

التسمم بمضادات الآفات (pesticide)

أ.د علا مصطفى

إن مصطلح ال pesticides أو مايسمى بمضادات الآفات يقصد به جميع المواد المستخدمة في مجال مكافحة الآفات المختلفة (الحيوانات, النباتات) و التي يمكن أن يكون لها دور في التأثير على راحة الفرد أو صحته , إضافة إلى الخسارة الهائلة التي يمكن أن تسببها نتيجة تعرض المحاصيل الزراعية لبعض العوامل الضارة كالفطور و الحشرات و الحيوانات القارضة .

اذن تستخدم مضادات الآفات لحماية المحاصيل الزراعية من التضرر إضافة الى استخداماتها للتطهير من الآفات في أماكن العمل الأخرى و المنزل. تعتبر حالات التسمم التي تم توثيقها بمضادات الآفات هي حالات قليلة ولكنها تكون شديدة في حال حدوثها و يعتبر التعرض المهني السبب الأكبر للتسمم بهذه المركبات(تعرض عرضي عبر الجلد أو الاستنشاق). و عادة ماتحدث التسممات المنزلية نتيجة ابتلاع هذه المستحضرات عن طريق الخطأ.

توجد أنواع متعددة من المبيدات تختلف حسب مجال تأثيرها و أهمها:

- المبيدات الحشرية insecticides
- المبيدات العشبية herbicides
- مبيدات القوارض rodenticides
- مبيدات الفطور fungicides

المبيدات الحشرية Insecticides

توجد العديد من الزمر الكيميائية التي تنتمي لها هذه المجموعة:

- المركبات الفوسفورية العضوية Organophosphorus compounds
- المركبات الكارباماتية carbamates
- المركبات الكلورية العضوية organochlorine insecticides
- المركبات ذات المنشأ النباتي insecticides from botanical origin (nicotine, rotenone, pyrethrine) او
- المركبات المشابهة لها ذات المنشأ الصناعي pyrethrinoïdes
- مركبات أخرى

1- المركبات الفوسفورية العضوية (organophosphorus compounds: OP)

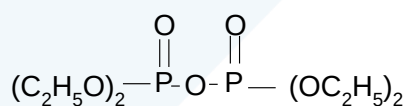
1-1 اكتشاف المركبات الفوسفورية العضوية (Discovery of OP)

تم اصطناعها للمرة الأولى في ألمانيا في الحرب العالمية الثانية و سرعان ماتم التعرف على استخدامها كغازات للأعصاب nerve gases. إن التطور و الاهتمام باستخدام غازات الأعصاب في المجال الحربي و نذكر منها على سبيل المثال : tabun, sarin, soman ساهم بفهم أفضل للتظاهرات السريرية التي يمكن أن تسببها المركبات الفوسفورية العضوية و التي تم استخدامها في مجالات أخرى. يستخدم البعض من مركبات ال OP في المجال العلاجي كالفيزوستغمين و النيوستغمين و قد تم اصطناع أكثر من 50000 مركب فوسفوري عضوي و اختبار فعاليتها كمبيدات حشرية و لكن حالياً العدد المستخدم لهذا الغرض لا يتجاوز الثلاثين. تعتبر المبيدات الحشرية الفوسفورية من أهم مجموعات المبيدات على الإطلاق والاكثر سمية حيث أن تناول مقدار لا يتجاوز 2 مغ منها كافية لقتل طفل.

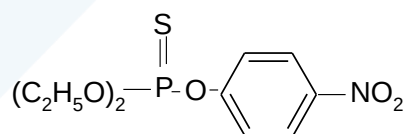
يمكن من خلال قيم ال LD50 تقييم سمية المركبات المستخدمة في الإبادة الحشرية و المقارنة فيما بينها من حيث درجة السمية

		LD 50 oral mg/kg
highly toxic		
TEPP	1.1	LD50<50 mg/kg
Chlorpyrifox	3.7	
Parathion	8	
moderately toxic		
Dichlorvos (DDVP)	53	LD50=50-500 mg/kg
less toxic		
Trichlorfon	630	LD50>500 mg/kg
Ronnel	1250	
Malathion	1375	

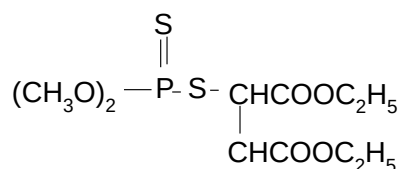
من أولى المركبات الفوسفورية التي تم اصطناعها و استخدامها في مجال الابداء الحشرية, TEPP (tetraethylphosphate), parathion و هي مركبات ذو فعالية كبيرة في القضاء على الحشرات ولكنها في الوقت نفسه تمتلك سمية شديدة جداً مما استدعى البحث عن مركبات أكثر أماناً مع الابقاء على فعاليتها المبيدة للحشرات حيث تم اصطناع العديد من المركبات الآمنة كال malathion



TEPP



Parathion



Malathion

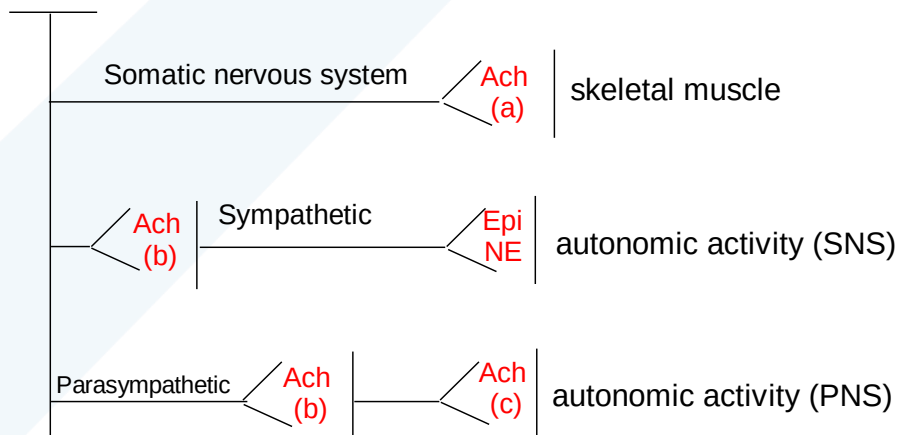
**Structural formulae for
representative organophosphorus
insecticides**

2-1-آلية التسمم (mechanism of toxicity)

