بررسی علائم بالینی و تغییرات عوامل بیوشیمیائی خونی (BUN, ALT, AST, CK) و گلوکز در سگ بعد از تجویز دوزهای مختلف سم گرزه مار

● **امید کریمی**، عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات منابع طبیعی و امور دام استان یزد ● **سردار جعفری شوریجه**، عضو هیأت علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز
● **محمود امین‌لاری**، عضو هیأت علمی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز ● **حبیب‌ا... گل افشان**، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

✓ **پژوهش و سازندگی، شماره ۳۶، پائیز ۱۳۷۶**

مقدمه

توزیع جغرافیایی مارهای سمی در سطح کشور نشان می‌دهد موارد گزش بیشتر مربوط به گروه افعی‌ها شامل مار جعفری، گرزه مار و مار شاخدار می‌باشد. گرزه مار *(Vipera lebetina)* که سم آن در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفته است با نامهای دیگری نیز شناخته می‌شود که عبارتند از: افعی، افعی گل‌گز، افعی خاتونی، افعی داودی، افعی سیاه و افعی سلیمانی (۲).

بررسی علائم بالینی و تغییرات بیوشیمیایی سرم در هر اختلال عمومی می‌تواند قدم بزرگی در رسیدن به تشخیص و درمان صحیح محسوب شود. در اکثر موارد تغییرات خونی ارتباط تنگاتنگ با تغییرات حاصله در اندامهای مختلف بدن دارد این تغییرات در گزش با سم مار هم می‌توانند رخ دهند (۵ و ۱۰). لذا این کار تحقیقاتی به منظور بررسی علائم بالینی و تغییرات بیوشیمیایی سرم خون سگ بعد از تجویز دوزهای مختلف سم گرزه مار صورت گرفت که حاصل آن موضوع این تحقیق است.

مواد و روش کار

تعداد ۱۶ قلاده سگ نژاد بومی با متوسط سنی ۲ سال (۳-۱) و متوسط وزن ۲۲/۵ کیلوگرم از هر دو جنس انتخاب شدند. پس از انجام معاینه درمانگاهی از سگهای مورد نظر و اطمینان از سلامتی آنها داروی ضد انگل تجویز و واکسن هاری تزریق می‌شد.

سگهای مورد نظر به مدت دو هفته تحت نظر قرار داشتند و قبل از آزمایش مجدداً معاینه بالینی می‌شدند.

عکس شماره ۱- تلاش برای رهائی و پاره کردن قلاده پس از تزریق سم مار

سگهای مورد آزمایش به چهار گروه و هر گروه چهار سگ تقسیم می‌گردیدند، به سگهای گروه اول به عنوان شاهد میزان ۱ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی به عضله دوسر ران آنها تزریق می‌گردید. به سگهای گروه‌های دوم، سوم و چهارم به ترتیب میزان ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی گرم پودر خشک سم گرزه مار در ۱ میلی لیتر سرم فیزیولوژی حل و به عضله دو سر ران آنها تزریق می‌شد.

خونگیری قبل و پس از تزریق سم مار در فاصله زمانی ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۶۰ دقیقه ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت از ورید دست حیوان انجام می‌گرفت. خونهای جمع‌آوری شده پس از لخته شدن، سانتریفوژ و سرم آنها جدا می‌گردید.

در فاصله هر خونگیری حیوان دقیقاً تحت نظر بوده و کلیه تغییرات فیزیکی و رفتاری تعداد ضربان قلب، تنفس و درجه حرارت یاد داشت می‌شد.

اندازه‌گیری آنزیم CK به روش کالریمتری انجام و میزان CK با واحد بین المللی گزارش می‌گردید. اندازه‌گیری ALT و AST به روش ریتمن فرانگل صورت می‌گرفت. سنجش میزان BUN به روش کالریمتری انجام می‌شد. گلوکز سرم با روش ارتوتولیدین اندازه‌گیری می‌گردید. در این مطالعه از روش آماری Students t-test استفاده شده است.

نتایج

علائم بالینی ناشی از تزریق سم مار در سگهای گروه‌های دوم، سوم و چهارم چند دقیقه پس از تزریق سم گرزه مار با نشانه‌هایی از قبیل درد، سوزش شدید در ناحیه تزریق، نالیدن، له‌له زدن، چنگال روی زمین کشیدن، تلاش برای پاره کردن دهان‌بند، گاز گرفتن زنجیر و قلاده و سعی در بالا نگهداشتن پای مورد تزریق سم مشاهده می‌گردید.

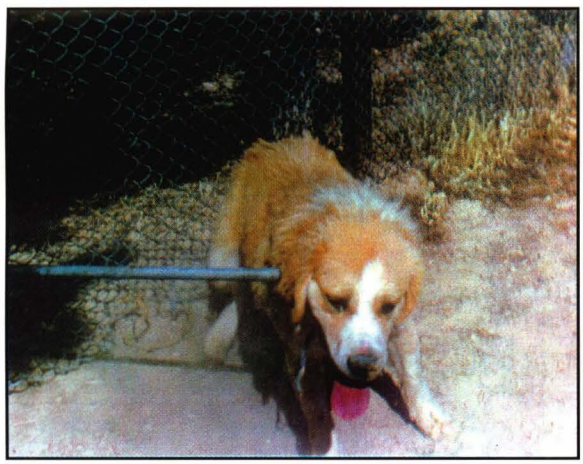
تورم در محل تزریق سم مار ۱۰-۸ دقیقه پس از تزریق سم شروع و با افزایش دوزهای سم در گروههای مختلف مورد آزمایش بر میزان تورم ایجاد شده، افزوده می‌شد. خونریزی زیر پوستی در محل تزریق، شل و آبکی‌بودن ماهیچه‌های محل تزریق به وضوح مشخص بود (عکسهای ۱ تا ۶).

