پروفایل الکتروفورتیک عصاره‌های موکوسی منطقه پشتی و خار *P. iwame*. (C): زیموگرافی عصاره مخاط منطقه پشتی و خار *P. motoro*. و D: زیموگرافی عصاره مخاط منطقه پشتی و خار *P. iwame*.

۲۴ ساعت پس از تزریق ۴۰۰ میکروگرم ونوم به عضله اسکلتی موش، دژنراسیون فیبرهای عضله، نکروز انعقادی واضح و همچنین التهاب دیده شدند. حضور نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و همچنین کاهش تعداد ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها مشخص بود.

بر اساس آنالیز مورفومتریک، اثر رابدومیولیز ناشی از تزریق زهر *P. motoro* در موش‌هایی که به آنها ونوم *P. iwame* تزریق شده بودند بسیار شدیدتر بود و فعالیت‌های سیستمیک و موضعی میوتوکسیک بیشتری دیده شدند (۳۹).

قبلاً رابدومیولیز با افزایش سطح CK تام و CK-MB در یک ماهیگیر آسیب دیده توسط یک لقمه ماهی از خانواده داسیاتیس، گزارش گردیده است (۴۰).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

فعالیت‌های کولینومیمتیکی زهر لقمه ماهی پوتاموتریگون موتورو

اعتقاد بر این است که ونوم لقمه ماهی آب شیرین *P. motoro* دارای فعالیت‌های مقلد کولینرژیک می‌باشد (۴۱).

زهر به دست آمده از عصاره خار این لقمه ماهی، سبب افت فشار خون در موش‌های صحرایی بیهوش گردید که این عمل را به گشادگی رگ‌های محیطی، از طریق فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی نسبت داده‌اند (۴۲).

برخی فعالیت‌های بیولوژیکی زهرهای لقمه ماهی‌های دریایی (*Dasyatis guttata*) و رودخانه‌ای (*Potamotrygon falkneri*)

یک مطالعه مقایسه‌ای بین عصاره بافت گزشی لقمه ماهی‌های دریایی (*Dasyatis guttata*) و رودخانه‌ای (*Potamotrygon falkneri*) (شکل ۲۱) به دست آمده از آب‌های برزیل، انجام گردید (۴۳).

(الف)

(ب)

شکل ۲۱) الف: لقمه ماهی‌های دریایی (*Dasyatis guttata*) و ب: رودخانه‌ای (*Potamotrygon falkneri*).

تنها عصاره بافت گزشی *P. falkneri* به صورت وابسته به دوز واکنش‌های ادم موضعی، اریتم و رنگ پریدگی، اکیموز، نکروز و یک واکنش التهابی شدید در محل تزریق نشان دادند. هیچ نشانه‌ای از واکنش‌های التهابی در تزریق زهر *D. guttata* حتی در دوزهای بالاتر (۴۰۰ میکروگرم) به حیوانات آزمایشگاهی مشاهده نشد (جدول ۳).

جدول ۳) واکنش‌های موضعی و نکروز ناشی از زهرهای *P. falkneri* و *D. guttata* (داده‌ها بر اساس Mean±SD.)

عصاره بافت گزشی (µg)	نکروز (mm^2)	واکنش‌های موضعی (mm^2)
D. guttata		
۱۰۰	۰	۰
۲۰۰	۰	۰
۴۰۰	۰	۰
P. falkneri		
۱۰۰	۰	۷/۵±۱۱/۴
۲۰۰	۲۱/۰±۱۸/۵	۳۱/۵±۱۴/۸
۴۰۰	۱۳/۳±۱۰/۸	۱۹۱/۵±۱۶/۵

www.SID.ir

Archive of SID

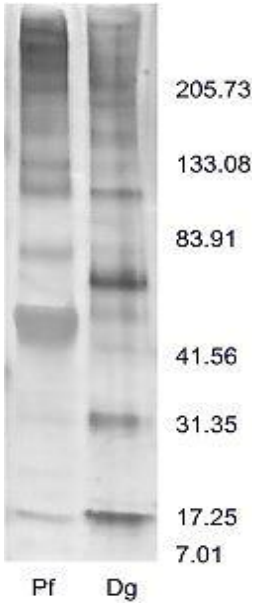
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

مرگ ومیر در جانوران، تنها در تزریق زهر *P. falkneri* مشاهده شد. تزریق ۸۰۰ میکروگرم از عصاره بافت گزشی *P. falkneri* در عرض ۲۴ ساعت برای همه جانوران، مهلک بود (جدول ۴).

جدول۴) فعالیت کشندگی زهرهای *P. falkneri* و *D. guttata* (تجویز *i.p*) دوزهای مختلف دو ونوم به موش‌ها (n=۴)

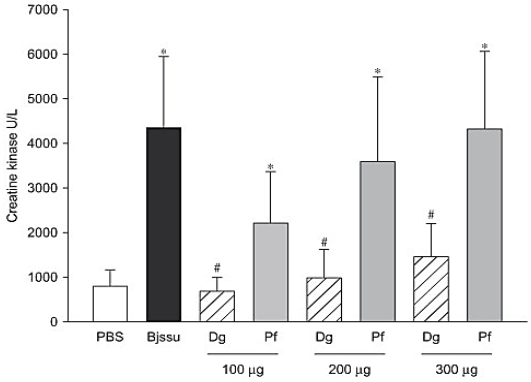
عصاره بافت گزشی (میکروگرم)	کشندگی (h) ۲۴	کشندگی (h) ۴۸
D. guttata		
۱۰۰	۰/۴	۰/۴
۲۰۰	۰/۴	۰/۴
۴۰۰	۰/۴	۰/۴
۸۰۰	۰/۴	۰/۴
P. falkneri		
۱۰۰	۰/۴	۰/۴
۲۰۰	۰/۴	۰/۴
۴۰۰	۲/۴	۳/۴
۸۰۰	۴/۴	۴/۴

شکل ۲۲ الگوی الکتروفورتیک عصاره بافت *P. falkneri* و *D. guttata* را نشان می‌دهد. در SDS-PAGE، اجزای بسیاری با جرم‌های مولکولی مشابه در هر دو عصاره بافت گردیدند که به طور عمده، در بالای ۸۴ کیلودالتون، جدا شدن آنها دشوار بوده است. برخی از گروه‌های حدود ۲۲ کیلو دالتون به طور انحصاری و همچنین یک گروه قوی و منتشر بین ۴۳ و ۶۵ کیلو دالتون در عصاره بافت *P. falkneri* مشاهده شده بود. ژل همچنین در هر دو عصاره، یک باند زیر ۱۸ کیلو دالتون را نشان داد. حداقل ۱۶ باند در هر دو عصاره بافت، روی ژل‌ها توزیع شده بودند (شکل ۲۲).



شکل ۲۲) پروفایل الکتروفورتیک SDS-PAGE ۴-۲۰ درصد ونوم‌های *P. falkneri* و *D. guttata* (۵ میکروگرم)(رنگ‌آمیزی ژل نقره. اعداد سمت راست جرم مولکولی مارکر).

فعالیت‌های میوتوکسیک فقط در زهر *P. falkneri* دیده شدند (شکل ۲۳).



شکل ۲۳) فعالیت میوتوکسیک ونوم‌های *P. falkneri* و *D. guttata* (۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم). * تفاوت معنی‌دار آماری بین دو گروه مورد و کنترل منفی(PBS) و گروه کنترل مثبت (۱۵۰ میکروگرم سم مار Bjssu ، *Bothrops jararacussu*) (P<۰/۰۵).

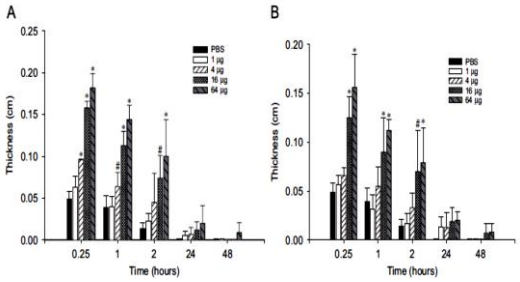
فعالیت ادماتوژنیک در هر دو زهر مشابه و وابسته به دوز بودند. فعالیت ادماتوژنیک هر دو عصاره بافت در

www.SID.ir

Archive of SID

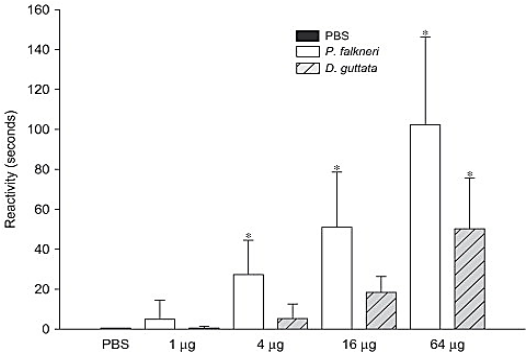
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

۱۵ دقیقه پس از تزریق عصاره بافت به اوج خود رسیده و تا ۲۴ ساعت به تدریج کاهش یافته بود (شکل ۲۴).



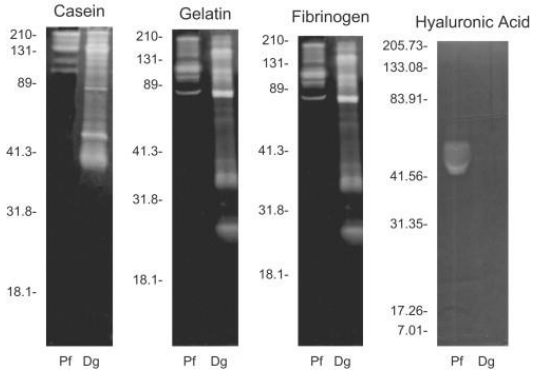
شکل ۲۴) فعالیت ادماتوژنیک لقمه ماهی‌های *P. falkneri* (A) و *D. guttata* (B).

