

## بررسی اثر زهر کژدم *Hemiscorpius lepturus* بر میزان گلبول‌های سفید و قرمز و هماتوکریت رت

دکتر روح‌اله دهقانی\*<sup>۱</sup>، دکتر طاهره خامه چیان<sup>۲</sup>، دکتر سیاوش تیرگری<sup>۳</sup>، دکتر حسن وطن‌دوست<sup>۴</sup>، دکتر یاور راثی<sup>۵</sup>، دکتر جواد رفیع نژاد<sup>۶</sup>، مهندس غلامعباس موسوی<sup>۷</sup>

### چکیده

**مقدمه:** کژدم *Hemiscorpius lepturus* در استانهای جنوبی کشور به ویژه در خوزستان مسئول گزش تعداد زیادی از افراد بوده که پی‌آمد آن عوارض خطرناک و طولانی و گاهی مرگ می‌باشد. باتوجه به این که مطالعه اثرات زهر این کژدم در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند، مکانیسم عمل زهر را روشن نموده و کمک زیادی به درمان زدهگان نماید. این مطالعه به منظور بررسی اثر زهر کژدم گادیم در میزان گلبول‌های سفید، قرمز و هماتوکریت رت انجام گردید.

**روش بررسی:** این پژوهش به روش تجربی بر روی ۵۱ رت از یک نژاد و سن تقریبی ۳-۲ ماهه و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم صورت پذیرفت. رت‌ها به طور تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم گردیدند. به گروه شاهد ۰/۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی و گروه مورد ۰/۱ سرم فیزیولوژی حاوی ۱ میکرولیتر زهر تازه کژدم گادیم، تزریق گردید. سپس مقدار هماتوکریت و تعداد WBC و RBC قبل و بعد از تزریق تعیین و شمارش با آزمون آماری Wilcoxon Matched - Pairs signed - Ranks Test مورد تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** نتایج پژوهش نشان داد که تزریق زهر کژدم گادیم در گروه مورد موجب افزایش تعداد گلبول سفید ( $p < 0.0007$ ) و کاهش تعداد گلبول قرمز ( $p < 0.0001$ ) و کاهش مقدار هماتوکریت ( $p < 0.001$ ) شده است. قبل از تزریق زهر میانگین تعداد گلبول سفید ۱۰۲۳۴ در هر میلی‌متر مکعب خون و پس از تزریق ۱۱۷۵۸ شمارش گردید. میانگین تعداد گلبول قرمز، قبل از آزمایش ۷۵۰۹۱۳۰ و پس از آزمایش ۷۰۶۵۰۹۸، شمارش گردید. میانگین مقدار هماتوکریت، قبل از آزمایش ۴۰/۰۸۷ و پس از آزمایش ۳۹/۰۵۹ بود.

**نتیجه‌گیری:** زهر کژدم گادیم در ایجاد تغییرات هماتولوژیک رت، نقش دارد. بررسی فاکتورهای خونی موارد انسانی موجب شناخت اثرات این زهر در انسان و در نتیجه درمان مناسب‌تر مصدومین می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** کژدم *Hemiscorpius lepturus*، رت، هماتوکریت، گلبول سفید، گلبول قرمز

### مقدمه

زهر کژدم‌ها، مخلوطی هتروژن (ناهمگون)، با قابلیت حل شدن در آب و دارای خاصیت آنتی‌ژنیک می‌باشد. این ناهمگونی، در مصدومین، واکنش‌های گوناگون کژدم‌زدگی را ایجاد می‌کنند.