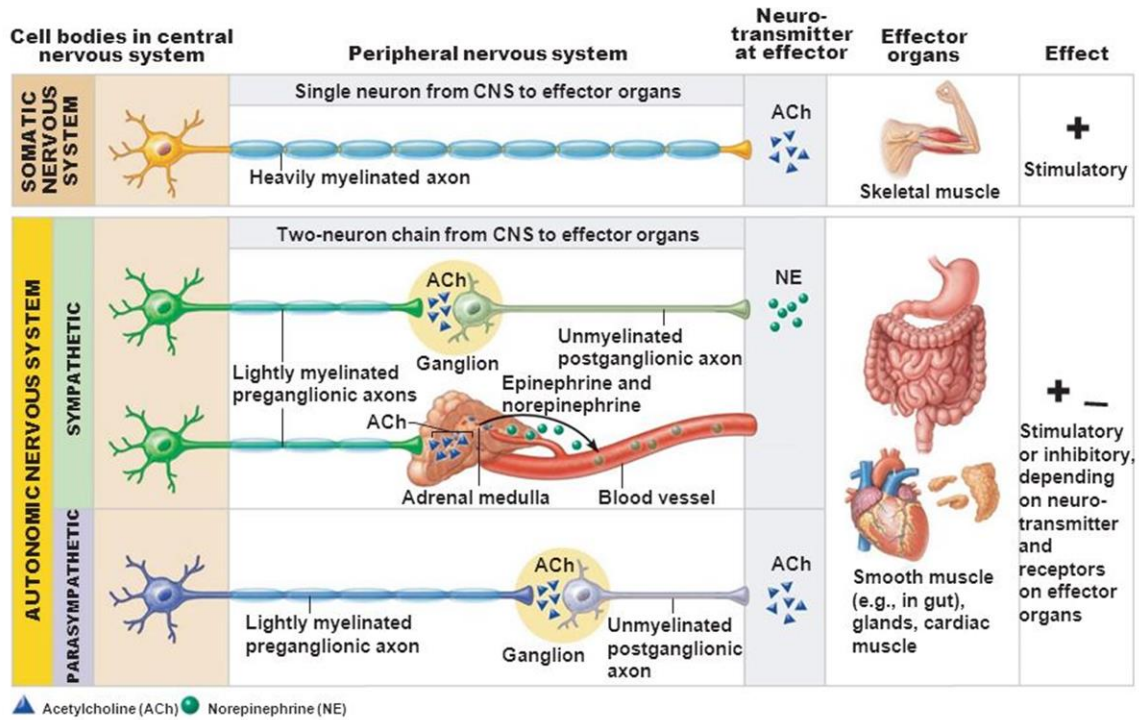
إن فهم آلية و أعراض التسمم لابد من معرفة مسبقة لعمل الأستيل كولين (ACh) و هو ناقل عصبي محفز (excitatory neurotransmitter) يعمل على نقل السيالة العصبية في الجملة العصبية المركزية و المحيطية. من خلال الارتباط بمستقبلاته الموسكارينية و النيكوتينية . في الجهاز المحيطي يتحرر ال ACh في العقد العصبية العضلية (a) (الجهاز العصبي المحرك الجسدي somatic nervous system) حيث ينقل الإشارة الى العضلات الهيكلية . كما يتحرر في العقد الودية و نظيرة الودية. (الجهاز العصبي المحرك المستقل او الذاتي autonomic nervous system) مما يسمح بنقل الإشارة الى العضلات الملساء و العضلة القلبية و الغدة الادرالية و غيرها من الاعضاء. اما في ال CNS المركزي فتتمركز معظم مستقبلاته في منطقة ال modulla في الدماغ حيث تتواجد مراكز الوظائف الحيوية كمرکز التنفس و المركز الوعائي القلبي..

ينتهي عمل ال ACh بخضوعه لعملية حلمهة hydrolysis بوجود أنزيم الكولين استراز cholinesterase ليعطي الكولين و حمض الاستيك.

Central nervous system (ACh)



Distribution of acetylcholine (ACh) throughout the body. location includes the CNS, neuromuscular junction (a), autonomic ganglia (b), and muscarinic sites (c)



الآلية التي يقوم بها الكولين استراز بحلقة ال ACh الى المركبين السابقين:

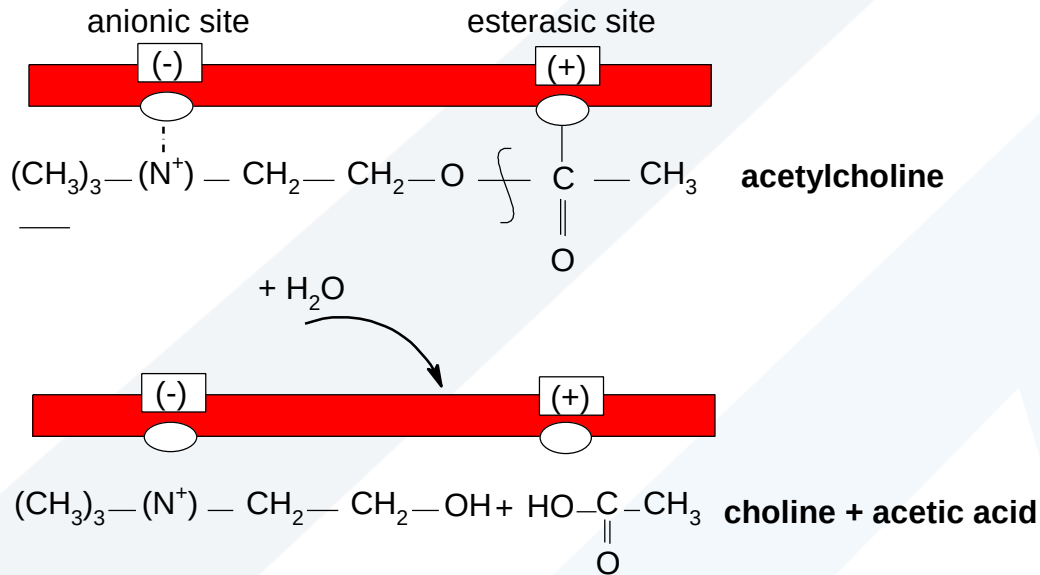
يتم تفسير الآلية من خلال بنية هذا الأنزيم الذي يحتوي على موقعين فعالين: موقع مشحون بشحنة سالبة anionic site وموقع مؤسّر esterasic site.

يعمل الموقع المشحون سلبياً في الأنزيم بجذب الذرات الموجبة الشحنة في الأستيل كولين (الأمونيوم الرباعي N^+ الموجود في الكولين) أما الموقع المؤسّر في الأنزيم (يحتوي على مجموعة أساسية BASIC ساحبة للإلكترونات) يؤمن ارتباط الجزء الثاني من الأستيل كولين (مجموعة الأستيل) و يقوم بفعل الحلقة بوجود الماء و يتحرر الكولين من الأستيل كولين أما جذر الأستيل فيبقى مرتبطاً بالأنزيم لبعض الوقت و لكن لا يلبث أن يحرر حمض الخل و يعود للأنزيم فعاليته.