اثرات درد نیز در هر دو زهر دیده می‌شد که در زهر *P. falkneri* دو برابر *D.guttata* بود (شکل ۲۵).



شکل ۲۵) فعالیت درد ونوم‌های *P. falkneri* و *D. guttata* . به منظور بررسی فعالیت‌های درد، دوزهای مختلف هر عصاره در ۳۰ میکرولیتر از PBS رقیق و به صورت i.p. تزریق گردید. از PBS به عنوان کنترل منفی استفاده شد. واکنش حیوانات به لیسیدن و یا گزیدن انگشت تزریق در طول یک دوره ۳۰ دقیقه بیان شد ($P<0/05^{*}$).

فعالیت‌های همولیز، فسفولیپاز A_2 و انعقادی در هیچ یک دیده نشد. واکنش متقاطع آنتی‌ژنیک توسط الایزا و وسترن بلات با استفاده از آنتی‌بادی در خرگوش به ویژه در جرم‌های ملکولی بالای ۲۲ kDa قابل توجه بودند. هر دو زهر حاوی آنزیم‌های پروتئولیتیک در برابر کازئین، ژلاتین، و فیبرینوژن بودند ولی فعالیت متالوپروتئینازی مشاهده نشدند. فعالیت هیالورونیدازی فقط در زهر *P. falkneri* دیده شد (شکل ۲۶).



شکل ۲۶) فعالیت‌های کازئینولیتیک، ژلاتینولیتیک، فیبرینوژنولیتیک (۲۰ میکروگرم) و هیالورونیدازی (۶۰ میکروگرم) زهرهای *P. falkneri* و *D. guttata* با استفاده از۱۲/۵ درصد SDS-PAGE. (اعداد سمت چپ مربوط به نشانگر جرم مولکولی. مناطق روشن در ژل نشان دهنده نواحی فعالیت آنزیمی) (۴۳).

این نتایج نشان می‌دادند که زهر *P. falkneri* دارای سمیت بیشتری نسبت به زهر *D. guttata* هستند. این نتایج، اینکه چرا صدمات انسانی این جانوران در آب‌های شیرین مراتب بیشتری داشتند را توجیه می‌نمود (۴۳).

تغییرات بافتی در پوست موش ناشی از تلقیح زهر عصاره بافت پوشش خار *P. falkneri*

آنتونیازی (Antoniazzi) و همکاران در سال ۲۰۱۱ مطالعه‌ای را با هدف بررسی تغییرات بافتی در پوست موش، ناشی از تلقیح زهر ناشی از عصاره بافت پوششی خار لقمه ماهی *P. falkneri*، جمع‌آوری شده از رودخانه پارانا در مرز سائوپائولو و ماتو گروسو دو سول ایالات در جنوب غربی برزیل طراحی نمودند (۴۴).

www.SID.ir

Archive of SID

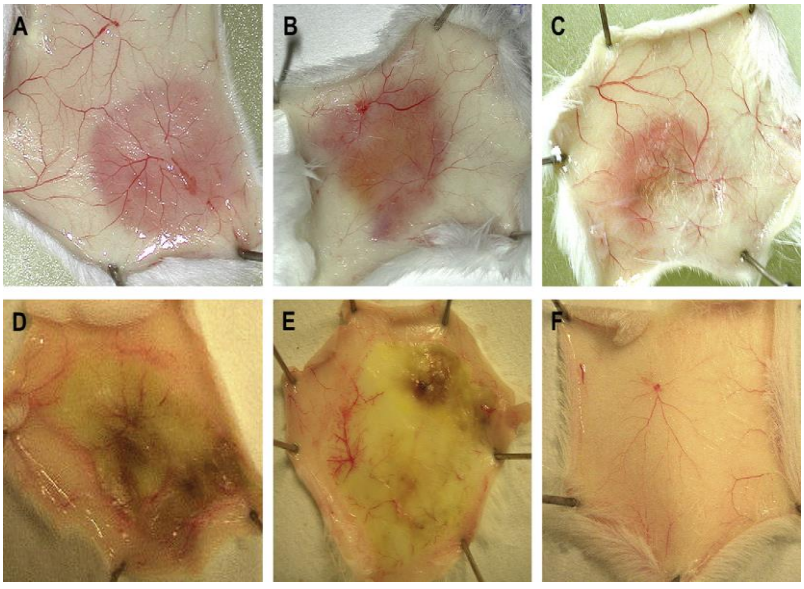
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

ونوم لقمه ماهی *P. falkneri* موجب تحریک واکنش‌های موضعی در محل تزریق گردیده بود. واکنش‌های التهابی شدید در محل تزریق شامل ادم، اریتم، رنگ پریدگی و نکروز بودند تزریق PBS به حیوان کنترل با هیچ واکنش التهابی روبرو نبود (شکل ۲۷).

سه ساعت پس از تزریق، انقباضات هسته‌ای و هایپرکروموازی، در چند سلول اپیدرمی پایه و فولیکول‌های مو، با جدا شدن آغازین اپیدرم از درم، با شواهدی از ادم خفیف نشان داد، اما هیچ ارتشاح التهابی یا خونریزی مشاهده نشد. سلول‌های عضله اسکلتی هایپرائوزینوفیلی خفیف و دژنراسیون سیتوپلاسمی فاصله کانونی، ترومبوز حاد تنها در یک رگ خونی در درم عمیق دیده شد.

شش ساعت پس از تزریق، کانون‌های متعدد اپیدرمی جدا شده از درم سطحی مشاهده شدند. علاوه بر ادم، ارتشاح التهابی بسیار خفیف متشکل از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، به خصوص در بافت زیر جلدی و همچنین ترومبوز حاد چند رگ خونی در عمق پوست و کانون نکروز انعقادی سلول‌های عضلانی اسکلتی بدون هیچ گونه خونریزی وجود داشت. بعد از ۲۴ ساعت از تزریق، نکروز انعقادی کامل پوست، واضح و با دوام مشهود بود و تغییرات نکروتیک، اپیدرم، درم، بافت زیر جلدی و ماهیچه‌های اسکلتی را تحت تأثیر قرار داده بود. کانون اروسیون اپیدرمی و ارتشاح التهابی حاد خفیف و همچنین مجموعه‌های بقایای سلولی در درم و اپیدرم فوقانی مشهود بود. هموراژی وجود نداشت و تعداد بسیار کمی از رگ‌های خونی، ترومبوز را نشان دادند. در یک مورد عفونت باکتریایی اپیدرمی سطحی دیده می‌شد (۴۴).

گزارش‌هایی از اثرات زهر لقمه ماهی‌های آب شیرین بر روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد که موجب القای نکروز و واکنش التهابی در محل تزریق زهر *P. falkneri* شده‌اند (۲۱ و ۲۲).



شکل ۲۷) تظاهرات ماکروسکوپی پوست موش (سمت داخلی) پس از تزریق عصاره بافت خار *P. falkneri*، در زمان‌های مختلف. واکنش موضعی و نکروز پس از ۳، ۶، ۲۴، ۷۲ و ۹۶ ساعت (به ترتیب A-E) مورد بررسی قرار گرفتند. حیوان کنترل (PBS) (F).

www.SID.ir

Archive of SID

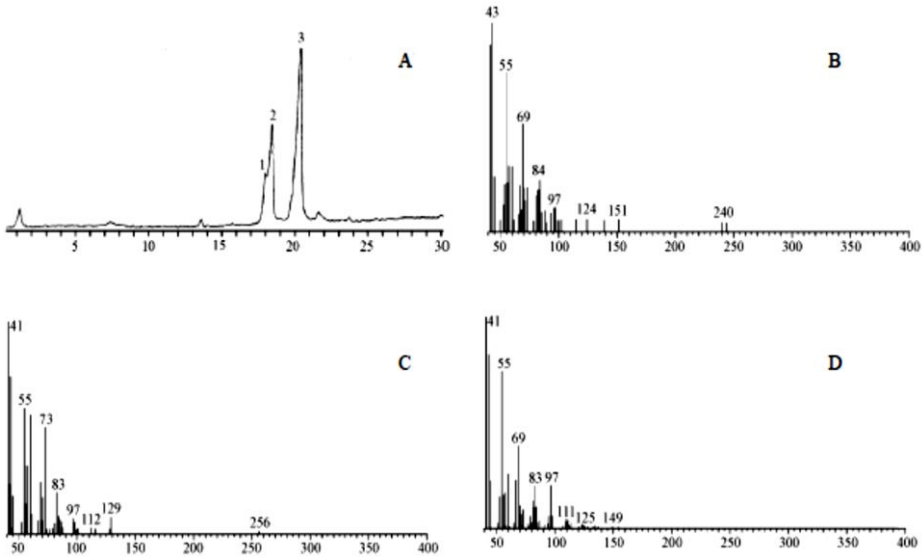
Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

برخی ترکیبات فعال زیستی عصاره خام لقمه ماهی *D. jenkinsii*

عصاره خام لقمه ماهی *Dasyatis jenkinsii*، به طور سنتی برای درمان شکایات التهابی و آرتریت توسط ماهیگیران و مردم محلی استفاده می‌شده است (۴۵-۴۷).

راویتکاندیران (Ravitchandirane) و همکاران در سال ۲۰۱۳، مطالعه‌ای را به منظور بررسی سمیت ارگان، شناسایی ترکیبات فعال زیستی و همچنین اثرات ضد دردی و ضد التهابی عصاره خام لقمه ماهی *D. jenkinsii* انجام دادند (۴۷). آنالیزهای شیمیایی و طیفی عصاره‌ها با استفاده از FT-IR و GC-MS انجام گردیدند.