گونه‌های نزدیک به هم از نظر فیلوژنتیک علائم مشابه‌تری را در افراد ایجاد می‌نمایند<sup>(۱)</sup>. تفاوت بین توالی اسید آمینه‌های هر زهر موجب تفاوت‌های عمل و ایمنولوژیک می‌شود و هر تغییری در توالی اسیدهای آمینه موجب بروز تغییر در عمل و ایمنولوژیک

\* نویسنده مسئول: استادیار گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین - دانشکده بهداشت - دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان، ص پ ۱۱۱ / ۸۷۱۵۵، تلفن همراه ۰۹۱۳۳۶۱۰۹۱۹، نمابر: ۰۳۶۱-۵۵۰۱۱۱  
Email: Dehghani 37@yahoo.com

۲- استادیار گروه آسیب‌شناسی - دانشکده پزشکی

۳- دانشیار گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین - دانشکده بهداشت

۴- استادیار گروه حشره‌شناسی پزشکی و مبارزه با ناقلین - دانشکده بهداشت

۵- دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

۶- مربی گروه آمار زیستی

۷ و ۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کاشان

تاریخ دریافت ۱۳ مهر ۱۳۸۳ تاریخ پذیرش ۲۰ اسفند ۱۳۸۳

زهر می‌گردد.

زهر کژدم‌ها مرکب از نورو توکسین، کاردیوتوکسین، نفروتوکسین، همولیتیکوتوکسین، و فسفودی‌استرازها، فسفولیازها، هیالورونیدازها، هیستامین، سروتونین، تریپتوفان و آزادکننده سیتوکین، می‌باشد<sup>(۲)</sup>. کژدم‌ها به دلیل داشتن چنین ترکیبی در صورت گزش موجب صدمات گوناگونی از جمله عوارض موضعی تا بروز مسمومیت سیستمیک می‌گردند که در مواردی منجر به مرگ مصدومین شده است. هر ساله موارد متعددی کژدم گزیدگی از کشورهای مختلف دنیا گزارش شده است. در کشور تونس سالیانه ۴۰ هزار مورد گزیدگی گزارش گردیده که از این موارد ۱۰۰۰ نفر به دلیل تظاهرات بالینی سیستمیک به بیمارستان ارجاع می‌شوند و از این تعداد حدود ۱۰۰ نفر می‌میرند<sup>(۳)</sup>.

در کشور مراکش نیز سالیانه حدود ۴۰ هزار گزیدگی تخمین زده شده است و یکی از مشکلات بهداشتی آن کشور محسوب می‌گردد<sup>(۴)</sup>. در برزیل سالیانه ۷ هزار کژدم گزیدگی گزارش می‌گردد که حتی با وجود درمان افراد مصدوم با سرم ضدزهر در یک درصد موارد منجر به مرگ می‌شود. موارد مرگ و میر بیشتر در کودکان اتفاق افتاده است<sup>(۵)</sup>. در ایران با توجه به نوع اقلیم و آب و هوا و تنوع گونه‌های کژدم، گزیدگی هر ساله از نقاط گوناگون کشور و به ویژه در ماههای گرم سال گزارش می‌گردد و بنابر گزارش مدیر کل اداره پیشگیری و مبارزه با بیماری‌های وزارت بهداشت فقط در سال ۱۳۷۶، ۳۳۷۳۱ مورد کژدم گزیدگی اتفاق افتاده که ۳۹ مورد آن منجر به مرگ شده است، ۲۳۴۳۷ گزیدگی و ۳۲ مرگ آن یعنی ۸۲ درصد موارد مرگ در خوزستان اتفاق افتاده است. این بدین معنا است که کشندگی کژدم‌های خوزستان از سایر استانها بیشتر است<sup>(۶)</sup>. کژدم گادیم خطرناک‌ترین کژدم خوزستان است. زهر آن خاصیت هموتوکسیک و سیتوتوکسیک دارد زهر این کژدم می‌تواند اکثر اعضا حیاتی بدن را درگیر کرده و پیامد مرگبار به دنبال داشته باشد<sup>(۷)</sup>. با توجه به این که بیشترین مرگ و میر کژدم گزیدگی در ایران، از استان خوزستان و در نتیجه گزش گادیم به وجود می‌آید لذا می‌توان گفت این جانور خطرناکترین کژدم ایران