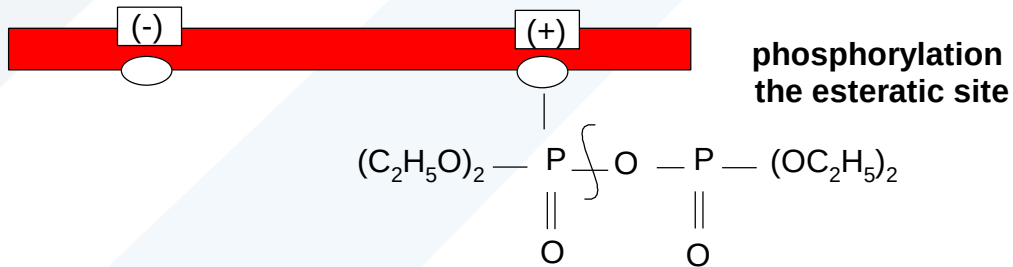
تعمل المركبات الفوسفورية العضوية على تثبيط الكولين استراز cholinesterase inhibitors . حيث تثبت على الأنزيم في موقع الأسترة مشكلاً أنزيماً مفسّراً ثابته (ارتباط مجموعة الفوسفات بهذا الموقع قوي و غير عكوس). و هكذا تثبط

فعالية الأنزيم مؤدياً الى تراكم الاستيل كولين وتبقى فعالية هذا الأنزيم مثبتة الى أن يتم اصطناع أنزيم جديد أو يتم

اعطاء مركب مفعّل للكولين استراز (cholinesterase activator) مثل ال pralidoxime.



Normal fonction of cholinesterase



يوجد نوعين للكولين استراز: الكولين استراز الحقيقي (true cholinesterase) و يتواجد في الكريات الحمراء , الطحال ,

الرئة , أماكن اتصال الأعصاب بالعضلات , الاعصاب و المادة الرمادية للدماغ. النوع الثاني هو الكولين استراز الغير نوعي

أو الزائف (pseudocholinesterase) و يتواجد في البلازما و الكبد و البنكرياس و القلب و المادة البيضاء للدماغ.

إن التثبيط في فعالية الكولين استراز في الكريات الحمراء يعتبر استجابة نوعية للتسمم بالمركبات الفوسفورية العضوية

و تعكس درجة التثبيط الحاصلة في فعالية هذا الأنزيم في المشابك العصبية. مما يجعل من معايرة هذا الأنزيم (الكولين

استراز النوعي في الكريات الحمراء) من الوسائل معتمدة في تشخيص حالات التسمم بالمركبات الفوسفورية العضوية. إن معايرة الكولين استراز البلاسمي الغير نوعي او الزائف ذو أهمية أقل في التشخيص نتيجة الاختلافات في فعالية هذا الأنزيم نتيجة الاختلافات الوراثية بين البشر و لكنه متبع أيضا. يحتاج الأنزيم pseudocholinesterase المتواجد في البلاسما الى 4-2 أسابيع ليعود الى الطبيعي أما ال true cholinesterase في الكريات الحمراء و المشابك العصبية فيحتاج من 4 الى عدة أسابيع كي يعود للطبيعي (الفترة اللازمة لتوليد أنزيم جديد).

نتيجة لهذا التثبيط الأنزيمي يتراكم الاستيل الكولين و يرتبط بمستقبلاته الموسكارينية و النيكوتينية المتواجدة في الجملة العصبية مما يتسبب في طيف واسع من التظاهرات السريرية و التي تحدث كنتيجة للتسمم بالمركبات الفوسفورية العضوية.

لدى التعرض الى جرعات منخفضة من هذه المركبات تتولد علائم و أعراض تعود إلى تنبيه المستقبلات الموسكارينية المحيطية. و عند الجرعات الأعلى يتم أيضا الارتباط مع المستقبلات النيكوتينية و المستقبلات الموسكارينية المركزية.

3-1-سمات التسمم (characteristic of poisoning)

معظم التسممات الحاصلة بال OP سواء عرضية أو قصدية تتم عبر السبيل الهضمي بابتلاع منتج مخصص للاستعمال الزراعي و يكون التسمم خطيراً و أحياناً قاتلاً. و يمكن أن يحدث بعد الاستنشاق المباشر لكميات عالية من المركب أو التماس عبر الجلد. أما ال OP المخصصة للاستعمال المنزلي (البخاخات) فإن السمية التي تسببها متوسطة. إن التعرض المحدود ل OP قد يتسبب في آثار موضعية فقط (قد ينتج عن التماس الجلدي و هن عضلي و تعرق في منطقة التماس فقط).

بعد فترة هجوع (دقائق بعد الاستنشاق, 30-60 دقيقة بعد التناول الهضمي لها, 2-3 ساعات بعد تعرضها عبر الجلد), إن تراكم الاستيل كولين يسبب فرط في تنبيه المستقبلات الموسكارينية (M) و النيكوتينية (N).

يمكن تقسيم الأعراض السريرية إلى 3 مجموعات : muscarinic, nicotinic, CNS

Muscarinic effects

عادة تظهر التأثيرات الموسكارينية باكراً خلال دقائق من التناول الهضمي (تأثيرات مشابهة للتأثيرات الناتجة عن الموسكارين و هو سم يفرزه بعض أنواع الفطور).

و تأتي نتيجة لتراكم الاستيل كولين و تأثيره على الجهاز المقلد لنظير الودي المحيطي المتواجد في العضلات الملساء و تتظاهر

ب :

- زيادة الحركة الحوية للأمعاء و غثيان
- تضيق الحدقة (الحدقة الدبوس pinpoint pupils)
- تعرق
- فرط مفرزات أو متلازمة SLUD (Salivation, Lacrimation, Urination, Diarrhea)
- تأثيرات تنفسية (تضيق بالقصبات و زيادة مفرزات قصبية, ضيق تنفس, حدوث وذمة رئوية)
- بطء قلب و هبوط ضغط.

Nicotinic effects

تظهر التأثيرات النيكوتينية في مرحلة متأخرة بعد ظهور التأثيرات الموسكارينية و تكون ناتجة عن التأثير على الجهاز العصبي المحرك الجسدي و تتضمن هذه التأثيرات :

حالة من الوهن العام, الضعف, التعب, شلل العضلات المخططة و في الحالات الأشد شلل عضلات التنفس.
كما تظهر تأثيرات على الجهاز الوعائي القلبي (تسرع القلب و ارتفاع ضغط) و تعود الى تنبيه الجهاز العصبي المحرك الذاتي في حالات التسمم الشديدة بال OP يمكن ملاحظة ارتفاع في السكر hyperglycemia و تعود إلى تنبيه العقد الودية و الغدد الادرينالية.

CNS effects

مرحلة تنبيه يتبعها مرحلة تثبيط لمراكز التنفس و المركز القلبي الوعائي في ال modulla في الدماغ. أعراض عصبية أخرى تشمل (قلق, هياج, اضطراب في الذاكرة, صداع, كلام سريع, اختلاجات, سبات

الموت الذي تسببه ال OP يعود الى شلل عضلات التنفس و تثبيط مركز التنفس اضافة الى تضيق القصبات و فرط المفرزات القصبية.