سگهای گروه چهارم که میزان ۱ میلی‌گرم سم مار برای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کرده بودند، همگی تلف شدند. از این گروه یک قلاده سگ در ساعت ۶ پس از تزریق و دیگری در ساعت ۸ پس از تزریق و دو قلاده در ۱۲ ساعت پس از تزریق سم گرزه مار تلف گردیدند، سگهای گروه سوم که به آنها میزان ۰/۵ میلی‌گرم سم مار برای هر کیلوگرم وزن بدن تزریق شده بود، فقط یک قلاده سگ ۸ ساعت پس از تزریق سم تلف شد. استفراغ در هر ۴ قلاده سگ گروه چهارم و ۳ قلاده از سگهای گروه ۳ مشاهده گردید. افزایش تعداد ضربان قلب، تنفس و دمای بدن در تمام سگهای دریافت کننده سم مار دیده می‌شد.

بررسی انجام شده بر روی فاکتورهای بیوشیمیایی خون BUN, ALT, AST, CK) و گلوکز) نشان می‌دهد که فقط تغییرات CK و AST در گروههای دوم، سوم و چهارم تحت بررسی با یکدیگر و گروه کنترل معنی‌دار بوده است (نمودارهای ۱ تا ۵).

در گروه ۱ بین ساعات مختلف بعد از تزریق سم مار و قبل از تزریق تفاوت

چکیده
به منظور دستیابی به اهداف این تحقیق، ۱۶ قلاده سگ نژاد ایرانی از هر دو جنس با متوسط وزن ۲۲/۵ کیلوگرم و متوسط سن ۲ سال به طور تصادفی به چهار گروه و هر گروه چهار سگ تقسیم‌بندی شدند. به سگهای گروه اول، به میزان ۱ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی تزریق گردید. سگهای گروه‌های دوم، سوم و چهارم به ترتیب دوزهای ۰/۱، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم سم مار برای هر کیلوگرم وزن بدن در عضله دو سر ران آنها تزریق شد. بعد از تزریق سم گرزه مار علائم بالینی عبارت بودند از درد، سوزش، جویدن زنجیر، پنجه کشیدن بر زمین، ناله کردن، بی قراری، خونریزی زیر پوستی، استفراغ، کاهش فشار خون سرخرگی، ضعف و بی‌حالی حیوان و مرگ در گروههای دریافت کننده دوزهای ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم. بررسی نتایج نشان می‌دهد که در میزان AIT، BUN و گلوکز سرم تغییر معنی‌داری وجود نداشت. در میزان آنزیم‌های CK و AST بعد از تجویز سم مار، افزایش معنی‌داری وجود داشته است. این افزایش می تواند به دلیل صدمات ماهیچه‌ای و نکروز در محل تزریق سم‌مار باشد.



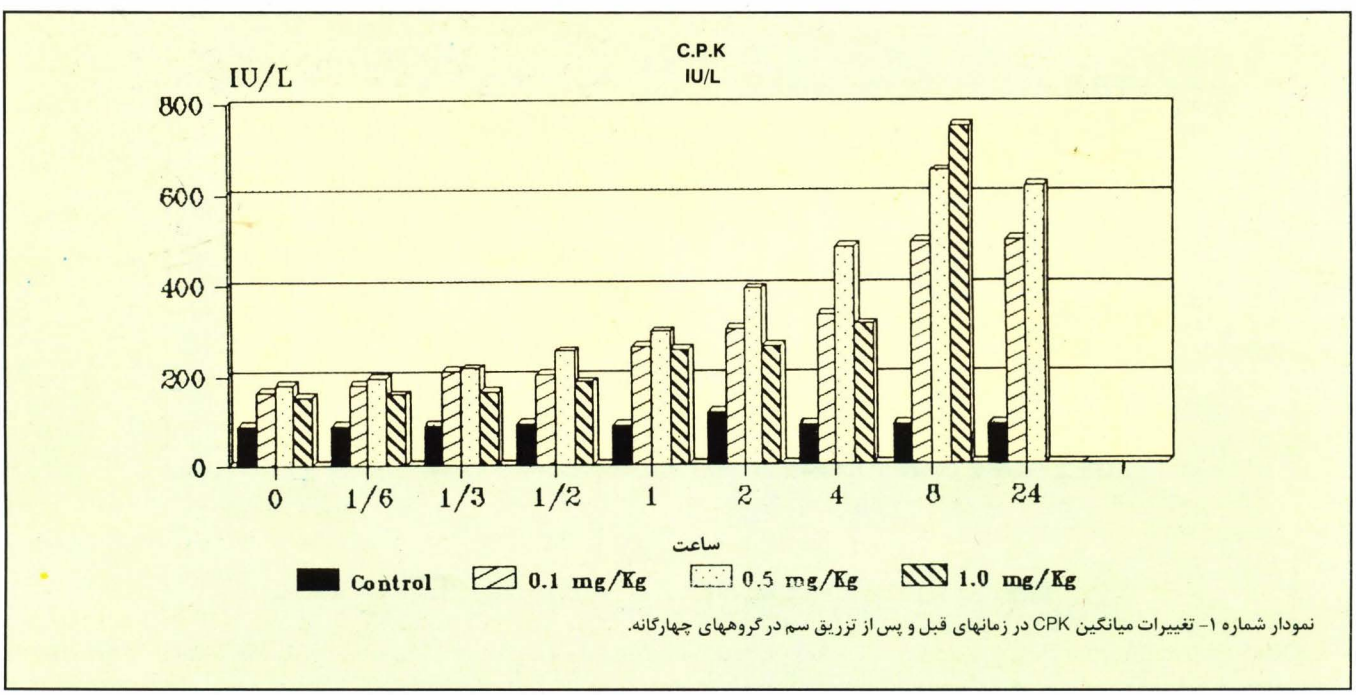
عکس شماره ۲- له له زدن پس از تزریق سم مار

معنی‌داری در میزان CK سرم مشاهده نشد.