است که در استان خوزستان به ویژه شرق آن به فراوانی یافت می‌گردد<sup>(۸)</sup>. با توجه به این که این کژدم بومی کشور ایران و عراق و یمن است و بایستی در این کشورها جنبه‌های گوناگون اثرات زهر این کژدم مطالعه گردد. بنابراین این مشکل کاملاً بومی است. با توجه به موارد فوق و اهمیت مطالعه نحوه‌ی اثر و مکانیسم زهر کژدم مزبور و این که تاکنون در کشور مطالعه‌ای این چنین طراحی و انجام نگردیده لذا طرح بررسی اثر زهر کژدم گادیم بر روی فاکتورهای خونی رت مطرح تا از نتایج آن به کمک کژدم گزیدگان ناشی از گادیم شتافت و عوارض ناشی از گزیدگی و مرگ‌ومیر ناشی از آن را در کشور کاهش داد، به ویژه اینکه اکثر قربانیان ناشی از گزش در کشور ما را کودکان تشکیل می‌دهند با توجه به این که مهمترین پیامدهای گزش این کژدم در انسان به صورت موضعی، نکروز، آماس، اریتما، اکیموز و به صورت سیستمیک همولیز شدید، هماچوری (وجود خون در ادرار) و نارسایی کلیه می‌باشد<sup>(۹،۱۰)</sup>. بررسی عوارض مختلف زهر کژدم مزبور روی مدل حیوانی می‌تواند کمک شایانی به روشن شدن مکانیسم مسمومیت ناشی از گادیم زدگی بنماید و ما را در درمان مصدومین یاری نماید.

### روش بررسی

این مطالعه به روش تجربی بر روی ۵۱ رت از نژاد آلبینو از گونه (Rattus Norvegicus) و سن تقریبی ۳-۲ ماهه و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم صورت پذیرفت. زهر مورد نیاز با استفاده از دستگاه الکتروشوک از کژدم‌های گادیم زنده، که در طول مدت نگهداری، با سوسری آلمانی زنده تغذیه شده بودند، استخراج و سپس به وسیله پی‌پت ۱۰۰ میکرولیتر جمع‌آوری و اندازه‌گیری گردید و با مقدار مشخص با سرم فیزیولوژی هر ۱۰ میکرولیتر زهر در ۱ سی‌سی سرم فیزیولوژی در محیط استریل مخلوط و حداکثر برای ۲۴ ساعت مورد استفاده قرار گرفت. برای مطالعه تغییرات خونی قبل از تزریق زهر به رت‌های تحت بررسی و سه روز پس از تزریق زهر به میزان ۰/۱ سرم فیزیولوژی که حاوی ۱ میکرولیتر زهر تازه کژدم گادیم، با قطع قسمت انتهایی دم به وسیله تیغ بیستوری، با پی‌پت هماتوکریت و ملانژور سفید و قرمز

سفید، قبل از آزمایش ۲۰۰۰ و حداکثر آن ۱۳۰۰۰ و پس از آزمایش حداقل ۴۸۰۰ و حداکثر ۲۲۱۰۰ عدد، در هر میلی‌متر مکعب خون شمارش گردید. آزمون آماری این تغییرات را در تعداد گلبول سفید رت، معنی‌دار نشان داده است ( $p < 0.0007$ ). به علاوه نتایج این بررسی نشان داد که پس از گذشت ۳-۵ روز بعد از تزریق زهر کژدم گادیم، تعداد گلبول قرمز کاهش یافته است. میانگین تعداد گلبول قرمز، قبل از آزمایش ۷۵۰۹۱۳۰ با انحراف معیار ۶۹۵۴۲۲ و پس از آزمایش میانگین آن ۷۰۶۵۰۹۸ با انحراف معیار ۱۲۱۴۱۲۸، شمارش گردید. حداقل تعداد گلبول قرمز قبل از آزمایش ۶۲۰۰۰۰۰، و پس از آزمایش ۶۸۵۰۰۰۰، و حداکثر ۹۵۰۰۰۰۰ قبل از آزمایش تا ۹۷۳۰۰۰۰، پس از آزمایش، شمارش گردید. آزمون آماری این کاهش را معنی‌دار نشان داد ( $p < 0.0001$ ).