1-4-من مضاعفات التسمم بال OP:

تتسبب بعض مركبات ال OP وليس جميعها بسمية عصبية متأخرة (OPIDN: Organophosphorus-induced delayed neuropathy) و التي تنتج عن تثبيط أنزيم ال NTE (neuropathy target esterase) و هو neuronal carboxyesterase غير نوعي متواجد في المادة البيضاء الدسمة للأنسجة العصبية المركزية و المحيطية و تلعب دوراً في الاستقلاب الليبيدي العصبي و يمكن أن يتواجد في العضلة القلبية و اللمفاويات. يتسبب هذا التثبيط في انحلال ألياف المادة البيضاء الحسية و الحركية مما يؤدي الى حدوث تناذر عصبي سمي متأخر (neurotoxic syndrome) تتظاهر برخاوة و ضعف في عضلات القدمين و اليدين مما يؤدي الى الارتعاش و الترنح أثناء المشي. تستمر هذه الأعراض عدة أسابيع و من ثم تختفي بالتدريج و في بعض الأحيان لا يحدث شفاء كامل من لأعراض حيث تبقى الأذية موجودة.

1-5-علاج التسمم (Management of organophosphorus poisoning)

يجب أن تتم المعالجة بسرعة بعد أن يتم التشخيص (التردد لعدة دقائق في العلاج قد يؤدي إلى إنقاص فرص المريض بالنجاة في حال التعرض لجرعات قاتلة). يتم التشخيص بالاستناد الى على القصة السريرية و اللوحة السريرية الكولينرجية و من ثم تأكيد التشخيص بقياس فعالية الكولين استراز المتواجد في الكريات الحمراء علماً أن المعالجة لاتتم الا بعد الحصول على النتائج المخبرية.

كلما زادت درجة تثبيط الكولين استراز كلما زادت حدة الأعراض: في حالات التسمم الخفيفة (mild): تتراوح نسبة فعالية الأنزيم بين 20-50%. و في الحالات المتوسطة (moderate) تصبح 10-20% أما في التسمم الحاد تصبح فعاليته أقل من 10%.

Initial management: تأمين الطرق الهوائية و التنفس (جعل العلائم الحيوية مستقرة), إزالة المفرزات القصبية. و في حال التعرض الفموي يستطب الاقيا و غسيل المعدة و ذلك في ال 30 دقيقة الأولى لسرعة امتصاص مركبات ال OP و في حال عدم النجاح في ذلك يتم اعطاء الفحم الفعال لتسريع اطراحه دون امتصاص.

يعطى الاتروبين حقناً وريدياً (1mg adult, 0.02 mg/kg child) حيث يعمل على معاكسة الأعراض الموسكارينية المحيطية و العديد من التأثيرات الكولينرجية المركزية الا انه لا يعكس الشلل العصبي العضلي الناجم عن التنبيه النيكوتيني أو الفشل التنفسي الحاصل في حالات التسمم الشديدة. يتم الاستمرار في اعطائه وريدياً كل 10 دقائق حتى زوال الأعراض الكولينرجية (كبطئ القلب و زيادة المفرزات) وبداية ظهور الأعراض الأتروپينية (احمرار جلد, جفاف فم, توسع حدقة,...). الجرعة الضرورية و التي يجب اعطاؤها من الأتروبين تقدر ب 30-50 mg خلال 24 ساعة.

Specific treatment

يعتبر ال pralidoxime الترياق النوعي لعلاج التسممات الحاصلة بال OP و يتواجد تجارياً بشكل ملح الكلوري معباً بامبولات 1g. يعمل ال pralidoxime على تفعيل الكولين استراز حيث يرتبط مباشرة مع المركب الفوسفوري العضوي و يفكك ارتباطه مع الانزيم محرراً اياه و الذي يعمل بدوره على حلمة الاستيل كولين المتراكم.

لا يصل ال pralidoxime الى ال CNS مما يجعله لا يمتلك اي تأثير على الكولين استراز المتواجد في الدماغ, اضافة الى أن تأثيراته على المستقبلات الموسكارينية ضعيفة. تكمن فعاليته العظمى بتأثيره على الكولين استراز المفسفر المتواجد في الانصال العصبي العضلي. و بالتالي معظم تأثيراته تتركز في إعادة الفعالية العضلية الهيكلية حيث تبدأ العضلات الهيكلية بالاستجابة بعد دقائق من اعطاء الترياق.

نتيجة الفعالية المحدودة لل pralidoxime يجب المشاركة المستمرة مع الأتروبين لتأمين المعالجة الناجحة.

يجب الاعطاء السريع لل pralidoxime مع الاتروبين لأنه في حال التأخر في إعطاء هذا الترياق خلال مدة تتجاوز ال 24 ساعة فإن فعاليته تراجع بشكل كبير و ربما تنعدم (مع مرور الوقت يصبح المعقد (انزيم-مركب) المفسفر أكثر قوة و مقاوم لإعادة تفعيله من قبل الترياق).

يعطى ال pralidoxime بجرعة (2-1g adult, 25-50 mg/kg children) بالحقن الوريدي البطيء و في حال عدم المعاكسة في التأثيرات العصبية العضلية يمكن ان تكرر الجرعة خلال 1-2 ساعة ولكن يجب عدم الاستمرار في المعالجة لمدة تتجاوز ال 24 ساعة الا في حالات التسمم الشديدة.

تتواجد العديد من المركبات التي لا يجب اعطاؤها في حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفوسفورية (مضادات استطباب) مثل المركبات نظيرة مقلدة الودي كالفيروستغمين و ال succinylcholine لأنها تزيد من التأثير المثبط للكولين استراز. اضافة الى الفينوتيازينات و مضادات الهيستامين و غيرها من المركبات التي تمتلك فعالية مثبطة للكولين استراز وكذلك المركبات الافيونية و مثبطات ال CNS لما لها من تأثير مثبط للتنفس حيث يجب تجنب اعطاؤها.

2-المركبات الكارباماتية (Carba:Carbamates)

تستخدم المبيدات الكارباماتية بشكل شائع كمبيدات حشرية زراعية و منزلية و أهم ما يميز هذه المركبات بأنها قليلة الثبات في التربة و قليلة السمية في مستحضراتها التجارية و تحل شيئاً فشيئاً مكان المبيدات الفوسفورية و الكلورية.

هي مثبطات عكوسة للكولين استراز حيث تمتلك فترة تأثير أقصر و سمية أقل مقارنة مع المبيدات الفوسفورية العضوية. الآلية السمية للكاربامات تكون بالارتباط مع الكولين استراز بتفاعل carbamylation مما ينتج يتسبب في تثبيط في فعالية الأنزيم إلا أن هذا التثبيط مؤقت (على خلاف المركبات الفوسفورية العضوية) حيث أن الارتباط لا يدوم طويلاً و يتم الانفصال بسهولة.

تشابه المركبات الكارباماتية مع OP من حيث الأعراض السمية المتولدة إلا أن الأعراض العصبية تكون أقل أهمية ومعظم التظاهرات السريرية السمية تعود الى تراكم ال ChE في المواقع النيكوتينية و الموسكارينية .

تدبير هذه الأعراض هي ذاتها المتبعة في ال OP و لكن تبين ان استخدام ال OXIMES (pralidoxime) يزيد من سمية المركبات الكارباماتية لذلك لا يوصى الا باستخدام الاتروبين كمضاد تسمم مناسب.