در گروه دوم بررسی تغییرات آنزیم CK نشان می‌دهد که بین زمان قبل از تزریق با زمانهای ۶۰ دقیقه، ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق سم گرزه مار اختلاف معنی‌دار ($P<0/5$) وجود داشته است. همچنین بین زمان ۶۰ دقیقه با زمانهای ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق اختلاف معنی‌دار مشاهده شد. بین زمان ۱۰ دقیقه با زمان ۱ ساعت پس از تزریق سم اختلاف در میزان فعالیت آنزیم CK معنی‌دار بوده است ($P<0/5$) بین زمان ۲ و ۴ ساعت با زمانهای ۸ و ۲۴ ساعت اختلاف معنی‌داری ($P<0/5$) در میزان آنزیم CK مشاهده گردید.

در گروه ۳ تفاوت معنی‌دار بین قبل از تزریق و زمانهای ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت در میزان فعالیت آنزیم CK دیده شد ($P<0/5$). همچنین بین زمان ۲ ساعت پس از تزریق با ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق سم اختلاف معنی‌دار ($P<0/5$) مشاهده گردید. بین زمانهای ۱۰، ۲۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق با زمانهای ۲، ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق سم اختلاف معنی‌دار در میزان آنزیم CK موجود بود. در گروه چهارم آزمایش تفاوت معنی‌دار ($P<0/5$) بین زمانهای خونگیری قبل از تزریق و ۱۰ و ۲۰ دقیقه پس از تزریق سم مار با زمانهای ۱، ۲، ۴ و ۸ ساعت پس از تزریق وجود داشت. بین زمان ۸ ساعت پس از خونگیری با تمام زمانهای دیگر اختلاف معنی‌دار در میزان آنزیم CK مشاهده گردید ($P<0/5$) بین زمانهای ۴ ساعت و ۳۰ دقیقه پس از تزریق سم اختلاف معنی‌دار ($P<0/5$) بوده است.

میزان آنزیم CK در بین گروه‌ها در زمان قبل از تزریق سم و ۱۰ دقیقه و ۲۰ دقیقه پس از تزریق تفاوت معنی‌دار ($P<0/5$) نداشت. در زمانهای ۳۰ و ۶۰ دقیقه و ۲، ۴، ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق سم تفاوت معنی‌دار ($P<0/5$) بین گروهها وجود داشت. در زمانهای ۳۰ و ۶۰ دقیقه و ۲ و ۴ ساعت پس از تزریق اختلاف معنی‌دار بین گروه یک با سه گروه دیگر مشاهده گردید ($P<0/5$). در زمان ۸ ساعت پس از تزریق اختلاف



نمودار شماره ۱- تغییرات میانگین CPK در زمانهای قبل و پس از تزریق سم در گروههای چهارگانه.

عکس شماره ۳- تورم ناشی از تزریق سم مار

معنی‌دار (P< ۰/۵) بین گروه ۱ با گروه‌های ۲، ۳ و ۴ وجود داشت. بین گروه ۴ با گروه‌های ۲ و ۳ تفاوت معنی‌دار در ۸ ساعت پس از تزریق سم مار در میزان CK سرم دیده شد. در ۲ ساعت پس از تزریق اختلاف معنی‌دار بین گروه ۴ با گروههای ۲ و ۳ مشاهده گردید. در ۲۴ ساعت پس از تزریق تفاوت معنی‌دار بین گروه ۱ با گروه‌های ۲ و ۳ وجود داشت (P< ۰/۵) و در گروه ۴ تمام سگها تلف شده بودند.

بررسی تغییرات میزان آنزیم AST نشان داد که در گروه اول بین ساعات مختلف قبل و بعد از تزریق سم تفاوت معنی‌دار (P< ۰/۵) وجود نداشت.

در گروه دوم بین ۲۴ ساعت پس از تزریق اختلاف معنی‌داری با سایر زمانها وجود داشت(P< ۰/۵).

در گروه سوم بین زمان ۲۴ ساعت و کلیه زمانها اختلاف معنی‌دار (P< ۰/۵) در میزان آنزیم AST مشاهده شد.

در گروه چهارم اختلاف معنی‌دار در میزان آنزیم AST مشاهده نگردید. در این گروه تمام سگها قبل از ساعت ۲۴ (بعد از تزریق) تلف شده بودند.

تفاوت در بین گروهها تا ۴ ساعت پس از تزریق سم مار معنی‌دار (P< ۰/۵) نبوده است.

در ۸ و ۲۴ ساعت پس از تزریق تفاوت بین گروه سوم با گروههای اول و دوم در میزان آنزیم AST معنی‌دار بود. در ۲۴ ساعت پس از تزریق هر سه گروه ۱، ۲ و ۳ با یکدیگر تفاوت معنی‌داری داشتند.