نتایج پژوهش نشان داد که میانگین مقدار هماتوکریت، قبل از آزمایش ۴۰/۰۸۷ با انحراف معیار ۴/۱۵ و پس از آزمایش ۳۹/۰۵۹ با انحراف معیار ۴/۷۷ بود. حداقل هماتوکریت قبل از آزمایش ۳۲ درصد و پس از آزمایش ۲۹ درصد و حداکثر آن قبل از آزمایش ۴۹ و بعد از آزمایش ۵۱ درصد بود. آزمون آماری این تغییرات را در کاهش میزان هماتوکریت معنی‌دار نشان داد ( $p < 0.001$ )، (جدول ۱).

خون لازم برداشت گردید. پی‌پت هماتوکریت در سانتریفوژ هماتوکریت قرار داده شد و به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ گردید. سپس با خط ویژه دستگاه میزان هماتوکریت قبل و پس از آزمایش اندازه‌گیری و ثبت گردید. ملانژورهای سفید و قرمز به ترتیب با محلولهای مارکانو و هایم به اندازه لازم رقیق و سپس به وسیله دستگاه شیکر کاملاً مخلوط گردید و سپس با استفاده از لام نئوبار و میکروسکوپ نوری گلبول‌های سفید و قرمز شمارش و تعداد آن محاسبه گردید. سپس مقدار هماتوکریت و تعداد WBC و RBC قبل و بعد از تزریق تعیین و شمارش با آزمون آماری Wilcoxon Matched – Pairs signed – Ranks Test مورد تحلیل قرار گرفت

## نتایج

نتایج پژوهش نشان داد که تزریق زهر کژدم *Hemiscorpius lepturus*، پس از ۳-۵ روز، موجب بروز تغییرات در تعداد گلبول‌های سفید و قرمز و میزان هماتوکریت، در رت شده است، به این ترتیب که، تعداد گلبول سفید پس از تزریق زهر کژدم گادیم افزایش داشت. قبل از تزریق زهر میانگین تعداد گلبول سفید از ۱۰۲۳۴ در هر میلی‌متر مکعب خون رت، با انحراف معیار ۱۴۸۲، به میانگین ۱۱۷۵۸، پس از تزریق با انحراف معیار ۳۷۳۲، افزایش پیدا کرد. حداقل تعداد گلبول

جدول (۱): شاخص‌های آماری، تعداد گلبول‌های سفید و قرمز و هماتوکریت خون رت قبل و ۳-۵ روز بعد از تزریق زهر کژدم *Hemiscorpius lepturus* و نتیجه آزمون (کاشان ۱۳۸۰)

فاکتورهای خونی	مرحله آزمایش	تعداد نمونه	میانگین	SD	Minimum	Maximum	نتیجه آزمون
گلبول سفید	قبل	۴۶	۱۰۲۳۴	۱۴۸۲	۶۰۰۰	۱۳۰۰۰	$p < ۰/۰۰۰۷$
WBC	بعد	۵۱	۱۱۷۵۷	۳۷۳۲	۴۸۰۰	۲۲۱۰۰	N=46
گلبول قرمز	قبل	۴۶	۷۵۰۹۱۳۰	۶۹۵۴۲۲	۶۲۰۰۰۰۰	۹۵۰۰۰۰۰	$p < ۰/۰۰۰۱$
RBC	بعد	۵۱	۷۰۶۵۰۹۸	۱۲۱۴۱۲۸	۶۸۵۰۰۰۰	۹۷۳۰۰۰۰	N=46
هماتوکریت	قبل	۴۶	۴۰/۰۸۷	۴/۱۵	۳۲	۴۹	$p < ۰/۰۰۱$
HT	بعد	۵۱	۳۹/۰۵۸	۴/۷۷	۲۹	۵۱	N=46