آنالیز GC-MS حضور سه ترکیب در زمان‌های ماندگاری بین ۱۷/۹۴۲ تا ۲۰/۲۲۵ دقیقه را نشان دادند (شکل A). ترکیب ۱ مربوط به یک یون مولکول (۲۴۴*m/z*) با فرمول ملکولی $C_{16}H_{20}O_2$ به عنوان ۱- (۴- کربوکسی) فنیل نونا- ۲ و ۵- دی ان (شکل B)، ترکیب ۲، با یون مولکولی در (۲۵۶*m/z*) و فرمول ملکولی $C_{11}H_{12}O_7$ و پیشنهاد فتالات ۳-هیدروکسی مونو- گلیسریل هیدروژن (3-hydroxymono-glyceryl hydrogen phthalate) (شکل C) و ترکیب سوم با یون مولکولی (۱۴۹*m/z*) و فرمول ملکولی $C_8H_5O_3$ با پیشنهاد انیدرید فتالیک پروتونه (شکل D) به دست آمدند. عصاره این ترکیبات دارای سمیت قابل ملاحظه‌ای بر مغز، کبد، و کلیه موش نبودند (۲۸)(شکل ۲۸).



شکل ۲۸) آنالیز GC-MS عصاره خام لقمه ماهی *D. jenkinsii* و حضور سه ترکیب با یون ملکول‌های ۲۴۴، ۲۵۶ و ۱۴۹ (به ترتیب شکل‌های A-D).

برخی از لقمه ماهی‌های خلیج‌فارس ایران و خصوصیات دستگاه زهری آنها

رای‌ها، الاسموبرانش‌های رایج موجود در آب‌های شمالی خلیج‌فارس و دریای عمان هستند (۴۸). بر طبق مطالعه بهزادی در سال (۲۰۰۷)، تعداد ۲۱ گونه رای، در استان هرمزگان شناسایی شده است که از این میان، تعداد ۱۲ مورد، دارای خار دمی و شامل خانواده‌های Dasyatidae، Myliobatidae، Rhinopteridae و Gymnoridae بودند (۴۸).

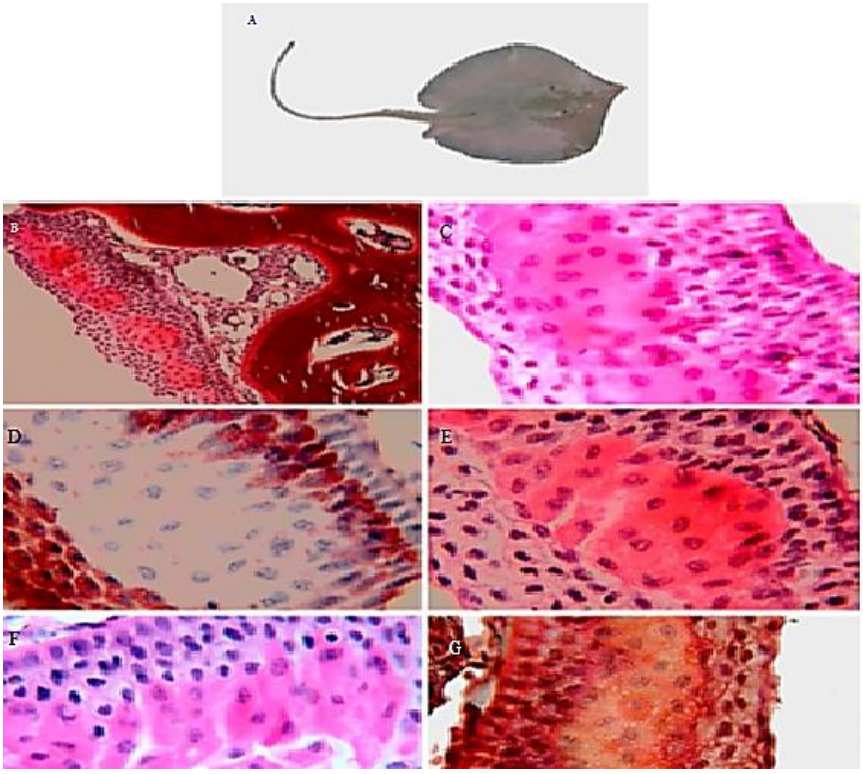
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

دهقانی و همکاران (۲۰۱۰)، مطالعه‌ای را بر روی خصوصیات بافت‌شناسی سلول‌های زهری ترشحی اختصاصی در خار لقمه ماهیان آب‌های شمالی خلیج‌فارس و دریای عمان انجام دادند. پنج گونه مورد مطالعه، از سه خانواده رای‌های آب‌های شمالی خلیج‌فارس و دریای عمان شامل هیمانتورا والگا (*Himantura walga*)، هیمانتورا (*Himantura* SP.1.)، باستیناکوس سفن (*Pastinachus sephen*)، متعلق به داسیاتیده و همچنین، آئتوباتوس فلاژلوم (*Aetobatus flagellum*) متعلق به میلیوباتیده و جیمنورا پوئسیلورا (*Gymnura poecilura*) متعلق به خانواده جیمنوریده بودند (۴۹).

مطالعه میکروسکوپی در *H. walga* نشان داد که سلول‌های ترشحی تخصصی در اپیدرم در طول کل خار می‌باشد (شکل A- ۲۹). این سلول‌ها به طور عمده در منطقه شکمی و شیارهای جانبی واقع شده‌اند. سلول‌های تخصصی در میان لایه‌های مختلف اپیدرم واقع شده‌اند (شکل B- ۲۹) که دارای شکل استوانه‌ای با هسته گرد می‌باشند (شکل C-F- ۲۹). وزیکول‌های سیتوپلاسمی دوکی شکل در سیتوپلاسم آنها دیده می‌شود (شکل‌های G و D- ۲۹). بقیه اپیدرم توسط سلول‌های استوانه‌ای در لایه بازال اپیدرم و سلول‌های دور آن در ردیف‌های آپیکال شکل یافته‌اند (شکل‌های D- B- ۲۹). سیتوپلاسم، غنی از گرانول‌های ترشحی و اتصالات بین سلولی قوی است (شکل‌های D و C- ۲۹).



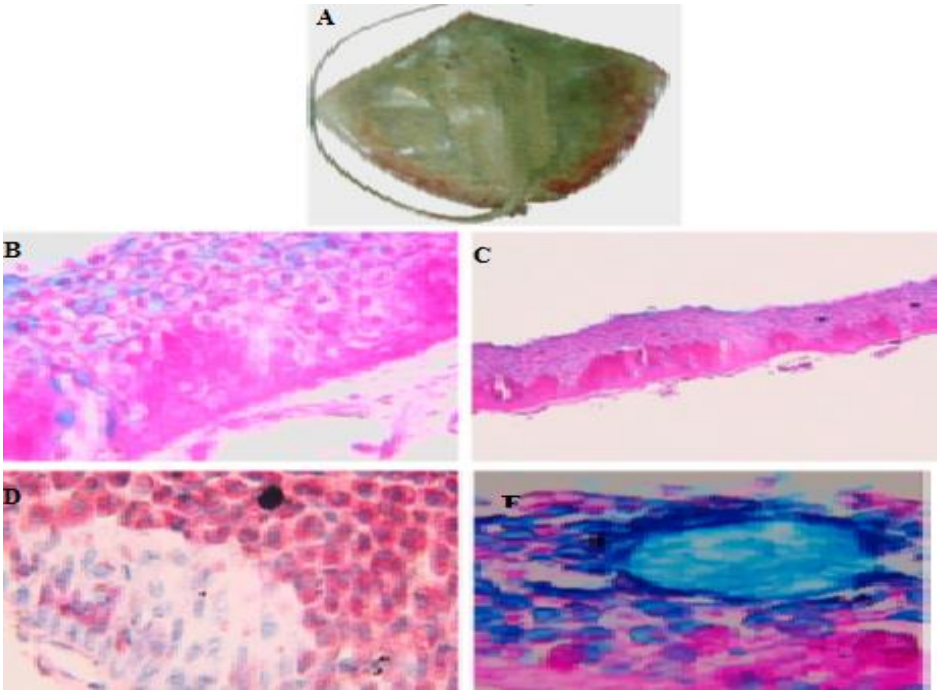
شکل ۲۹) نمونه لقمه ماهی *Himantura walga* و موقعیت دستگاه زهری و سلول‌های تخصصی آنها (A-G)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

در *Himantura SP.1* (شکل a۲)، سلول‌های ترشحی تخصصی در سطح شکمی، شکمی- جانبی و پشتی- جانبی خار مشاهده شد اما هیچ سلول ترشحی زهر در منطقه پشتی یافت نشد. هر چند، سلول‌های ترشحی در یک یا چند لایه جداگانه زیر سلول‌های اپیدرمی مرتب شده‌اند. آنها به شکل بیضوی به دور هسته بیضی قرار گرفته‌اند (شکل B-D). سیتوپلاسم با تعداد بسیار زیادی وزیکول پر شده‌اند (شکل D). لایه‌ای ناقص از سلول‌های ویژه در نوک خار و در بقیه قسمت خار که کامل هستند قرار دارند (شکل C و B)(شکل ۳۰).