بحث

مارگزیدگی در دامها مسئله‌ای است که چندان مورد توجه قرار نگرفته است و چه بسا با عوارض حاصل از سایر امراض اشتباه شود. این مطالعه به منظور بررسی علائم درمانگاهی و تغییرات عوامل بیوشیمیایی خون سگ بعد از تجویز سم افعی گرزه صورت گرفته است.

بررسی نتایج حاصل از تزریق دوزهای مختلف سم گرزه مار در این تحقیق نشان می‌دهد که در تمام سگهای دریافت کننده سم علائم بالینی از قبیل درد و سوزش شدید محل تزریق، نالیدن، له‌له زدن، به اطراف دویدن، گازگرفتن قلاده و زنجیر و خونریزی در محل تزریق سم مار مشاهده می‌شد.

سموم مارهای خانواده افعی‌ها که گرزه مار جزء آنها می‌باشد، باعث ایجاد آسیب‌های موضعی شدید، شامل: درد، خونریزی، نکروز بافت و آدم می‌شوند و اغلب تغییرات اساسی در قدرت انعقاد خون ایجاد می‌کنند (۲ و ۷).

ادم ایجاد شده مربوط به تاثیر فسفولیپاز A2 موجود در سم بر روی سلولهای ماست می‌باشد. آزاد شدن واسطه‌ها نظیر کینین‌ها، هیستامین و سروتونین از سلولهای ماست باعث تغییر نفوذپذیری دیواره عروق خونی و ایجاد ادم می‌شوند (۶، ۱۴ و ۱۶).

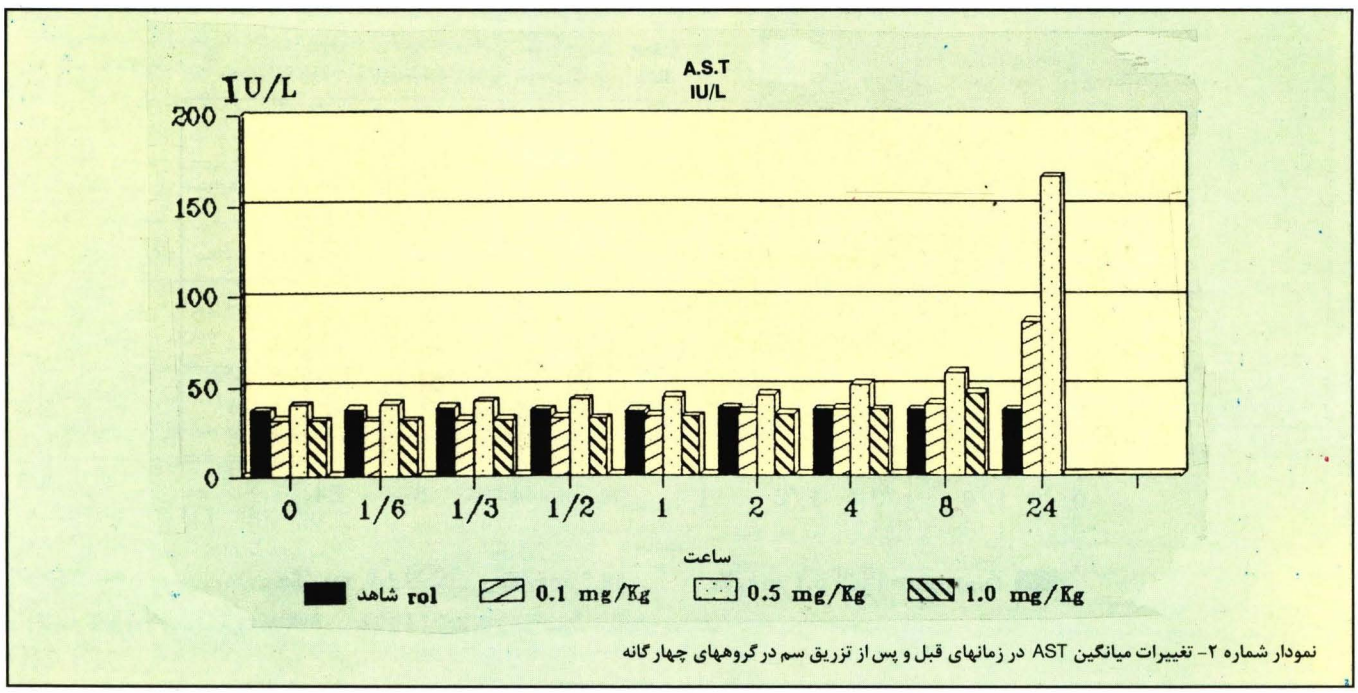
Selistre و همکارانش (۱۹۹۰) ادم ایجاد شده در خوکچه آزمایشگاهی را پس از تزریق سم مار ناشی از فعالیت فسفولیپاز A2 موجود در سم مار دانستند که باعث آزاد شدن هیستامین از سلولهای ماست می‌شود (۱۶).

Chiu و همکارانش (۱۹۸۹) ادم ایجاد شده در موش را بعد از تزریق عضلانی فسفولیپاز A2 جدا شده از سم مار Trimeresurus Mucroscuamatus را گزارش کردند. میزان ادم با افزایش میزان تجویز فسفولیپاز A2 بیشتر می‌شد (۶).

واسطه‌ها با خاصیت اتساء عروقی خود می‌توانند باعث کاهش فشار خون سرخرگی در موارد گزش با سم مار بشوند (۴).

خونریزی ایجاد شده در موضع تزریق سم مار در اثر آسیب به دیواره رگها و مویرگهای خونی به همراه اختلالات انعقاد ناشی از عملکرد اجزاء مختلف سم مار می‌باشد (۱۴ و ۱۶).