## بحث

است<sup>(۱۶)</sup>. سلیمیان و همکاران در یک مقاله در سال ۱۳۸۱، گزارش نموده اثر زهر کژدم گادیم در invitro فعالیت همولیزی از خود نشان می‌دهد و قادر است گلبول‌های قرمز گروهای خونی O، B، A را همولیز نماید. میزان همولیز چه به روش لوله و چه به روش پلیت آگار با افزایش حضور سم در محیط افزایش یافته است، آنها همچنین گزارش نموده‌اند که گلبول‌های قرمز گاو و جوجه و بز با درجات مختلف در اثر زهر گادیم دچار همولیز شده‌اند<sup>(۱۷)</sup>. همه مطالعات فوق با نتایج مطالعه ما در مورد کاهش هماتوکریت و هموگلوبین و گلبول‌های قرمز همخوانی دارد. همانطور که نتایج پژوهش نشان داد زهر کژدم گادیم در رت موجب افزایش تعداد گلبول‌های سفید گردید. علی‌چیت‌نیس و همکاران گزارش کرده‌اند که تعداد گلبول سفید در ۳۱ درصد افراد مصدوم بالاتر از ۱۰۰۰۰ بوده است که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. رادمنش در سال ۱۳۶۷ در مقاله‌ای گزارش نموده است که زهر گادیم باعث تغییرات جالبی در گسترده گلبول‌های سفید خون شده است. این زهر نسبت نوتروفیل‌ها را به لنفوسیت‌ها افزایش داده است. وی اظهار نموده، زهر گادیم به همان نسبتی که باعث افزایش نسبت نوتروفیل‌ها به لنفوسیت‌ها گردیده باعث افزایش شمارش WBC نگردیده است. در جدول ارایه شده رادمنش از ۱۱ بیمار گادیم زده، در ۸ مورد یعنی حدود ۷۲ درصد گلبول سفید از ۹۰۰۰ تا ۲۱۰۰۰ شمارش گردیده است<sup>(۱۳،۱۴)</sup>. مطالعات فوق با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. به نظر می‌رسد زهر کژدم گادیم اثرات مشابهی در فاکتورهای خونی رت و افراد مصدوم دارد. با توجه به این اشتراک اثر، می‌توان مطالعات دیگری را جهت بررسی فاکتورهای بیوشیمیایی و سرولوژی در مدل حیوانی انجام داد و از نتایج آن جهت بهبود پروتوکل درمانی گادیم زدگی بهره برداری نمود.

نتایج مطالعه نشان داد که تزریق زهر کژدم گادیم در رت موجب افزایش گلبول‌های سفید ( $p < 0.0007$ ) و کاهش تعداد گلبول قرمز ( $p < 0.0001$ ) و کاهش مقدار هماتوکریت ( $p < 0.001$ ) گردیده است.

Malhotra و همکاران (۱۹۷۸)، هموگلوبین اوری را در اثر گزش این کژدم در استان خوزستان گزارش نموده است<sup>(۱۱)</sup>. فرزانی در سال ۱۳۷۳ به نشانه‌های همولیتیک زهر کژدم گادیم در بعضی از افراد مصدوم اشاره و گزارش نموده که در بعضی بیماران ۷-۲ روز پس از گزش خون‌شناسی ایجاد شده است<sup>(۱۲)</sup>.

افضلی و پزشکی در سال ۱۳۷۷ گزارش نموده‌اند که ۷۲ درصد بیماران مصدوم هموگلوبین اوری داشته‌اند که در مواردی برای بیماران مزبور گلبول قرمز فشرده تجویز گردیده است. زمان بروز هموگلوبین اوری در ۲۴ ساعت اول و تمام آنها در عرض ۴۸ ساعت اول دچار هموگلوبین اوری شده‌اند<sup>(۷)</sup>. علی‌چیت‌نیس و همکاران در سال ۱۳۷۲ گزارش نموده‌اند که ۳۴/۸ درصد افراد هموگلوبین اوری داشته‌اند که اکثرشان هموگلوبین و هماتوکریت غیرطبیعی داشته‌اند<sup>(۱۰)</sup>. رادمنش در سال ۱۳۶۷ گزارش نموده است که ۲۲ نفر از ۵۵ نفر گادیم‌گزیده پس از بستری شدن همولیز به هم زده‌اند. اثرات این همولیز در بعضی مواردی مخفی و ۳-۲ هفته ادامه پیدا کرده است و معمولاً افرادی که همولیز به هم زده‌اند به عنوان بیماران بدحال گزارش شده‌اند و در مواردی به علت کاهش هموگلوبین و هماتوکریت، خون دریافت داشته‌اند. وی اشاره نموده است مکانیزم همولیز برای ما نامشخص می‌باشد<sup>(۱۳،۱۴)</sup>.