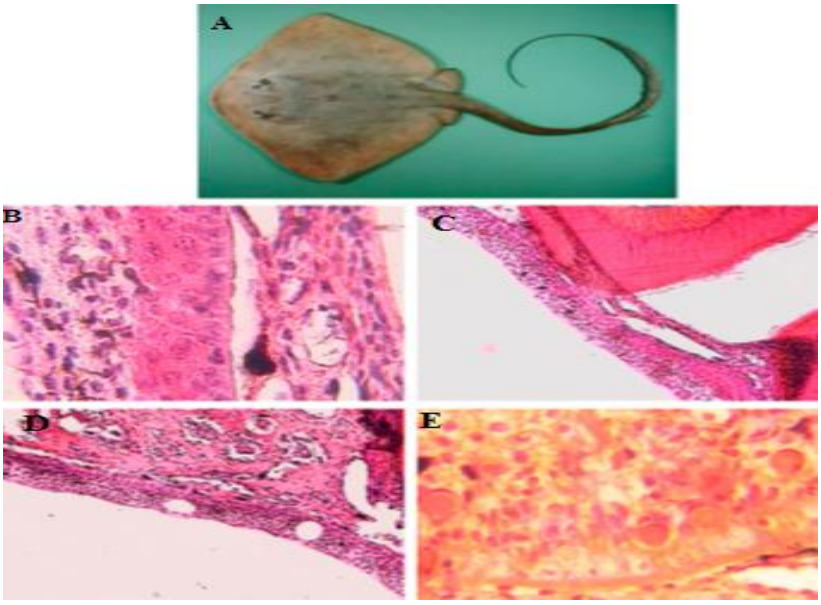
شکل ۳۰) نمونه لقمه ماهی *Himantura SP.1* و موقعیت دستگاه زهری و سلول‌های تخصصی آنها (A–F)

سلول‌های تخصصی در مناطق شکمی- جانبی و خلفی- جانبی خار *P. sephen* حضور دارند (شکل A). این سلول‌ها واقع در یک لایه نازک در زیر سلول‌های اپیدرمی روی لایه بازال سلول‌های اپیتلیال قرار گرفته‌اند (شکل‌های C و B). آنها دایره‌ای یا بیضوی شکل با هسته تخم مرغی شکل بوده و توسط دسموزوم‌ها به یکدیگر چسبیده‌اند (شکل B). بقیه سلول‌های اپیدرمی اطراف سلول‌های غده‌ای (شکل‌های E و C) و سلول‌های مخاطی بزرگ در میان سلول‌های اپیدرمی دیده می‌شوند (شکل‌های E ۳۰، D ۳۱ و C– B ۳۲).

www.SID.ir

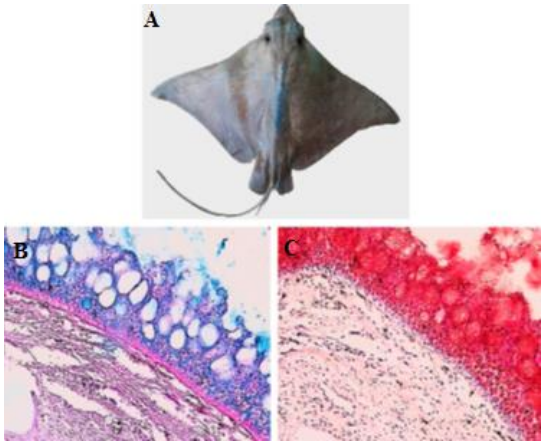
Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016



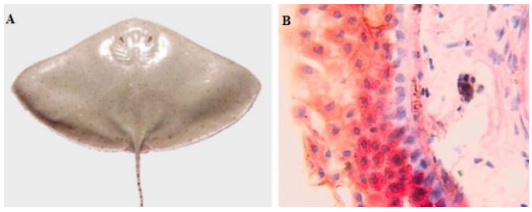
شکل ۳۱) نمونه لقمه ماهی *P. sephen* و موقعیت دستگاه زهری و سلول‌های تخصصی آنها (A–E)

هیچ سلول ترشحی زهری اختصاصی در خار *A. flagellum* وجود ندارد (شکل‌های C و B ۳۲).



شکل ۳۲) نمونه لقمه ماهی *P. sephen* (A)، در شکل‌های (C,B) عدم وجود سلول ترشحی زهری اختصاصی در خار *A. flagellum*.

خارهای *G. poecilura* نیز فاقد سلول ترشحی زهری اختصاصی هستند. با این حال، سلول‌های استوانه‌ای قابل تشخیص در اپیتلیوم وجود داشتند (شکل ۳۳).



شکل ۳۳) لقمه ماهی *G. poecilura* (A)، عدم وجود سلول ترشحی زهری اختصاصی در خار، سلول‌های استوانه‌ای در اپیتلیوم قابل تشخیص هستند (B).

یافته‌های بالینی

اغلب صدمات لقمه ماهی‌ها به طور معمول هنگامی که شخص به طور تصادفی پای خود را بر روی این ماهیان، که خود را زیر شن‌های ساحل پنهان نموده‌اند، رخ می‌دهد. لقمه ماهیان، برای استراحت یا پنهان شدن از چشم شکارچیان، خود را با شن و ماسه به طوری که به سختی دیده می‌شوند، استتار می‌کنند. هنگام پا گذاشتن بر روی آنها و یا مورد آزار و اذیت قرار گرفتن، دم خود را به سمت مزاحم به عنوان یک مانور

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

دفاعی برای محافظت از خود پرتاب و خارهای خود را به بدن مهاجم یا مزاحم فرو می‌نمایند. ماهیگیران بسیاری هنگام تلاش برای گرفتن این جانوران، دست‌ها و بازوهایشان زخمی شده است (۵۲-۵۰). در موارد نادر، خارهای قدرتمند لقمه ماهی در شکم یا قفسه سینه انسان نفوذ و باعث آسیب شدید گردیده است. لقمه ماهیان آکواریوم‌های خانگی نیز موجب صدمات جدی گردیده‌اند. لقمه ماهیان مانتا، که در پایه دم خود خار ندارند خطرناک نیستند (۵۳).

موضعی

بلافاصله درد روی می‌دهد. این درد که علامت برجسته آسیب دیدگی با لقمه ماهی محسوب می‌شود و طی یک تا دو ساعت افزایش یافته و بعد از ۶ تا ۱۰ ساعت فرو می‌نشیند؛ گرچه ممکن است برای چند روزی نیز پابرجا بماند. منطقهٔ نیش گزیدگی، تورم یافته و رنگ پریدگی با حاشیه‌ای آبی پیدا می‌کند که چند سانتی‌متر پهنا داشته و بعد از یک تا دو ساعت در اطراف زخم گسترش می‌یابد. درد ممکن است ثابت، ضربان‌دار یا حالت نیزه‌ای داشته باشد. خون‌ریزی ممکن است زیاد بوده و احتمال مرگ ومیر از خون‌ریزی نیز وجود دارد. در مقادیر کمتر، خون‌ریزی درد را تسکین می‌دهد. یک ترشح موکوئیدی ممکن است وجود داشته باشد. ممکن است پوشش روی خار در زخم که تا چند سانتی‌متر می‌تواند طول داشته باشد، رؤیت گردد (۵۶-۵۴).

اندمان آسیب‌زا و خار آنها، در نزدیکی پایه دم که سخت و تیز با قلاب‌های متمایل به عقب (retroserrations) خود را نشان می‌دهند، می‌توانند یک برش دندانه دار را موجب گردند که به دلیل سمت و سوی رو به جلوی قلاب‌ها به دشواری می‌توان آنها را از زخم جدا نمود. بسته به گونه، ۱تا ۴ (خار) در قاعده دم لقمه ماهی می‌تواند وجود داشته باشد. یک پوشش پوست مانند، اندمان آسیب‌زا را از غدد سم، غلاف و محصور نموده است. آسیب ناشی از یک لقمه ماهی می‌تواند عضلات و تاندون فرد را برش دهد و یا زخم عمیقی ایجاد نماید(۵۳).

بدتر شدن درد طیّ چند روز یا هفته می‌تواند به دلیل عفونت ثانویه باشد. نکروز موضعی، زخم شدن و عفونت ثانویه شایع است و اگر مراقبت نگردد می‌تواند ماه‌ها برای بیمار دردسرساز باشد. در سال‌ها قبل، آمپوتاسیون انجام می‌شد. استئومیلیت در استخوان زیرین نیز گزارش شده است. اغلب، عود علائم موضعی، طی یک یا دو هفته، نشانگر جسم خارجی (پوشش خار یا خود خار) در زخم است (۵۴).

بخش‌هایی از غلاف و خار می‌توانند در زخم باقی بمانند. همانگونه که بررسی گردید زهر حاوی ترکیبات مختلفی است که موجب تخریب بافت، درد شدید و حتی مرگ گردد (۵۳).

سونوگرافی یا روش‌های تصویر برداری می‌تواند علت را مشخص سازد ولی نتیجهٔ منفی نمی‌تواند وجود جسم خارجی را کنار بگذارد (۵۴).

عمومی

علائم، شامل درد فوری (۵۷) و شدید منتشره به مرکز و میل به منطقه درناژ لنفاتیک، ترشح بزاق، تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، سر درد، اسهال، دفع زیاد ادراری و غیره گزارش شده‌اند. کرامپ‌های عضلانی، لرزش دست‌ها و فلج تونیک ممکن است در اندام آسیب دیده یا به صورت گسترده‌تر دیده شوند (۵۴ و ۵۸). غش، تپش قلب، هیپوتانسیون، بی‌نظمی قلبی (اختلالات هدایتی، بلاک‌های قلبی) و ایسکمی امکان‌پذیر هستند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

برخی علائم قلبی مشاهده شده در مطالعات حیوانی نیز شامل افزایش ضربان قلب و تغییرات مختلف در الکتروکاردیوگرافی (ECG) نظیر تغییرات امواج T و Q و فواصل PR و RR بودند (۵۷).

دپرسیون تنفسی و درد در هنگام تنفس ممکن است روی دهد. تعریق و تب شبانه، تحریک‌پذیری عصبی، پریشانی و هذیان از علائم دیگر هستند. مرگ در صورتی که خار به پلورا، پریکارد یا پریتونیوم فرو رفته باشد، امکان‌پذیر است. علائم اولیه برای ساعت‌ها تا روزها برجای می‌ماند ولی ممکن است برای هفته‌ها یا ماه‌ها بعد از آسیب، حتی بعد از بستن زخم، عود کنند یا پابرجا بمانند. این علائم شامل درد مبهم در منطقهٔ ورمی است که از جاذبه تبعیت می‌کند. از این رو، مچ پا می‌تواند بعد از ایستادن دچار تورم و درد شود. استراحت با بالا نگه داشتن، موجب تسکین درد می‌گردد. رادیوگرافی یا تصویربرداری و سونوگرافی می‌توانند خار لقمه ماهی را در بافت‌های نرم شناسایی کنند (۵۴ و ۵۹).