Chaves (۱۹۹۲) و Mebs



نمودار شماره ۲- تغییرات میانگین AST در زمانهای قبل و پس از تزریق سم در گروههای چهارگانه

(۱۹۸۳) شاهد بروز خونریزی پس از تزریق عضلانی سم مار در محل تزریق سم بودند (۵ و ۱۲).

در طی تحقیقی که در داخل کشور توسط آموزگاری (۱۳۶۹) انجام گرفت وجود فعالیت فسفولیپاز A2 در فراکسیونهای جدا شده سم گرزه مار گزارش گردید (۱).

شل و آبکی بودن ماهیچه‌های مورد تزریق سم گرزه مار در سگهای مورد آزمایش نشانه نکروز عضلانی در محل تزریق سم می‌باشد.

نکروز عضلانی ایجاد شده در اثر بعضی از سموم مارها بخاطر وجود آنزیم‌های میولیزین از جمله فسفولیپاز A2 می‌باشد، فسفولیپاز A2 موجود در سم مار قادر به قرار گرفتن در بین فسفولیپیدهای غشاء سلولی و ایجاد شکاف در غشاء سلولی و در نتیجه ورود یون کلسیم به محیط داخل سلولی می‌باشد. بر هم خوردن محیط داخل سلولی باعث آزاد شدن آنزیم‌های موجود در لیزوزم می‌شود که این آنزیم‌ها با خاصیت اتولیز خود به عمل نکروز سلولی کمک می‌کنند (۳، ۵، ۶، ۸ و ۱۲).

افزایش تعداد ضربان قلب، تنفس و درجه حرارت بدن در سگهای مورد آزمایش در اثر استرس و درد حاصل از تزریق سم مار می‌باشد نکروز عضلانی ایجاد شده نیز می‌تواند باعث افزایش درجه حرارت بدن بشود.

استفراغ در سگهای مورد تزریق سم مار می‌تواند به دلیل تحریک و بی قراری حیوان و درد ناشی از تزریق باشد.

ضعف و بی حالی مشاهده شده در سگهای مورد تزریق سم مار می‌تواند به دلیل شوک هیپوولومیک ناشی از ادم و گشاد شدن عروق خونی باشد (۹ و ۱۴).

مرگ ناشی از تزریق سموم مارها مربوط به تاثیر عوامل مختلف موجود در سم بر روی سیستمهای خونی، قلبی و عروقی، تنفسی و عصبی می‌باشد (۷ و ۱۱) مرگ و میر مشاهده شده در این تحقیق می‌تواند بدلیل شوک هیپوولمیک بوجود آمده در اثر سم مار باشد. ادم و اتساع عروق خونی می‌تواند باعث کاهش حجم خون در گردش و ایجاد شوک شود.

اندازه‌گیری آنزیم CK در سرم خون در جریان بعضی اختلالات مانند بیماریهای عضلانی اسکلتی، آنفارکتوس قلبی و نکروز ارزش بسیاری دارد (۱۰).

افزایش مشاهده شده در میزان فعالیت آنزیم CK بعد از تزریق سم گرزه مار در این تحقیق، ناشی از نکروز عضلانی در پای مورد تزریق می‌باشد. با بررسی نتایج مشخص می‌شود که افزایش CK وابسته به دوز سم تزریقی می‌باشد. به این معنی که هر قدر میزان سم تزریقی افزایش می‌یابد میزان آنزیم CK سرم بیشتر می‌شود. بدین ترتیب می‌توان میزان نکروز عضلانی ایجاد شده توسط سم مار را بوسیله اندازه‌گیری سطح CK سرم مشخص کرد.

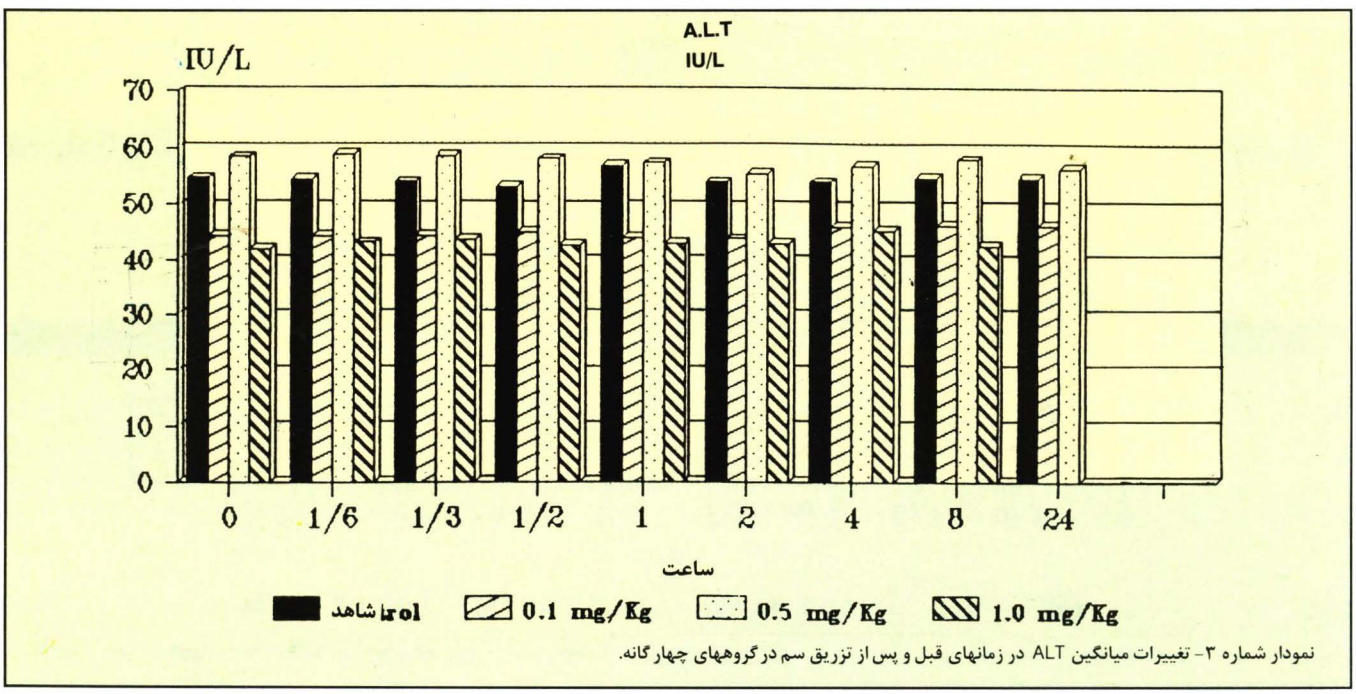
در طی تحقیقاتی که توسط Nakada و همکاران در سال ۱۹۸۴ صورت گرفت، مشخص شد میزان CK سرم به موازات افزایش شدت نکروز عضلانی بعد از تزریق سم مار افزایش می‌یابد. وی همچنین اظهار نظر می‌کند که اندازه‌گیری آنزیم CK به عنوان یک مشخص کننده شدت نکروز عضلانی حاصل از تزریق سم یا گزش مار مفید می‌باشد (۱۳).