Keegan در یک بررسی هماچوری را یکی از اثرات گزش کژدم‌های خاور میانه گزارش نموده است<sup>(۱۵)</sup>. Cheng به ایجاد همولیز بعد از گزش کژدم *Hemiscorpius lepturus* اشاره نموده

## References

1- Polis, G A. *The Biology of Scorpion*, Polis, G,A, ED, Stanford University Press, Stanford, California. 1990: 578.

2- Gwee, MC E, Cheah, LS. Gopalak Krishnakone, Wong, P.T.H., Gong., J. P., and Kini, R. 1996. J. Toxicol – Toxin Reviews, 15 (1): 37-57.

- 3- Abroug F, Elatrous S, Nouira S, Haguiga H. *Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial*. The LANCET 1999, Vol, 354. Sept: 906-909.
- 4- Ghalim N, El-Hafny B, Sebti F, Heikel J, Lazar N, Noushtanir R, Benslimane A. *Scorpion Envenomation and Serotherapy in Morocco*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2000 62(2): 277-283.
- 5- De Rezende NA, Dias MB, Campolina D, havez-Olortegui C, Diniz CF. *Efficacy of Antivenom Therapy for Neutralizing circulating venom Antigen in patients by Tityus serrulatus scorpion* Am. J. Trop. Med. Hyg, 1995, 52(3): 276-280.
- ۶- لباف قاسمی رضا. وضعیت گزدم‌گزیدگی در ایران و راه‌های پیشگیری از آن، مجله بهورز، ۱۳۷۸، صص ۳۵-۳۲.
- ۷- افضل‌ی ناصر، پزشکی نصر... بررسی نارسایی حاد کلیه در اثر گزش گادیم در کودکان. مجله علمی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ۱۳۷۷، شماره بیست و پنجم، اسفندماه ۱۳۷۷.
- ۸- اکبری ابوالفضل و همکاران. مطالعه پراکنندگی جغرافیایی گزدم‌های جنوب ایران. مجله پژوهش و سازندگی، ۱۳۷۶، شماره ۳۴، بهار ۷۶، صص ۱۱۵-۱۱۲.
- ۹- رادمنش محمد. بررسی همگانی گزدم‌گزیدگی، مجله دارو و درمان، ۱۳۶۹، سال هفتم، شماره مسلسل ۷۶، صص ۳۰-۲۶.
- ۱۰- چیت نیس پادماگار، علی و همکاران. بررسی اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی گزدم‌زدگی در خوزستان، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، ۱۳۷۲، سال دوم، شماره ۸، صص ۱۲-۵.
- 11- Malhotra K K, Chadha J S. *Mirdehghan M, and Tandon D. Acute Renal Failure following Scorpion sting*. The A M J Med & Hygiene. ,1978, 27(3): 623-626.
- ۱۲- فرزانی رضا. عقرب‌گزیدگی و پیامدهای آن. مجله پژوهشی و سازندگی، ۱۳۷۳، شماره ۲۵، صص ۱۲۵-۱۲۳.
- ۱۳- رادمنش محمد. گادیم‌گزیدگی و بررسی بالینی آن. مجله دارو و درمان، ۱۳۶۷، سال پنجم، اردیبهشت ۶۷، صص ۴۱-۳۲.
- 14- Radmanesh M. *Clinical study of Hemiscorpius lepturus in iran*. Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1990, 93: 327-332.
- 15- Keegan HL: *Scorpions of Medical importance*. Vol 1. University press of Mississippi; 1980: 1-140.
- 16- Cheng D. *Scorpion sting*. eMedicine Journal, July 18, 2002, Vol 3, N 7: 1-29.
- ۱۷- سلیمیان جعفر؛ زرگان جمیل؛ ابراهیمی فیروز؛ فرهمندنژاد علیرضا؛ حاجی‌بیگی اصغر. بررسی نقش سم عقرب همی‌سکورپیوس لپتروس در شکنندگی گلبول‌های قرمز، مجله پزشکی کوثر، ۱۳۸۱، صص ۱۸۹-۱۸۵.