اقدامات تشخیصی

عکس ساده یا تصویربرداری سونوگرافیک، اجسام خارجی و خارماهی را در بافت‌های نرم شناسایی کرده و آسیب استخوانی را هویدا می‌سازد. علائم فیزیولوژیک حیاتی، الکترولیت‌ها و الکتروکاردیوگرام، بر اساس شرایط، کنترل می‌شوند (۵۴).

درمان

مراقبت از فرد مصدوم در صحنه آغاز می‌شود. در صورت شناگر بودن قربانی، از ابتدا نجات وی از غرق شدگی صورت می‌گیرد (۵۳). در منطقه حادثه، شستشوی محل آسیب با آب تمیز در صورت وجود، یا آب دریا و حذف هر گونه جسم خارجی در محل آسیب، در اسرع وقت باید انجام پذیرد (۵۸). جلوگیری از خونریزی با اعمال فشار مستقیم با یک پارچه تمیز و یا هر آنچه نظیر حوله که در ساحل در دسترس است بایستی انجام گیرد. برای کاهش مواجهه زهر، بقایای ارگان زهری با موچین برداشته می‌شود. انجام این کار از آسیب بیشتر جلوگیری می‌کند. باید مراقب بود که کمک کننده، خود با خار آسیب نبیند. اگر درد وجود ندارد، زخم یا پارگی را تمیز و با آب و صابون یا یک ضد عفونی کننده شستشو داده شود. در صورت وجود درد، خونریزی، یا زخم‌های بزرگ و علائمی مانند غش یا تعریق (که نشان‌دهنده جذب سم به بدن است)، باید ترتیب انتقال مصدوم، به یک مرکز پزشکی را اتخاذ نمود. پادزهری برای سم لقمه ماهی وجود ندارد. در صورت دور بودن محل آسیب تا محل‌های درمانی و یا هنگام درمان، ناحیه آسیب دیده را باید در آب گرم قابل تحمل (۴۵ درجه سانتی‌گراد) برای ۹۰-۳۰ دقیقه قرار داد. این عمل، اثرات دردناک ناشی از زهر را که توسط گرما خنثی می‌شود را کاهش می‌دهد. در صورت بی‌حسی ناحیه آسیب، باید دقت شود از سوختگی با آب گرم جلوگیری شود (۵۳ و ۵۵).

موفقیت در درمان بستگی به شتاب در درمان دارد. فرو بردن در آب گرم، اثر کم و یا هیچ اثری بر روی درجه نهایی نکروز بافت نرم ندارد. اندیکاسیونی برای افزودن آمونیوم، سولفات منیزیوم، پرمنگنات پتاسیم و یا فرمالین به محلولی که برای فروبردن زخم استفاده می‌شود، وجود ندارد. تحت چنین شرایطی، این مواد برای بافت توکسیک بوده و ممکن است مشاهده زخم را مختل سازند. چنانچه آب گرم در دسترس نباشد، می‌توان زخم را با آب غیرگرم یا سالین شستشو داد. با این کار نیز می‌توان مقداری از زهر و موکوس را

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

برداشت نموده و تا حدی درد را تسکین داد. در هنگام به کارگیری آب گرم یا هر زمانی دیگر که شستشو یک مورد انتخابی نیست، زخم را می‌بایست جستجو نموده و هر بخش قابل مشاهده و در دسترسِ خار یا پوشش خار را برداشت نمود تا از ادامهٔ فرایند زهرآفرینی پیشگیری کرد. چنانچه خار به رگ خونی حیاتی و یا قلب وارد شده است، برداشت خار را می‌بایست در اتاق عمل انجام داد تا از بروز خون‌ریزی ناخواسته و عوارض دیگر پیشگیری نمود. هم اکنون داده‌ای برای استفاده از آنتی‌هیستامین‌ها و یا استروئیدها وجود ندارد. گزارش شده است که مالش یک نیمه از سطح پیاز خام، مستقیم بر روی زخم، توانسته درد و احتمالاً عفونت بعد از آسیب با لقمه ماهی خال آبی (*Dasyatis kuhlii*) را کاهش دهد.

در هنگام اولین دبریدمان یا فرو بردن اندام در آب گرم، کنترل درد آغاز می‌شود. ممکن است نارکوتیک‌ها لازم باشند (۵۴).

می‌توان استامینوفن یا ایبوپروفن خوراکی را در صورتی که فرد دارای استفراغ نیست، تجویز نمود (۵۳). درمان علائم حیاتی غیر طبیعی، گام اول است. اگر فشار خون پایین است، مایعات از طریق وریدی داده می‌شود. ممکن برای حفظ فشار خون نیاز به دارو باشد. در صورتی که وضعیت وخیم فرد، بستری شدن ضرورت می‌یابد (۵۳).

انفیلتراسیون موضعی زخم با لیدوکائین ۱ تا ۲ درصد یا بویکائین ۰/۲۵ درصد (نمی‌بایست از ۳ تا ۴ میلی‌گرم در کیلوگرم در بزرگسالان تجاوز کند؛ همچنین در کودکان زیر ۱۲ سال اجازه داده نشده است)، بدون اپی‌نفرین ممکن است کمک کننده باشد. ممکن است بلاک عصبی منطقه‌ای لازم باشد. پس از فرو کردن زخم در آب گرم، زخم در شرایط استریل جستجو شده و به خوبی می‌بایست دبریدمان شود (به ویژه از بافت خون‌ریزی کرده و نکروتیک). زخم می‌بایست به صورت باز پوشیده شود تا سپس به صورت تأخیری اقدام به بستن اولیهٔ خود زخم نمود و یا آن را به صورت شل در اطراف درناژ کافی بخیه زد تا احتمال عفونت زخم کاهش یابد. روش دیگر، برش در زخم و پوشاندن آن با پوششی از فتیله‌های آلژیناتی است. پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک توصیه می‌شود زیرا شانس بالایی برای زخم شدن، نکروز و عفونت ثانویه وجود دارد. اصولاً به دلیل پتانسیل بالای آلودگی باکتریایی این نوع زخم‌ها، پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی را باید مدنظر قرار داد. میکرو ارگانیسم‌های فوزاریوم سولانی (*Fusarium solani*)، ویبریو آلژینولیتیکوس (*Vibrio alginolyticus*)، فوتوباکتریوم دامسلا (*Photobacterium damsela*)، ائروموناس هیدروفیلا (*Aeromonas hydrophila*) و پپتوسترتوکوکوس (*Peptostreptococcus*) از زخم‌های لقمهٔ دریایی گزارش شده‌اند:

آنتی‌بیوتیک گسترده طیف (داکسی‌سیکلین و کاربرد موضعی نئومایسین) در مراحل اولیه استفاده می‌شود. در یک مطالعه که ۱۹ مورد آسیب با لقمه ماهی مورد بررسی قرار گرفتند، گزارش گردید که شمار چشمگیری از آسیب دیدگانی که آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دریافت نکرده بودند با عفونت زخم مراجعه کرده‌اند؛ از این رو تجویز آنتی‌بیوتیک، در هنگامه نخست برخورد با این نوع زخم‌ها توصیه می‌شود. چنانچه حفرهٔ شکمی با خار لقمه ماهی دریایی آسیب دیده شد، باید افزون بر پوشش آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های دریایی، فلور روده را نیز با سفوکسیتین، کلیندامایسین، جنتامایسین و یا آنتی‌بیوتیک مناسب وریدی دیگری تحت پوشش قرار داد (۵۴).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

علاوه بر این، تجویز آنتی بیوتیک‌های سیپروفلوکساسین، تریمتوپریم- سولفامتوکسازول، سفوروکسیم و سفالوسپورین‌های نسل سوم چون سفوپرازون، سفتازیدیم، سفتیزوکسیم و سفتریاکسون نیز پیشنهاد گردیده است (۵۵).

در یک مطالعه در ایران، درمان بالینی آسیب با لقمه ماهیان شامل استفاده از استفاده از بطری آب گرم در منطقه آسیب دیده، تزریق هیدروکورتیزون به عنوان عامل ضد آلرژی، و داروهای ضد درد نظیر استامینوفن، ناپروکسن و پتدین و همچنین سفالکسین به عنوان عامل ضد میکروبی بود (۵۷)

زخم‌هایی که به خوبی دبریدمان نشده باشند و یا مورد جستجو و پاکسازی از مواد خارجی قرار نگرفته باشند، ممکن است هفته‌ها و یا ماه‌ها از خود چرک خارج سازند. چنین زخم‌هایی ممکن است آلوده به نظر آیند؛ ولی آنچه حقیقتاً وجود دارد آن است که این یک زخم مزمن است که در نتیجهٔ مادهٔ ارگانیک پایدار بر جای مانده، به وجود می‌آید. پس از چند هفته پس از آسیب، مادهٔ خارجی را می‌توان با رادیوگرافی از بافت نرم یا با سونوگرافی و یا MRI مشاهده کرد. پس از چند هفته، جستجو ممکن است خوردگی ساختارهای بافت نرم پیرامونی و تشکیل کیست اپیدرمال یا واکنش‌های جسم خارجی وابسته را آشکار سازد. همانند دیگر زخم‌های برخاسته از محیط دریایی، در این نوع عفونت، بایستی ارگانیسم‌های غیرمعمول را جستجو نمود. برای مثال یک مورد فیوزاریوزیس (*Fusarium solani*) بعد از گزش با لقمه ماهی که به دبریدمان متوالی و کتوکونازول پاسخ داد، گزارش شده است. همچنین فاسیت نکروزان در نتیجه فوتوباکتریوم دامسلا، بعد از پارگی ساق پا پس از گزش با لقمه ماهی نیز مشاهده شده است. به طور کلی، در موارد مزمن که واکنش به اجسام خارجی چیرگی دارد، می‌توان بافت‌های آسیب دیده و ندول‌های فیبروتیک را با جستجو در زخم، برداشت نمود. دیده شده است که با این جراحی‌های کوچک، بهبودی سریع روی می‌دهد. اگر ساختارهای مهم، مانند اعصاب، تاندون‌ها، و یا شریان‌ها، آسیب دیده باشند، بایستی با مشورت با یک جراح، زخم را مدیریت و در صورت نیاز در اتاق عمل ترمیم نمود (۵۳).