Mebs و همکاران (۱۹۸۳) نکروز موضعی پوست و عضلات موش را پس از تزریق سم ۲۵ نوع مار گزارش کردند. در اثر این نکروز سطح آنزیم CK در سرم افزایش یافته بود (۱۲).

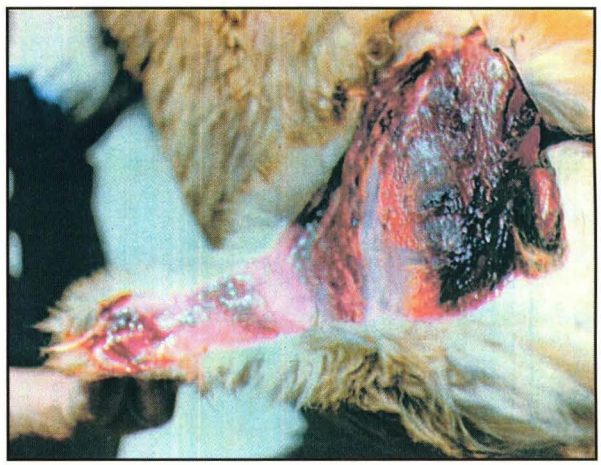
Lima و همکاران (۱۹۹۱) در بررسی که بر روی سم مار زنگی انجام دادند یک همبستگی مشخصی بین میزان کشندگی سم مار و فعالیت CK سرم را در موشهای مورد آزمایش گزارش کردند (۱۱).

غلظت آنزیم AST در زمان آسیب به سلولهای بافتی مانند قلب و کبد بالا می‌رود. AST سرم همچنین در

عکس شماره ۴- حالت ضعف و بی حالی پس از تزریق سم مار



نمودار شماره ۳- تغییرات میانگین ALT در زمانهای قبل و پس از تزریق سم در گروههای چهار گانه.



عکس شماره ۵- نکروز در موضع تزریق سم مار

بیماریهای عضلانی و در هنگام استحاله عضلانی افزایش می‌یابد (۱۰).

میزان فعالیت آنزیم AST در سرم خون سگهای مورد آزمایش افزایش نشان می‌داد. این افزایش می‌تواند به دلیل نکروز عضلانی در پای مورد تزریق سم گرزه مار باشد.

Chaves و همکاران (۱۹۹۲) افزایش میزان آنزیم AST را در سرم موش بعد از تزریق عضلانی سم مار گزارش کردند (۵).

میزان آنزیم ALT سرم در موقع آسیب به سلولهای کبدی بالا می‌رود. اندازه‌گیری آنزیم ALT در زمان آسیب کبدی در سگ دارای ارزش تشخیصی زیادی است.

بررسی نتایج نشان می‌دهند که در میزان فعالیت آنزیم ALT پس از تزریق دوزهای مختلف سم مار تغییری معنی‌داری بوجود نیامده است.

Chaves و همکاران (۱۹۹۲) افزایش اندکی در میزان آنزیم ALT در سرم موش را بعد از تزریق عضلانی سم مار گزارش کردند (۵).

اندازه‌گیری میزان BUN در مواردی که کاهش فعالیت کلیوی مورد شک می‌باشد، دارای اهمیت است در این تحقیق تغییرات معنی‌داری در میزان BUN سرم خون سگهای مورد آزمایش دیده نشد (۱۰).

Sanay و همکاران (۱۹۹۰) با تزریق وریدی سم مار *Vipera Russelli* به سگ شاهد کاهش فعالیت کلومرولی، نکروز توبولهای کلیوی و افزایش اوره خون بودند (۱۵). علت تفاوت نتایج می‌تواند بخاطر نحوه تزریق سم مار باشد، که در مطالعه Sanay از راه تزریق وریدی بوده است. سموم مارها در تزریق عضلانی در موضع تزریق تجمع یافته و با عضوهای دیگر ارتباط کمتری را برقرار می‌کنند. پس از تزریق وریدی سموم مارها سم را می‌توان در کبد، کلیه‌ها، ششها، طحال و خون یافت (۱۲ و ۱۵).