	LD 50 oral mg/kg	
highly toxic		
Aldicarb	0.9	LD50<50 mg/kg
Carbofuran	5	
Methmyl	17	
moderately toxic		
Carbaryl (sevin)	89	LD50=50-500 mg/kg
Propoxur (baygon)	95	
Bufenocarb (Bux)	170	
less toxic		
Terbucarb	34,000	LD50>500 mg/kg

3-المبيدات الكلورية العضوية (Organochlorine Insecticides)

أهم أفراد هذه المجموعة موضح في الجدول التالي:

	LD 50 oral mg/kg	
highly toxic		
Endrin	18	LD50<50 mg/kg
Aldrin	39	
Dieldrin	48	
moderately toxic		
Lindane	88	LD50=50-500 mg/kg
DDT	113	
Heptachlor	100	
Chlordane	335	
less toxic		
Mirex	740	LD50>500 mg/kg
Methoxychlor	5,000-7000	

Toxicity of selected organochlorine insecticides

هي مركبات ثابتة ذو وزن جزيئي منخفض تمتاز بحلوبيتها العالية في الدسم و قلة انحلالها بالماء. تراجع استخدامها نظراً لثباتها الكيميائي في التربة (low biodegradable) مما يؤدي الى تراكمها الحيوي في الحلقة الغذائية . إذن هي مركبات مقاومة في البيئة تلوث التربة و الماء (مثال نصف العمر الحيوي ل DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) و مستقلباته تقريبا 10 سنوات). و نتيجة لحلوليتها العالية في الدسم فهي تتراكم في الأنسجة الدسمة للكائنات الحية (معدل طرح ال DDT المتراكم في الجسم يقدر بحوالي 1% في اليوم).

بالرغم من تراكم هذه المركبات في الجسم و البيئة و ثباتيتها إلا أنها تعتبر آمنة نسبياً مقارنة مع المبيدات الفوسفورية العضوية و من النادر حدوث تسممات حادة أو موت نتيجة التعرض لها. يعزى السبب في أن هذه المركبات آمنة نسبياً الى انحلاليتها العالية في الدسم و تخزينها في الأنسجة الشحمية كما أن هذه الانحلالية في الدسم تلعب دوراً في السمية الانتقائية للحشرات حيث تستطيع هذه المركبات اختراق الهيكل الخارجي للحشرات في حين امتصاصيتها عبر جلد الثدييات هو ضعيف نسبياً (DDT: LD50 oral =113 mg/kg, LD50 dermal=2.510 mg/kg).

3-1 آلية التسمم (mechanism of toxicity)

إن المبيدات الكلورية العضوية هي سموم عصبية neurotoxins تنبه الأعصاب الحسية و الأعصاب المحركة (الجملة العصبية المحيطية) إضافة الى القشرة المحركة في الدماغ motor cortex. حيث تسبب هذه المركبات في إحداث خلل في حركة شوارد الصوديوم و البوتاسيوم في الأغشية العصبية و تؤثر بشكل سلبي على التفاعلات الأنزيمية المرتبطة بهذه الأغشية. اذن التسمم الحاد بهذه المركبات يتسبب في فعالية كهربائية غير طبيعية . تتعلق شدة الأعراض السمية بتراكيز تلك المركبات في ال CNS.

3-2 سمات التسمم (characteristic of poisoning)

العلائم و الأعراض الناجمة عن التسمم بالمبيدات الكلورية تعود في معظمها إلى تنبيه ال CNS مما يؤدي الى تغييرات سلوكية (behavioral changes), اضطرابات في التوازن الحركي و الحسي, فرط استجابة للمؤثرات, حركة لا ارادية للعضلات تنتهي بتثبيط للمراكز الحيوية.

4-3 علاج التسمم (Management of poisoning)

لا يوجد ترياق نوعي للتسمم بالمركبات الكلورية العضوية. تكون المعالجة فقط للأعراض (تعطى مثبطات ال CNS و مضادات الاختلاج) و داعمة للوظائف الحيوية. في حال التناول الهضمي يستطب أحد الطرق المستخدمة لإزالة السم (الإقياء, الفحم الفعال, غسيل المعدة, مسهلات ملحية)

4-المبيدات الحشرية ذات المنشأ النباتي (Insecticides from botanical origin)

Nicotine, Rotenon, Pyrethrum

Pyrethrum (pyrethrins)

يتم الحصول عليه من زهرة الاقحوان القاتلة للحشرات *chrysanthemum cinerariaefolium*.

مركباته الفعالة (pyrethrin I, pyrethrin II, cinerin I, cinerin II).

ان ال pyrethrins هي استرات تتشكل من حمضين (chrysanthemic acid, pyrethic acid) و ثلاثة أغوال (jasmolone, cinerolone, pyrethrolone) و هي مركبات تدخل في تركيب العديد من من المنتجات المبيدة للحشرات نتيجة لتأثيرها السريع و أمانها للتدييات (الجرعة القاتلة 50 g/kg man).

ال pyrethrum نادرا ما يسبب تسممات حادة والأعراض التي تنتج عن تناول جرعات كبيرة منه هي أعراض منبهة لل CNS تتضمن الهياج و الاختلاجات و تنتهي بالشلل و الموت الحاصل يتم نتيجة الفشل التنفسي.

تمتاز هذه المركبات بأنها قليلة الثبات تجاه الضوء مما أدى الى التوجه لاصطناع مركبات مشابهة لها أكثر ثباتا , وقليلة السمية Pyrethroides: (LD50 permethrine 150mg/kg), Deltamethrine (LD50 1g/kg), Cypermethrine (LD50 1g/kg) (.1g/kg)

تمتاز هذه المركبات بأنها حلولة في الدسم، قليلة الثبات حيث تتخرب بواسطة بكتيريا في التربة (لا تبقى في التربة و البيئة) ولا تترك بقايا في الماء و الخضار و بعضها يمكن أن يؤدي النحل و السمك.

ملاحظة:

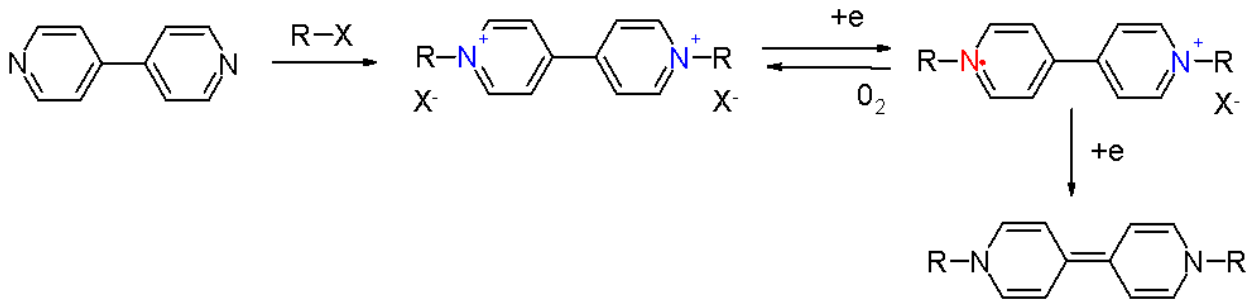
من أكثر المبيدات الحشرية المستخدمة لعلاج قمل الرأس هي lindane, malathion, permethrin لكنه تبين أنه مع الوقت يبدي القمل مقاومة لهذه المركبات. يتم حاليا التسويق لمنتجات قاتلة لقمل الرأس تحتوي في تركيبها على ال pyrethrum piperonylbutoxide (2-4%) + (0.17%-0.33%). لل piperonylbutoxide تأثير مؤازر لل pyrethrum حيث يتداخل مع قدرة الحشرات على تدمير ال pyrethrum بالأكسدة (مثبط لأنزيمات الأكسدة التي تعمل على استقلاب pyrethrum).