آنتی‌بیوتیک در این مرحله کمکی نمی‌کند. می‌بایست پروفیلاکسی کزاز را چنانچه زخم نکروتیک یا آلوده باشد انجام داد. از اصول درمانی آسیب با لقمه ماهی آن است که بیماران را بایستی حداقل سه ساعت برای ارزیابی احتمال رخداد اثرات ناخواستهٔ سیستمیک تحت نظر قرار داد. همچنین به بیماران توصیه می‌شود که ۴۸ ساعت پس از آسیب نیز می‌بایست برای ارزیابی دوبارهٔ زخم مراجعه کنند. البته چنانچه عفونت پدیدار شد، بایستی زودتر مراجعه کنند (۵۴).

بحث و جمع‌بندی پژوهش‌ها

سیستم‌های زهری شگفت‌انگیزی در قلمرو بسیاری از جانوران تکامل یافته‌اند (۶۰). زهرها، ترشحات فعال زیستی هستند که برای دفاع، بازدارندگی رقیب یا شکار طعمه مورد استفاده قرار می‌گیرند (۶۱). با وجود اینکه پژوهش‌های قابل توجهی برای روشن ساختن ترکیب سموم خزندگان زهرآگین، به ویژه مارها با توجه اهمیت خاص پزشکی‌شان انجام پذیرفته است (۶۲ و ۶۳)، مطالعات زیادی در مورد ترکیب ونوم‌های ماهی‌های استخوانی و غضروفی صورت نگرفته است. برخلاف مارها، به نظر می‌رسد که ماهی‌ها در درجه اول از سیستم‌های زهری، برای محافظت از خود از شکار

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

شدن استفاده می‌نمایند (۶۴). اکثر گونه‌های ماهی‌های زهرآگین، خارهایی را برای تلقیح ونوم، به شکار خود استفاده می‌نمایند. این خارها معمولاً در قسمت پشت قرار گرفته‌اند، اگر چه تعدادی از گونه‌ها دارای دستگاه زهری سینه‌ای یا دمی می‌باشند (۶۴). جراحات ناشی از خارهای ماهی‌های زهرآگین را ایکتیواکانتوتوکسیکوزیس (ichthyoacanthotoxicoses) گویند (۵۱ و ۶۸).

مطالعه زهر ماهی‌ها ذاتاً به دلایلی چون ناپایداری و حساسیت بسیار به حرارت، pH، لیوفیلیزه کردن، ذخیره سازی، فریز نمودن مکرر و ذوب دشوار می‌باشد (۶۵). علاوه بر این، نمونه زهر ماهی معمولاً همراه با موکوس بوده که مراحل جداسازی را مشکل‌ساز می‌نماید. در آنها، معمولاً به جای یک غده زهری ساختارمند برای ذخیره سازی، یک گروه ساده از سلول‌های ترشحی در درون یا در طول یک شیار در یک خار وجود دارد (۲۳ و ۴۹).

با وجود این مشکلات، اثرات فارماکولوژیک برخی از زهرهای ماهی‌ها تا حدی شناخته شده‌اند و نیز تعداد انگشت‌شماری از توکسین‌های زهر آنها خالص سازی و فعالیت‌های سمیت‌زایی آنها مشخص گردیده است (۴۱).

از نظر طبقه‌بندی علمی، حدود ۶۳۱ گونه مختلف از لقمه ماهی‌ها در جهان، وجود دارد (۳). در سال ۱۹۹۸ در ایالات متحده به تنهایی، بین ۷۵۰ تا ۲۰۰۰ آسیب با لقمه ماهی گزارش گردیده است (۵).

لقمه ماهی‌های داسیاتید (Dasyatid) و اوروفید (Urolophid)، عامل اکثریت گزش‌های دریایی زهرآگین در انسان می‌باشند (۱۴).

مطالعه راسل و همکاران به عنوان پیشگام این مطالعات نشان داد که زهر لقمه ماهی‌ها از بسیاری از پروتئین‌های فعال آنزیمی کاردیوتوکسیک و حساس به حرارت، تشکیل شده است (۱۵ و ۱۶). همچنین نشان داده شده است که زهر لقمه ماهی اورولوفید *Urobatis halleri* حاوی ۵' - نوکلئوتیداز و فسفودی استراز می‌باشد (۱۷-۱۵). این زهر سبب تغییرات در سیستم‌های قلبی و عروقی، تنفسی، عصبی، و ادراری می‌گردند (۱۵ و ۱۶). هر چند که مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثرات کاردیوتوکسیک زهر لقمه ماهی‌ها ناشناخته باقی مانده است (۵ و ۳۳).

باندهای دارای جرم مولکولی بالای ۸۰ و ۱۰۰ کیلو دالتون از آنالیز SDS-PAGE عصاره سم لقمه ماهی آب شیرین پوتاموتریگون فالکنری (*Potamotrygon falkneri*) و یک جزء حدود ۸۴ کیلو دالتونی به ترتیب دارای فعالیت‌های ژلاتینازولیتیکی، کازئینولیتیکی و هیالورونیدازی بودند. حضور این آنزیم‌ها می‌تواند تا حدودی برخی از تصاویر بالینی موضعی و نکروز پوستی مجروحان لقمه ماهی‌ها را توضیح دهد (۲۱).

عصاره زهر پروتئینی بافت خاردار لقمه ماهی خال آبی (*Neotrygon kuhlii*) موجب یک اریتم فوری و تورم قابل توجه در انگشت پا در حیوان آزمایشگاهی شده است. پروتئین‌های شناسایی شده در این بافت، شامل هموگلوبین آلفا زیر واحد، سیستاتین‌ها، گالیکتین، فعال کننده گانگلیوزید GM2، گلوتاتیون S- ترانسفراز، مهار کننده الاستاز لکوسیت، ترانسدولاز، ATP سنتاز، پروکسی ردوکسین ۶، دی فسفات کیناز نوکلئوزیدی نوع III رشته متوسط بوده‌اند (۲۳). پروتئین‌های کربوهیدراته‌ای با بنیان لکتین به نام گالکتین، در عصاره زهر این لقمه ماهی شناسایی گردید (۲۳) که فعالیت‌های ضد انعقادی، کمک انعقادی، مدولاسیون پلاکتی، میوتوکسیک و هماگلوتیناسیون را از خود نشان دادند (۲۴). تعدادی از این پروتئین‌ها دارای فعالیت آپوپتیک و کمک

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

التهابی یا ضد التهابی می‌باشند (۲۵). آنها تحت شرایط خاص قادر به فعال کردن NADPH- اکسیداز از نوتروفیل‌های انسانی هستند. گالکتین‌ها همچنین ممکن است به عنوان واسطه‌های پیش التهابی و ضدالتهابی عمل نمایند. یک نوع پروتئین از یک خانواده مهم آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در عصاره این زهر به نام پروکسیردوکسین ۶ شناسایی گردید (۲۳). که یکی از عملکردهای اصلی آن هیدرولیز چربی از طریق فعالیت فسفولیپاز A_2 می‌باشد (۲۷). از این گونه لقمه ماهی، دو نوع سیستاتین از آنالیز پروتئومیک عصاره زهر خار تیغ (barb) به‌دست آمد (۲۳) که مهارکننده‌های قوی سیستئین پروتئینازها از جمله پاپائین و کاتپسین‌ها می‌باشند (۲۹ و ۳۰). سیستاتین‌ها ممکن است آنزیم‌های دفاعی حیوان مورد گزش قرار گرفته را مهار و در نتیجه فعالیت سمی دیگر اجزای زهر را تسهیل نماید (۲۳). استفاده موضعی با عمل انتخابی و مستقیم بر روی سرخرگ‌های شبکه ریزگردش خونی، دارای اثرات تنگ کننده عروقی در عضلات کرماستر موش می‌باشد (۳۷).

یک پپتید زیست فعال دیگر از زهر همان لقمه ماهی با توالی اسید آمینه ESIVRPPPVEAKVEETPE و وزن مولکولی ۲۰۰۶/۰۹ دالتون با اثرات التهابی به دست آمد که هیچ همسانی با پپتیدها و پروتئین شناخته شده، نشان نمی‌داد (۳۸).