اندازه‌گیری گلوکز خون در حیواناتی که دچار حالت کما و تشنج می‌شوند، بدون آنکه علتش مشخص باشد دارای اهمیت است به علاوه اندازه‌گیری گلوکز خون ممکن است به عنوان قسمتی از معاینه عادی بیماری انجام شود (۱۰).

در این تحقیق در میزان گلوکز در هیچ کدام از گروه‌های مورد آزمایش تغییری مشاهده نگردید در ارتباط با اندازه‌گیری گلوکز بعد از تزریق سم مار گزارشی مشاهده نشد.

سپاسگزاری

از مؤسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی به دلیل در اختیار قرار دادن سم مورد نیاز تشکر می‌گردد.

منابع مورد استفاده

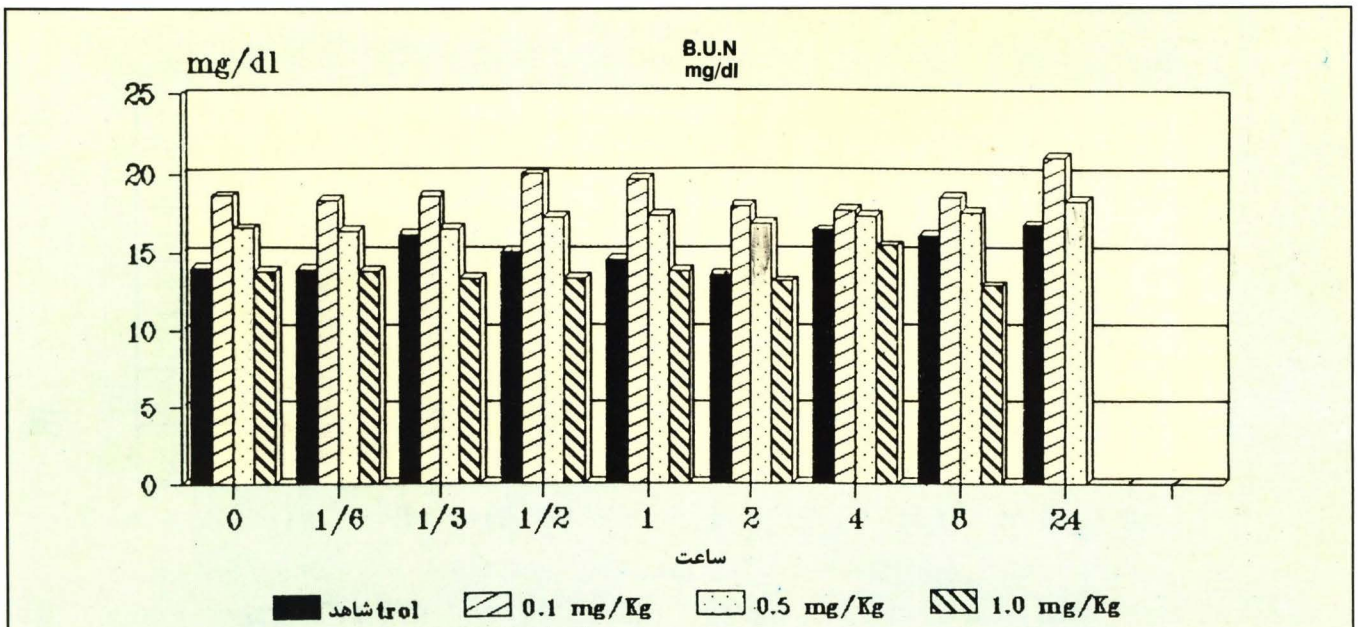
۱- آموزگاری، زهره، ۱۳۶۹. جداسازی فراکسیونهای سم و پیرالبتینا و بررسی فعالیت آنزیمی و توکسوسیتی سم. دانشگاه علوم پزشکی تهران. دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی.

۲- لطیفی، محمود، ۱۳۷۰، مارهای ایران - چاپ دوم انتشارات سازمان حفاظت محیط زیست.

3- Abdalla S., Bilto Y. and Disi A., 1992. Effects of sand viper venom on isolated smooth muscle and heart and on haematological and cardiovascular parameters in the guinea - pig. Toxicon, vol 30, No. 10, PP. 1247-1255.

4- Adams Z.S., Cattullo D., lossano C., Marsh N.A., Vacca C. and whaler B.C., 1981. The effects of Bitis gubonica (Caboon viper) snake venom on blood pressure, stroke volume and coronary circulation in the dog. Toxicon. Vol. 29. No. 2, PP 261-270.

5- Chaves F., Cutierres J.M. and Beynes F., 1992. Pathological and biochemical changes induced in mice after



نمودار شماره ۴- تغییرات میانگین BUN در زمانهای قبل و پس از تزریق سم در گروههای چهارگانه.

عکس شماره ۶- خونریزی در محل تزریق سم مار

27, No 11. PP. 1199-1207.

16- Selistre H.S., Quelroz, L. S., Cunha. A. B., Desouza, C. E. P. and Ciglio. J. R. 1990. Isolation and characterization of haemorhagic, myonecrotic and edema inducintoxins form Bothrops insularis (*Javaca ilhoa*) snake venom. Toxicon, Vol. 28, No. 3 PP. 260-265.