المبيدات العشبية Herbicides

- المركبات ثنائية البيريدين Bipyridyl Compounds
- مركبات الكلورفينوكسي chlorophenoxy Compounds

1-المركبات ثنائية البيريدين Bipyridyl Compounds

ال paraquat و ال diquat هي مبيدات عشبية غير انتقائية تدمر أنسجة النباتات و لدى تماسها مع التربة تفقد فعاليتها، إن هذه الخاصية تسهل الرش للقضاء على الحشائش ذات الأوراق العريضة و القيام بالابذار في اليوم التالي. يقوم تأثيرها المبيد للاعشاب (herbicidal action) على تنافسها مع ال NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) و تداخلها مع نظام نقل الالكترون الخلوي خلال عملية التركيب الضوئي. ينتج عن هذه العملية إرجاع هذه المركبات إلى جذر أحادي الشحنة الموجبة (methl viologen). تعاد أكسدة هذا الأخير باستخدام الاكسجين ليعطي المركب الأصلي في حين يتحول الاكسجين إلى superoxide anion و هو جذر حر أكسجيني عال السمية و يكون المسؤول عن الاذيات التي تطال الخلايا و الأنسجة.



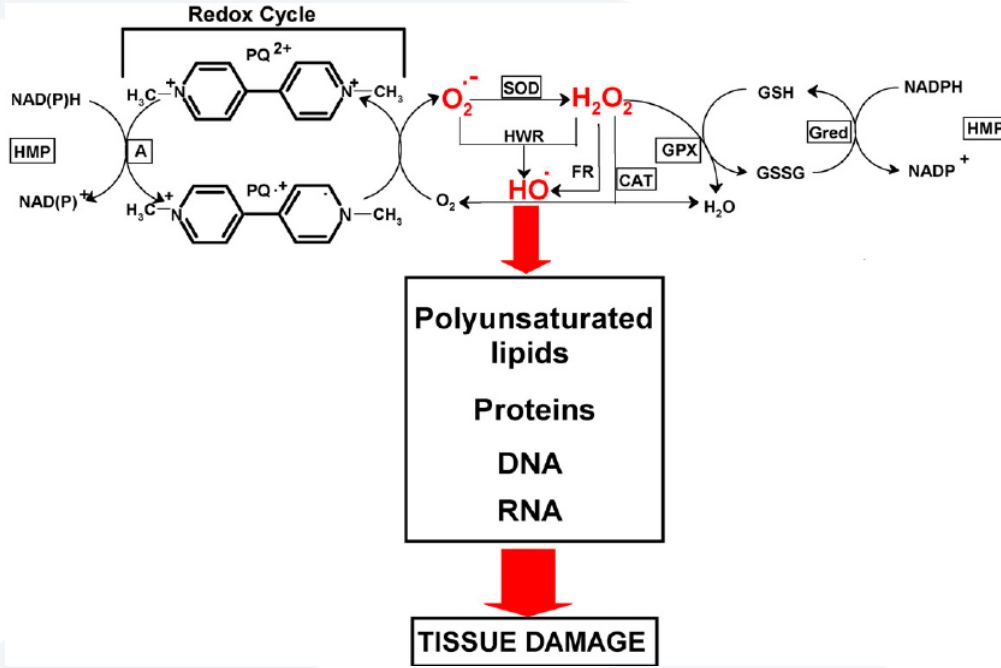
تقدر الجرعة القاتلة من ال paraquat LD_{50} 120 mg/kg , ال diquat LD_{50} 200 mg/kg

Paraquat toxicity mechanism-21

تم توثيق المئات من حالات التسمم بال paraquat (PQ) نتيجة استنشاق رذاذه، التعرض الجلدي، التناول الفموي. إن السمية الخلوية لل PQ تعود بشكل رئيسي الى دخوله في حلقة أكسدة-إرجاع (redox cycle) حيث يعمل على استخدام أنزيمات ال diaphorases و هي أنزيمات تعمل على نقل الالكترونات من ال NAD(P)H الى الجزيئات الصغيرة كال PQ. يتم ارجاع ال PQ بشكل رئيسي بواسطة أنزيمات diaphorases:

- NADPH- cytochrom P450 reductase
- NADPH-cytochrome c reductase
- NADH: ubiquinone oxidoreductase (mitochondrial complex I)

الى جذر حر أحادي الشاردة الموجبة ($PQ^{\cdot+}$: PQ monocation free radical) الذي يتم إعادة أكسدته بسرعة بوجود الاكسجين و ينتج عن هذه العملية superoxide anion $O_2^{\cdot-}$ و هو جذر حر عال السمية ويعتبر المصدر الرئيسي لتشكيل الأنواع الأخرى من الجذور الاكسجينية التفاعلية (reactive oxygen species ROS) و التي هي بشكل رئيسي hydrogen peroxide (H_2O_2), Hydroxyl radical ($HO^{\cdot}$).



Schematic representation of the mechanism of paraquat toxicity. A, cellular diaphorases; SOD, superoxide dismutase; CAT, catalase; GPX, glutathione peroxidase; Gred, glutathione reductase; PQ 2+, paraquat; PQ +, paraquat cation radical; HMP, hexose monophosphate pathway; FR, Fenton reaction; HWR, Haber

تقوم ال ROS بمهاجمة كافة أجزاء الخلية (HO·) يهاجم الأغشية الخلوية و يسبب فوق أكسدة الليبيدات lipid peroxidation مما يؤدي إلى فقدان هذه الأغشية تجانسها و خصائصها النفوذية، إضافة الى مهاجمة الجزيئات الكبيرة كالبروتينات وال DNA مسببة أذيات كبيرة في الأنسجة. يتسبب ال PQ أيضا في احداث تأثيرات كاوية لدى تماسه مع العين، الجلد، اغشية الجهاز الهضمي المخاطية مسببا الألم و حدوث تقرحات و التهاب و تأذي في الأنسجة. يتراكم ال PQ في الرئتين بطريقة معتمدة على التراكيز و زمن التعرض. تقسم الامراضية الرئوية التي يسببها هذا المركب الى طورين:

الطور الأول destructive phase اوالطور التدميري و الذي يتظاهر بأذية في الخلية الرئوية مع حدوث نزوف داخل حويصلية مع ارتشاح للخلايا الالتهابية

الطور الثاني proliferative phase او الطور التمايزي و الذي يتظاهر بتليف حويصلي و نسيجي.