زهرهای به دست آمده از عصاره موکوس خار پشتی لقمه ماهی‌های پلسیوتریگون ایوام (*Plesiotrygon iwame*) و پوتاموتریگون موتور و (*Potamotrygon motoro*) دارای فعالیت میوتوکسیک هستند. تزریق زهر لقمه ماهی *P. motoro*، در موش دارای فعالیت سیستمیک و موضعی میوتوکسیک بیشتری نسبت به زهر لقمه ماهی پلسیوتریگون ایوام می‌باشند (۳۹). زهر لقمه ماهی *P. motoro* آب شیرین همچنین دارای فعالیت‌های مقلد کولینرژیک (۴۱) و افت فشار خون در موش‌های صحرایی بیهوش به دلیل گشاد شدن رگ‌های محیطی، از طریق فعال شدن گیرنده‌های موسکارینی می‌باشد (۴۲). عصاره بافت گزشی لقمه ماهی *P. falkneri* به صورت وابسته به دوز، فعالیت‌های میوتوکسیک، واکنش‌های ادم موضعی، اریتم و رنگ پریدگی، اکیموز، نکروز و یک واکنش التهابی شدید در محل تزریق را نشان دادند (۴۳). زهر این لقمه ماهی، موجب تحریک واکنش‌های التهابی شدید در محل نظیر ادم، اریتم، رنگ پریدگی و نکروز بودند (۴۴). مراقبت از فرد مصدوم در صحنه آغاز می‌شود.

بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال، دفع زیاد ادراری و ترشح، درد منتشره، کرامپ‌های عضلانی، لرزش دست‌ها و فلج تونیک ممکن است در اندام آسیب دیده، غش، تپش قلب، هیپوتانسیون، بی‌نظمی قلبی (اختلالات هدایتی، بلاک‌های قلبی)، دپراسیون تنفسی و درد در هنگام دم، تعریق و تب شبانه، تحریک‌پذیری عصبی، پریشانی و هذیان، مرگ در صورت فرو رفتن خار به پلورا، پریکارد یا پریتونیوم، از علایم شایع در آسیب با لقمه ماهی‌هاست (۵۴).

موفقیت در درمان بستگی به شتاب در درمان دارد. فرو بردن ناحیه آسیب دیده در آب گرم قابل تحمل (۴۵ درجه سانتی‌گراد) برای ۹۰-۳۰ دقیقه اثرات دردناک زهر را می‌کاهد (۵۳). می‌توان زخم را با سالین شستشو داد. علائم حیاتی غیر طبیعی، گام اول است. اگر فشار خون پایین است، مایعات از طریق وریدی داده شود. ممکن برای حفظ فشار خون نیاز به دارو باشد. در صورتی که فرد بسیار بیمار است، بستری شدن ضرورت می‌یابد (۵۳). انفیلتراسیون موضعی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

زخم با لیدوکائین ۱ تا ۲ درصد یا بویکائین ۰/۲۵ درصد، بدون اپی‌نفرین ممکن است کمک کننده باشد. پروفیلاکسی با آنتی‌بیوتیک توصیه می‌شود زیرا شانس بالایی برای زخم شدن، نکروز و عفونت ثانویه وجود دارد. چند هفته پس از آسیب، مادهٔ خارجی را می‌توان با رادیوگرافی از بافت نرم یا با سونوگرافی و یا MRI مشاهده نمود.

لازم به ذکر است که در کشورهایی چون کره و ژاپن، از دیر باز برخی از اسکات‌ها، چون (*Raja kenojei*) (به دلیل غنای تغذیه‌ای ماکروملکول‌هایی چون اسیدهای چرب فراوان، قندهای متعدد و ترکیبات پروتئینی به عنوان یک منبع غذای سنتی مطرح بوده است (۶۶). همچنین فعالیت‌هایی چون اثرات ضد التهابی، ضد دردی و ضد سرطانی در برخی گونه‌ها نظیر *Aetobatus narinari* آنها نیز مطالعه گردیده است (۶۸-۶۶).

نتیجه‌گیری

در یک فراگرد کلی، برخی از گونه‌های لقمه ماهی‌ها حاوی توکسین‌ها و پروتئین‌های فعال آنزیمی و بیولوژیکی متفاوتی هستند. با وجود چشم‌گیر بودن آمار آسیب‌های مکانیکی و تلقیح زهر ناشی از خار دمی، شناخت اثرات فارماکولوژیک زهرهای آنها هنوز در اول راه دراز خود قرار دارد و نیز تعداد انگشت شماری از توکسین‌های زهر آنها خالص‌سازی و شناسایی و فعالیت‌های آنها مشخص گردیده است. واضح است که توان مطالعاتی بیشتری بر روی این موارد، بایستی توسط توکسینولوژیست‌ها، به ویژه در مناطق پر خطرتر نهاده شود.

تضاد منافع

هیچ گونه تضاد منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Thompson JR, Springer S. Sharks, Rays, Skates, and Chimaeras. United States Department of the Interior Fish and Wildlife Service Bureau of Commercial Fisheries. Washington, D.C. 1961; 1-15.
2.Burk MP, Richter PA. Stingray injuries of the foot. Two case reports. J Am Podiatr Med Assoc 1990; 80(5): 260-2.
3.Christine O (2005). U.S.V.I. Animal Fact Sheet #29 Fish Department of Planning Aand Natural Resources, Division of Fish and Wildlife. (Accessed June 30, 2016, at http://ufdcimages.uflib.ufl.edu/UF/00/09/34/46/00029/00029Fish.pdf.)
4.Russell FE, Panos TC, Kang LW, et al. Studies on mechanisms of death from stingray venom. A report of two fatal cases. Am J Med Sci 1958; 235(5): 566-84.
5.Diaz JH. The Evaluation, Management, and Prevention of Stingray Injuries in Travelers. J Travel Med 2008; 15(2): 102-9.
6.Cooper NK. Stonefish and stingrays-some notes on the injuries that they cause to man. J R Army Med Corps 1991; 137: 136-40.
7.Kizer KW, McKinney HE, Auerbach PS. Scorpaenidae envenomation. A five-year poison center experience. JAMA 1985; 253(6): 807-10.
8.Marinkelle CJ. Accidents by venomous animals in Colombia. Ind Med Surg 1966; 35(11): 988-92.
9.CSRL (2007). Canadian Shark Research Lab, Bedford Institute of Oceanography and Marine Fish Species at Risk Section, Northwest Atlantic Fisheries Center. Skatesandrays. (Accessed June 30, 2016, at http://www.marinebiodiversity.ca/skatesandrays/External%20Anatomy%20Overall.htm.)
10.Sisneros JA, Tricas TC. Ontogenetic changes in the response properties of the peripheral electrosensory system in the Atlantic stingray (Dasyatis sabina). Brain Behav Evol 2002; 59(3): 130-40.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

11.HSW (2015). Skates and Rays. (Accesses July 5, 2016, at http://animals.howstuffworks.com/fish/skate-and-ray-info.htm.)

12.Snyderman M, Wiseman C. Guide to marine life: Caribbean, Bahamas, Florida. New York: Aqua Quest Publications, 1996; 265 .

13.Acott C, Meier J. Clinical toxicology of venomous stingray injuries. In: Meier J, White J, editors. Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1995: 135-40.

14.Mebs D. Venomous and poisonous animals. A handbook for biologists, toxicologists and toxinologists, physicians and pharmacists. Boca Raton, Florida: CRC Press, 2002; 91-110.

15.Russell FE, Van Harreveld A. Cardiovascular effects of the venom of the round stingray, Urobatis halleri. Arch Int Physiol Biochim 1954; 62(30): 322-33.

16.Russell FE, Barrit WC, Fairchild MO. Electrocardiographic patterns evoked by venom of the stingray. Proc Soc Exp Biol Med 1957; 96(3): 634-5.

17.Russell FE, Fairchild MD, Michaelson J. Some properties of the venom of the stingray. Med Arts Sci 1958; 12(2): 78-86.

18.Russell FE. Stingray injuries: a review and discussion of their treatment. Am J Med Sci 1953; 226(6): 611-22.

19.Halstead BW, Bunker NC. Stingray attacks and their treatment. Am J Trop Med Hyg 1953; 2(1): 115-28.

20.Germain M, Smith KJ, Skelton H. The cutaneous cellular infiltrate to stingray envenomization contains increased TIA^+ cells. Br J Dermatol 2000; 143: 1074-7.

21.Haddad V Jr, Neto DG, de Paula Neto JB, et al. Freshwater stingrays: study of epidemiologic, clinical and therapeutic aspects based on 84 envenomings in humans and some enzymatic activities of the venom. Toxicon 2004; 43(3): 287-94.

22.Haddad Jr HJ. Atlas de animais aquáticos perigosos do Brasil: guia médico de identificação e tratamento de acidentes. São Paulo: Roca, 2000, 123-8.

23.Baumann K, Casewell NR, Ali SA, et al. A ray of venom: Combined proteomic and transcriptomic investigation of fish venom composition using barb tissue from the blue-spotted stingray (Neotrygon kuhlii). J Proteom 2014; 109: 188-98.

24.Morita T. Structures and functions of snake venom CLPs (C-type lectin-like proteins) with anticoagulant, procoagulant, and platelet modulating activities. Toxicon 2005; 45(8): 1099-114.

25.Almkvist J, Karlsson A. Galectins as inflammatory mediators. Glycoconj J 2004; 19(7-9): 575-81.

26.Wood ZA, Schröder E, Robin Harris J, et al. Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. Trends Biochem Sci 2003; 28(1): 32-40.

27.Manevich Y, Reddy KS, Shuvaeva T, et al. Structure and phospholipase function of peroxiredoxin 6: identification of the catalytic triad and its role in phospholipid substrate binding. J Lipid Res 2007; 48(10): 2306-18.

28.Manevich Y, Fisher AB. Fisher Peroxiredoxin 6, a 1-Cys peroxiredoxin, functions in antioxidant defense and lung phospholipid metabolism. Free Radic Biol Med 2005; 38(11): 1422-32.

29.Ochieng J, Chaudhuri G. Cystatin superfamily. J Health Care Poor Underserved 2010; 21(1 Suppl): 51-70.

30.Abrahamson M, Alvarez-Fernandez M, Nathanson CM. Cystatins. Biochem Soc Symp 2003; (70): 179-99.

31.Brillard-Bourdet M, Nguyên V, Ferrer-di Martino M, et al. Purification and characterization of a new cystatin inhibitor from Taiwan cobra (Naja naja atra) venom. Biochem J 1998; 33(Pt 1): 239-44.