14- Oksaka A., 1979. Haemorrhagic, necrotizing and edema forming effects of snke venom: In snake venom PP 450-480. (Eb. by lee chen yunt) Berlin: springer.

15- Sanay S., Chomde J., B., Kasrn. S. and wattanavaka, P. 1989. Acute effects of Rusesells viper (Vipera russelli siamensis) venom on renal hemodynamics and auto-regulation of blood flow in dogs. Toxicon, Vol.

pressure plasma prostacyclin level and renin activity in rats. Toxcon, vol. 22, PP 253-264.

10- Kaneko J.J., 1980. Clinical biochemistry of domestic animals (3rd end) Academic press, new york.

11- Lima M.R.P., Santos M.D. and Kipinis T., 1991. Susceptibility of differenrt strains of mice to south american rattle snake (crotalus durissus terrificus). Venom correlation between lethal effect and cretine kinase release. Toxicon, vol. 29, No: 6, PP 783-786.

12- Mebs D., Ehrenfeld M. and Samegima Y., 1983. Local necrotizing effect of snake venom on skin and muscle: relationship to serum creatine kinase. Toxicon vol. 21, No. 3, PP 393-404.

13- Nakada K., Nakada F.E. and Fumihide I., 1984. Quantification of snake venoms by determinaion of creatine phosphokinase activity in mice sera. Toxicon. Vol. 22, No. 6, PP 921-93.

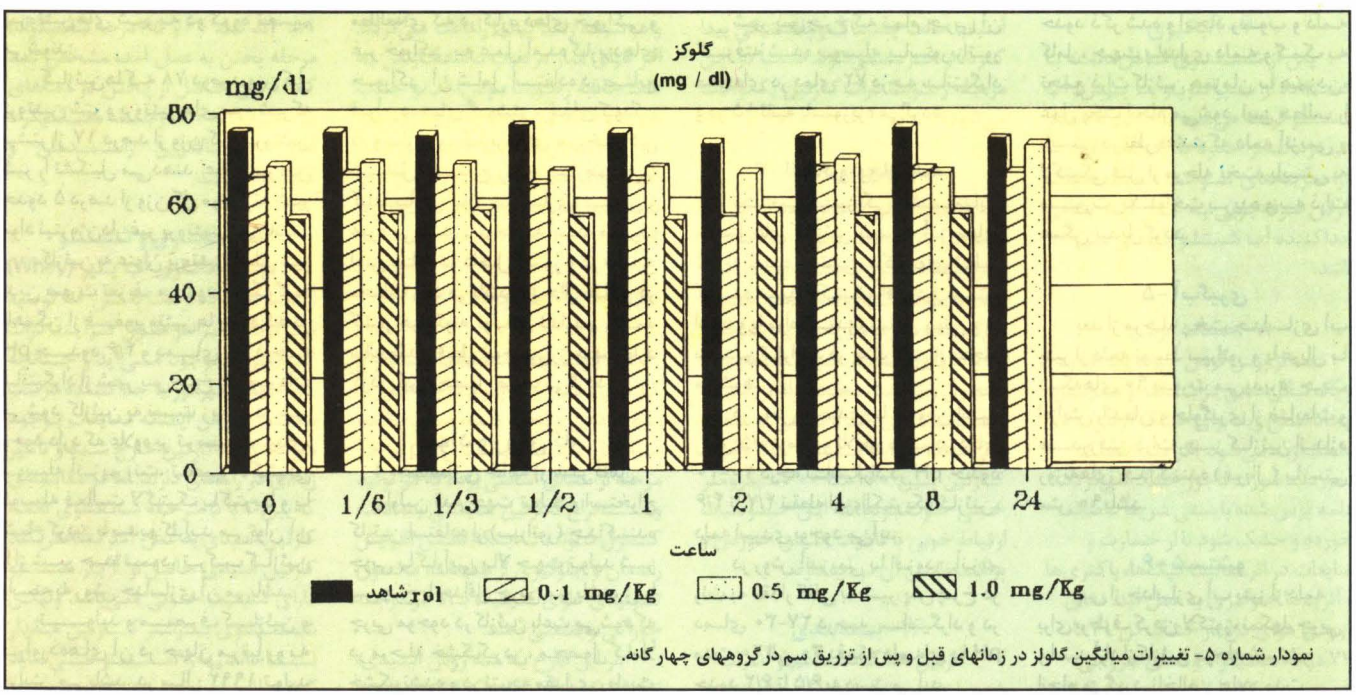
intramuscular injection of venom from newborn specimens of the snake Bothrops asper (Tercipelo). Toxicon, vol. 30, No. 9, PP 1099-1109.

6- Chiu H.F., Chen I. and Teng C.M., 1989. Edema formation and degranulation of mast cell by a basic phospholipase A2 purified from Mucrosqua natus snake venom Toxicn vol. 27, No. 17, PP 115-125.

7- Efarti D., 1979. Symptomatology, pathology and treatment of bites of viperid snakes. in: Snake venoms, PP 656-676. (LE, C. Y., Ed) Berlin: springer.

8- Cutierrez J.M., Rajas C., Lomonte B., Cene. JA. and Cerdas L., 1987. Effects of a myotoxic phospholipase A2 isolated from Bothrops asper venom on skeletal muscle sarcoplas matic-reticulum. Toxicon, vol. 25, PP 1244 -1248.

9- Huang H.C., 1984. Effects of phospholipase A2 form vipera russelli snake venom on blood



نمودار شماره ۵- تغییرات میانگین گلولز در زمانهای قبل و پس از تزریق سم در گروههای چهار گانه.