إن تناول ال PQ عبر الهضم يولد في البداية آثار هضمية حادة (غثيان، اقياء، قرحة) (1-5 يوم) يتبعها أذيات في الكبد و الكلية و القلب (2-8 يوم) و تنتهي هذه الأعراض بطور التليف الرئوي (3-14 يوم). يمكن أن تظهر اعراض التسمم الاولى الهضمية خلال 1 ساعة و لكن المشاكل الرئوية او الموت فتحدث بعد التعرض بعدة أيام.

بالرغم من ان ال PQ يتم ربطه بالسمية الرئوية و التي تعود اليها معدلات الموت المرتفعة التي يسببها، الا أن العضو الذي يستهدفه ال diquat هو الكلية حيث يتسبب في فشل كلوي حاد.

ويتم العلاج وفق البروتوكول العام المتبع في تدبير الشخص المتسمم.

2-مركبات الكلورفينوكسي chlorophenoxy Compounds

تعتبر هذه المركبات الأكثر استخداما وانتشارا في مجال الابداء العشبية و هي :

2.4 D : 2,4 dichlorophenoxy acetic acid

2.4.5 T : 2,4,5 Tetrachlorophenoxy acetic acid

يحتوي هذا المركب على شائبة (contaminant) متواجدة فيه نتيجة التصنيع و هي مركب الديوكسين TCDD (2.3.4.8)
(tetrachlorodibenzo-p-dioxin). يعتبر الديوكسين من أخطر المواد الكيميائية الاصطناعية التي تسبب سمية للإنسان
ذو تأثيرات مطفرة و مسرطنة و مشوهة للأجنة. تم ضبط تراكيز الديوكسين في 2.4.5.T بحيث لا تتجاوز 0.1 ppm او اقل.
تتراوح الجرعة القاتلة من مركبات الكلورفينوكسي ضمن المجال (300-700 mg/kg) و تصل الجرعة السامة الحادة من
هذه المركبات الى 4 g.

آلية التسمم بهذه المركبات ليست معروفة و أهم أعراض التسمم التي تسجلها بهذه المركبات:

2.4 D ضعف في العضلات و انخفاض في الضغط و يعزى الموت الحاصل بعد تناول كميات كبيرة منه

الى ventricular fibrillation. تم توثيق حالات التهاب جلد حاد يمكن ان تعزى لوجود الديوكسين.

العلاج هنا يتم بنزع السم قبل امتصاصه (اقياء و غسيل المعدة، فحم فعال. مسهلات ملحية)، او بعد امتصاصه (اعطاء
مدرات قلبية لأن ال $pka = 2.6$ لمركب ال 2.4 D حيث نصف عمره الاطراحي الطبيعي 40 ساعة يصبح 3 ساعات باستخدام
هذه المدرات التي تجعل ال PH البول 7.5-8.5). كما تتم معالجة الأعراض (اليدوكائين لعلاج ال ventricular fibrillation و
الديازيبام لمعالجة الاختلاجات)

Rodenticides مبيدات القوارض

و هي المركبات التي تعمل على قتل القوارض مثل الجرذان و الفئران و الخلد من خلال اليات عمل مختلفة, يتم تصنيفها تبعا لسميتها المقدرة ب LD50 وفق الجدول التالي:

LD 50 oral mg/kg	
highly toxic	
Thallium sodium fluoroacetate strychnine elemental phosphorus-yellow phosphorus arsenic zinc phosphate	LD50<50 mg/kg
moderately toxic	
Alpha nephthyl thiourea	LD50=50-500 mg/kg
less toxic	
Hedroxy coumarins Red squill Warfatin Norbromide	LD50>500 mg/kg

Highly toxic Rodenticides

1-التاليوم (Thalium)

تم استخدام التاليوم لعقود عديدة كدواء لمعالجة السفلس و السل و الزحار و كمركب موضعي لإزالة الشعر اضافة الى استخداماته كمبيد للقوارض و الحشرات و لكن تم ايقاف استخدامه في الولايات المتحدة نظرا لسميته العالية.

إن التاليوم سام جدا حيث أن تناول 1g منه كافى لقتل شخص و هو عديم الطعم و الرائحة مما يساهم في تزايد حوادث التسمم العرضي التي يسببها.

تأتي سمية هذا المركب من كونه يعمل على تثبيط الانزيمات الحاوية على مجموعات الثيول (-SH) إضافة الى أنه يتدخل في عملية الفسفرة التأكسدية الميتوكوندرية.

2-1 أعراض التسمم (signs and symptoms)

- الأعراض الهضمية (Gastrointestinal manifestations): و تبدأ في الساعات الأولى من التعرض و تستمر لعدة أيام و تتظاهر بالغثيان و الاقياء و الاسهال
- بعد مرور عدة أيام تظهر الأعراض العصبية (neurologic symptoms) و تتظاهر باعتلال دماغي في القشرة المحركة (motor neuropathy), وهن, تراجع في القدرة العقلية (mental capacity decrease) (فقدان ذاكرة مؤقت, ضعف انتباه و تركيز), اضطراب في الرؤية (تشويش, رؤية بقع, فقدان)
- ينتهي التسمم في الحالات الحادة بالسبات و الموت بسبب تثبيط التنفس , التهاب رئوي أو فشل القلب

3-1 علاج التسمم (treatment)

يوجد العديد من العوامل الخالبة (chelating agents) التي يمكن استخدامها للحد من تراكيز التالسيوم الدموية (Ca-) (EDTA, dimercaprol) و لكن مع ذلك تم توثيق حدوث سمية كلوية و بنكرياسية لدى استخدام هذه العوامل فبالناتالي لا توجد فائدة كبيرة ترجى من استخدام الخوالب في حالة التسمم بالتالسيوم. كما أنه لا يوجد ترياق نوعي له.

تتم المعالجة من خلال العمل على نزع السم قبل امتصاصه (التحريض على الاقياء متبوع باستخدام الفحم الفعال و المسهلات). يمكن اعطاء أزرق البروسيا (potassium ferricyanorferate) الذي يعمل على ادمصاص التالسيوم و بالتالي يمنع امتصاصه الهضمي. او نزع السم بعد الامتصاص من خلال زيادة اطراحه باعطاء كلور البوتاسيوم: البوتاسيوم يشابه التالسيوم في خصائصه الكيميائية فبالناتالي يتنافس معه و يمنع من اعادة امتصاصه في مستوى النيببات الكلوية. حيث يتناقص العمر النصفى للتالسيوم لدى مشاركته مع البوتاسيوم من 30 يوم الى 3-10 ايام. و لكن يجب الحذر في اعطاء البوتاسيوم في حال وجود خلل في وظائف الكلية كما انه يتسبب في ارتفاع مؤقت في تراكيز التالسيوم الدموية..

2- الفوسفور (Phosphorus)

يعمل الفوسفور الأبيض او الأصفر على : احداث خلل في استقلاب الكربوهيدرات و الدهون و البروتينات في السيتوبلازما, و مع التعرض المزمن يتدخل في نمو العظام و يتسبب في حدوث اذية تنخرية (necrosis) في الفك السفلي.