32.Chen J, Deng M, He Q, et al. Molecular diversity and evolution of cystine knot toxins of the tarantula Chilobrachys jingzhao. Cell Mol Life Sci 2008; 65(15): 2431-44.

33.Grunclová L, Horn M, Vancová M, et al. Two secreted cystatins of the soft tick ornithodoros moubata: differential expression pattern and inhibitory specificity. Biol Chem 2006; 387(12): 1635-44.

34.Ribeiro JM, Alarcon-Chaidez F, Francischetti IM, et al. An annotated catalog of salivary gland transcripts from Ixodes scapularis ticks. Insect Biochem Mol Biol 2006; 36(2): 111-29.

35.Hajjar KA, Jacovina AT, Chacko J. An endothelial cell receptor for plasminogen/tissue plasminogen activator. I. Identity with annexin II. J Biol Chem 1994; 269(33): 21191-7.

36.Araujo MLG, Charvet-Almeida P, Almeida MP, et al. Freshwater stingrays (Potamotrygonidae): status, conservation and

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

management challenges. AC Info Doc 2004; 20: 1-6.
37.Conceição K, Konno K, Melo RL, et al. Orpotrin: A novel vasoconstrictor peptide from the venom of the Brazilian Stingray Potamotrygon gr. orbignyi. Peptides 2006; 27(12): 3039-46.
38.Conceição K, Santos JM, Bruni FM, et al. Characterization of a new bioactive peptide from Potamotrygon gr. orbignyi freshwater stingray venom. Peptides 2009; 30(12): 2191-9.
39.Lameiras JL, da Costa OT, Moroni FT, et al. Systemic rhabdomyolysis induced by venom of freshwater stingrays Plesiotrygon iwamae and Potamotrygon motoro (Chondrichthyes-Potamotrygonidae) from the Amazon Basin. Toxicon 2014; 77: 105-13.
40.Masson AA, Ormonde do Carmo PHA, Carvalho JLV. Rhabdomyolysis secondary to an accident with marine stingray (Dasyatis family). J Venom Anim Toxins Inc Trop Dis 2012; 18(3): 344-8.
41.Church JE, Hodgson WC. The pharmacological activity of fish venoms. Toxicon 2002; 40(8): 1083-93.
42.Rodrigues RJ. Pharmacology of South American freshwater stingray venom (Potamotrygon motoro). Trans N Y Acad Sci 1972; 34(8): 677-86.
43.Barbaro KC, Lira MS, Malta MB, et al. Comparative study on extracts from the tissue covering the stingers of freshwater (Potamotrygon falkneri) and marine (Dasyatis guttata) stingrays. Toxicon 2007; 50(5): 676-87.
44.Antoniazzi MM, Benvenuti LA, Lira MS, et al. Histopathological changes induced by extracts from the tissue covering the stingers of Potamotrygon falkneri freshwater stingrays. Toxicon 2011; 57(2): 297-303.
45.Kestin M, Miller L, Littlejohn G, et al. The use of unproven remedies for rheumatoid arthritis in Australia. Med J Aust 1985; 143(11): 516-8.
46.Rejholec V. Long-term Studies of Anti-osteoarthritic Drugs: an Assessment. Semin Arthritis Rheum 1987; 17(2 Suppl 1): 35-53.
47.Ravitchandirane V, Yogamoorthi A. Studies on the analgesic and anti-inflammatory properties of crude extracts of sting ray, Dasyatis zugei (Muller and Henle 1841). Biosci Biotech Res Asia 2008; 5(1): 343-8.
48.Behzadi S. Study on diversity and distribution of Batoidfishes in Persian Gulf (Hormozgan Province). [dissertation]. Bandar Abbass: Azad University of Bandar Abbass, 2007. (Persian)
49.Dehghani H, Sajjadi MM, Parto P, et al. Histological characterization of the special venom secretory cells in the stinger of rays in the northern waters of Persian Gulf and Oman Sea. Toxicon 2010; 55(6): 1188-94.
50.Adams S. Bites and Stings, marine stings. Accident and Medical Practitioners Association, New Zealand, JAMPA 2007; 4(1): 1-10. http://rnzcuc.org.nz/Portals/0/Documents/Adams_Bites%20and%20Stings%20Marine%20stings%20FINAL.pdf.
51.Scharf MJ. Cutaneous injuries and envenomations from fish, sharks, and rays. Dermatol Ther 2002; 15(1): 47-57.
52.Garnier CR. Occupational injuries due to stingrays. Trans R Soc Trop Med Hygiene 1980; 74(3): 408.
53.Haines C. 2008. Stingray Injury Treatment. (Accessed June 30, 2016, http://www.eMedicineHealth.com.)
54.Nabipour I. The venomous animals of the Persian Gulf. Bushehr: Bushehr University of Medical Sciences Press 2012, 64-78 . (Persian)
55.Perkins RA, Morgan SS. Poisoning, Envenomation, and Trauma from Marine Creatures. Am Fam Physician 2004; 69(4): 886-90.
56.Isbister GK. Venomous fish stings in tropical northern Australia. Am J Emerg Med 2001; 19(7): 561-5.
57.Dehghani H, Sajjadi MM, Rajaian H, et al. Study of patient's injuries by stingrays, lethal activity determination and cardiac effects induced by Himantura gerrardi venom. Toxicon 2009; 54(6): 881-6.
58.Thomas C, Scott S. All stings considered: first aid and medical treatment of Hawai'i's marine injuries. Honolulu: University of Hawai'i Press, 1997, 1-233.
59.Weiss BF, Wolfenden HD. Survivor of a stingray injury to the heart. Med J Aust 2001; 175(1): 33-4.
60.Fry BG, Roelants K, Champagne DE, et al. The toxicogenomic multiverse: convergent recruitment of proteins into animal venoms. Annu Rev Genomics Hum Genet 2009; 10: 483-511.
61.Casewell NR, Wüster W, Vonk FJ, et al. Complex cocktails: the evolutionary novelty of venoms. Trends Ecol Evol 2013; 28(4): 219-29.

www.SID.ir

Archive of SID

62.Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, et al. The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. PLoS Med 2008; 5(11): e218.
63.Garrone Neto D, Haddad Junior V. [Tingrays in rivers in southeastern Brazil: occurrence localities and impact on the population]. Rev Soc Bras Med Trop 2010; 43(1): 82-8.
64.Smith WL, Wheeler WC. Venom evolution widespread in fishes: a phylogenetic road map for the bioprospecting of piscine venoms. J Hered 2006; 97(3): 206-17.
65.Sivan G. Fish venom: pharmacological features and biological significance. Fish Fisheries 2009; 10(2): 159-72.
66.Hwang JH, Jung BM, Rha SJ, et al. Nutritional Composition Changes in Skate (Raja kenojei) during Different Ripening Periods. J Nutr Food Sci 2014; 4: 295.
67.Rathinambal V, Kavimani S, Ravitchandirane V. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and Anti-cancer Activities of Cartilage Extract of Aetobatus narinari. Int J Pure App Biosci 2014; 2(3): 331-7.
68.Halstead BW, Vicini MV. Venomous fish stings (ichthyoacanthotoxicoses). Clin Dermatol 1987; 5(3): 29-35.

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

www.SID.ir

Archive of SID

Iran South Med J 2016; 19(4): 736-772

Review Systematic Article

The toxinology of stingrays

GH. Mohebbi [1], Z. Amini Khoei [1], I. Nabipour [1]*

[1] *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 4 Aug, 2016 Accepted 24 Aug, 2016)

Abstract

Background: Stingrays belong to *Chondrichthyes class.*They live in freshwaters and oceans all over the world. They have venomous spines next to the root of the tail. Their barbed stingers covered with secretory cells that cause a large number of serious human injuries. In this review, we evaluate the toxinology of these venomous animals.

Results: Some of inoculated venom symptoms included the immediate and intense pain, inflammation and skin necrosis, bleeding wounds, acute edema, salivation, nausea, vomiting, diarrhea, fever, headaches, muscle cramps, tremors, paralysis, dyspnea, cardiovascular collapse, local vasoconstriction, seizures, coma, and rarely death. The venom contains 5-HT, 5-nucleotidase, acetylcholine , phosphodiesterase, proteolytic enzymes against casein, gelatin, and fibrinogen, and several toxins such as cystatins, galectin, peroxiredoxin 6, orpotrin and porflan, and other peptids and proteins including alpha subunit haemoglobin, ganglioside GM2 activator, glutathione s-transferase µ, leukocyte elastase inhibitor, transaldolase, ATP synthase, nucleoside diphosphate kinase and type III intermediate filament. Galectin has a diverse functions including anticoagulant, procoagulant, platelet-modulating, myotoxic and haemagglutination activities. Cystatins are potent inhibitors of cysteine proteinases, including papain and the cathepsins. Hydrolysis of lipids through PLA_2 activity is one of the most important functions of peroxiredoxin-6. Orpotrin and porflan have vasoconstrictive and inflammatory effects, respectively.

Conclusion: Stingray venoms have different toxins and bioactive molecules with diverse mechanisms of toxicities. A thorough understanding of the toxicities mechanisms and clinical manifestations of stingrays' venoms will provide the ability to treat effectively and manage injuries with this animals by clinicians and toxinologists.

Key words: stingrays, toxinology, toxin

©Iran South Med J. All rights reserved.

Cite this article as: Mohebbi GH, Amini Khoei Z, Nabipour I. The toxinology of stingrays. Iran South Med J 2016; 19(4): 736-772

Copyright © 2016 Mohebbi, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[*] *Address for correspondence:* The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. Email: mohebbihsn@yahoo.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

Downloaded from ismj.bpums.ac.ir at 11:22 IRST on Monday September 26th 2016

www.SID.ir