أما الفوسفور الأحمر فهو لا يمتص و بالتالي غير سام و يتواجد بتركيز 50% في رؤوس أعواد الثقاب.

الفوسفور الأصفر:

يدخل في تركيب معاجين الفئران بتركيز أعلى من 5% حيث يتم دهن هذه المعاجين على الخبز او الجبنة لجذب الفئران و لسوء الحظ يمكن ان يتم تناولها عن طريق الخطأ من قبل الأطفال.

يتم التسمم الحاد بالفوسفور عبر 3 مراحل:

Stage I: و يمتاز بأعراض هضمية حادة (تخريشات, غثيان, اقياء, اسهال. الام بطنية) و في بعض الحالات (و ليس جميعها) تنبعث رائحة الثوم من النفس و يمكن أن يكون سائل الاقياء او البراز فسفوري

Stage II: يدوم من عدة ساعات الى عدة ايام و يتسم بالشفاء الظاهري حيث تغيب اعراض التسمم

Stage III: و هنا تكون الأعراض جهازية systemic toxicity و تتظاهر باختلاجات , اذية كبدي, يرقان, سبات و موت (عادة يكون بسبب صدمة shock و فشل قلبي).

قد لا يبدي الشخص المتسمم بالفوسفور أي أعراض تسمم حتى وصوله الى ال Stage III حيث أن العديد من الأشخاص يتجاوزون المرحلة الأولى من دون أن يدركوا أنهم في حالة تسمم نظرا لعدم حدة الاعراض في هذه المرحلة.

في حالة التسمم المزمن : فإن التعرض لتركيز ضئيلة من الفوسفور يتسبب في حدوث الام في الاسنان و اذية تنخرية في الفك السفلي , فقدان في الشهية, فقدان الوزن و فقر في الدم

لا يوجد ترياق نوعي و يتم العلاج من خلال منع امتصاص السم (غسل المعدة باستخدام برمنغنات البوتاسيوم حيث يؤكسد الفوسفور الى فوسفات غير مؤذية) او نزع السم بعد الامتصاص اضافة الى دعم الوظائف الحيوية.

Low toxic Rodenticides

الوارفارين (warfarin):

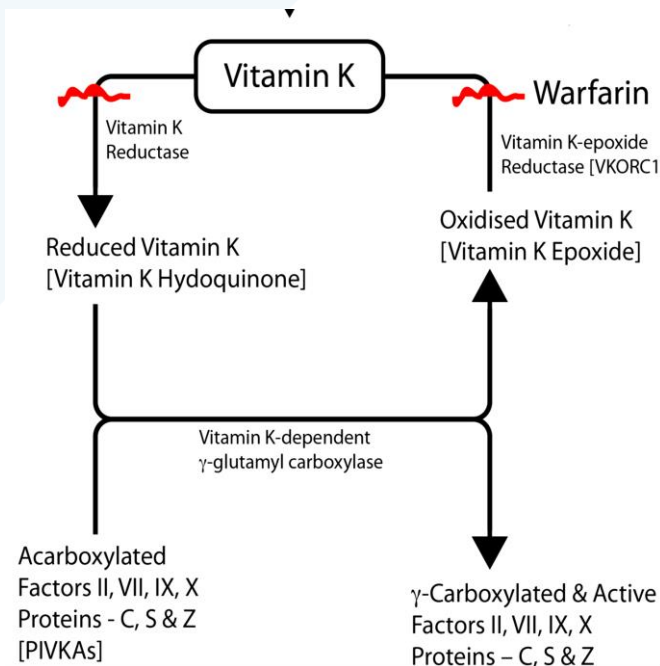
يعد الوارفارين من أكثر الوسائل فعالية في قتل القوارض و هي امنة للإنسان. يستخدم ايضا كدواء مضاد للتخثر (مميع)

مضاد للفيثامين K

آلية عمل الوارفارين:

في المراحل الأخيرة من اصطناع عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K (vitamin K- dependent clotting factors) في الكبد يتم اضافة جذر gamma carboxyl بواسطة انزيم gamma carboxylase. يحتاج عمل هذا الأنزيم الى فيثامين K كركازة حيث يتحول الفيتامين من الشكل المرجع الى المؤكسد كي يتفعل الأنزيم و من ثم يتم إعادة ارجاعه (حلقة اكسدة –ارجاع تؤمن للأنزيم عمله).

يعمل الوارفارين على تثبيط ارجاع الفيتامين K و بالتالي يتثبط عمل الأنزيم مما يحول من اصطناع عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K و هي : VII, IX, X , II او خاصة عامل التخثر II (prothrombin) الذي يلعب دور في تحويل مولد الفيبيرين الى فيبرين (بروتين تخثري). مما يؤدي الى حدوث نزوف تسبب الموت.



إن الوارفارين لا يؤثر على عوامل التخثر المصنعة مسبقا و انما تأثيره يكون على عوامل التخثر التي لم تصطنع لذلك في حال التسمم تأثيراته السمية (hypprothrombinemia) تحتاج 1-3 ايام حتى تظهر و التي تتضمن في الحالات الحادة نزوف في الانف و اللثة و ظهور كدمات تحت الجاد اضافة لآلام في المفاصل و الظهر و البطن و التي تعكس عن وجود نزوف في هذه المناطق, ووهن نتيجة حدوث فقر الدم. قد تنتهي الاعراض بصدمة نزفية و الموت.

في حال تناول جرعات عالية من الوارفارين (تسمم بالمبيدات او تسمم دوائي) يعطى ترياق نوعي له و هو vitaminK1 (phytonadione) حيث لدى اعطائه يعود ال prothrombin الى الطبيعي خلال 24 ساعة. اما ال vit.K3 (menadione), vit. K4 (menadiol) فهي مركبات غير فعالة.

في حال اعطاء vitaminK1 (phytonadione) في الوقت المناسب يتم انقاذ المريض. عادة تحدث الوفاة خلال 1-2 اسابيع في حال عدم العلاج. يوصى بنقل الدم أو البلازما المركزة من عوامل التخثر المعتمدة على فيتامين K في حال النزوف الشديدة.

تم استخدام مضادات التخثر hydroxy coumarin و التي تعمل بنفس الآلية لدى القوارض و الانسان كبديل للوارفارين نتيجة تطور مقاومة لدى القوارض تجاه الوارفارين

العنصل الاحمر (Red squil):

يستخدم بشكل كبير كمبيد للقوارض و هو ذو سمية ضعيفة للإنسان بسبب تأثيره المقي حيث تكون الكمية الممتصة منه ضئيلة اما عند القوارض فيغيب منعكس الاقياء لديها وبالتالي لا تتقيأ.

بشكل عام ان العنصل الاحمر يحتوي على غليكوزيدات ذو سمية قلبية كالغليكوزيدات الديجيتالية حيث يمكن ان تتسبب في حدوث اختلاجات و اضطرابات نظم للانسان اما بالنسبة للقوارض فتموت غالبا نتيجة حدوث فشل

انتهت المحاضرة