كلية: الصيدلة	مقرر: سموم تطبيقية وجنائية
الرمز:PHPP839	مدرس المقرر: د. رزان زهيري

المبيدات الحشرية

INSECTICIDES

- المبيدات الحشرية Insecticides
- المبيدات العشبية Herbicides
- مبيدات القوارض Rodenticides
- المبيدات الفطرية Fungicides

مبيدات الآفات

تستخدم المبيدات في الجرائم للخواص التي تتمتع به فهي:

- رخيصة الثمن ومتوفرة وسهلة الحصول عليها.
- فعاليتها قوية وسريعة.
- تتوافربشكل مساحيق أو سائل مما يسهل مزجها مع الطعام و إخفائها.
- صعوبة تحليلها, ومنها لا يتوفر عياري لها.

تصنيفها:

تقدّر خطورة المبيد و سميّته بناء على **LD50** فإذا كانت أقل من **5 مغ** كان المبيد خطير جداً, فالتناسب عكسي بين درجة الخطورة و قيمة LD50.

وبناء على ذلك تمّ تصنيفها إلى مبيدات شديدة و متوسطة وقليلة الخطورة.

كما تقسم المبيدات وفق الهدف من استخدامها

- **المبيدات الحشرية Insecticides**
- **المبيدات العشبية Herbicides**
- **مبيدات القوارض Rodenticides**
- **المبيدات الفطرية Fungicides**

Pesticides المبيدات الحشرية

1. ***Organophosphorus compounds المركبات الفوسفورية العضوية.***
2. ***Carbamates المركبات الكرباماتية.***
3. ***Organochlorines OCs المركبات الكلورية العضوية.***
4. ***Insecticides from botanical origin المركبات ذات المنشأ النباتي, (nicotine, rotenone, pyrthrine) أو المركبات المشابهة لها من منشأ صنعي pyrethrinoides***
5. ***مركبات أخرى.***

مركبات الكلور العضوية Organochlorines OCs

مركبات الكلور العضوية OCs: هي مجموعة تشترك باحتوائها على عدد من ذرات الكلور المحمولة إمّا على سلسلة أليفاتية أو حلقة عطرية.

مواصفات هذه المركبات:

- ✓ **محبّة للدسم** فهي تتراكم في العضوية.
- ✓ **الثبات الكيميائي** (فهي مقاومة لعمليات التخرب الكيميائي).
- ✓ تمتلك **عمر نصفي بيئي** طويل جداً ويؤدي إلى سميّة بيئية شديدة.
- ✓ **التضخم الحيوي Bio magnify** (أخذه من عدة مصادر نبات, حيوان, هواء..) مما يؤدي إلى تضخمها و تركزها في الجسم.
- ✓ **Bio concentrate** فهي مركبات محبة للدسم ومقاومة للعمليات الاستقلابية, وهي تتراكم في جسم الإنسان و يرتفع تركيزها.
- ✓ **سميّة** المركبات الكلور العضوية قليلة على الإنسان فهي مركبات مقاومة للتحلل الحيوي والبيئي والعوامل المناخية.

➢ **أشهر** هذه المركبات **DDT دي كلورودي فينيل تري كلور ايتان,** استخدم في الحرب العالمية الثانية في القضاء على الملاريا و ليومنا هذا هو من أفضل المبيدات في القضاء على جائحة الملاريا لكن حُظر استخدامه. من أعراض التعرض له أنّه يسبب رجفة وعدم تناغم عصبي عضلي بسبب التأثير على أقنية الصوديوم والكلور.

أظهرت الدراسات أنه يتراكم في الجسم على المدى البعيد و يسبب سرطانات.

نلاحظ أنّ **LD50** لـ DDT عند الثدييات **250 mg/kg** فهو ليس سام بشكل كبير وتعود خطورته إلى تراكمه في البيئة.

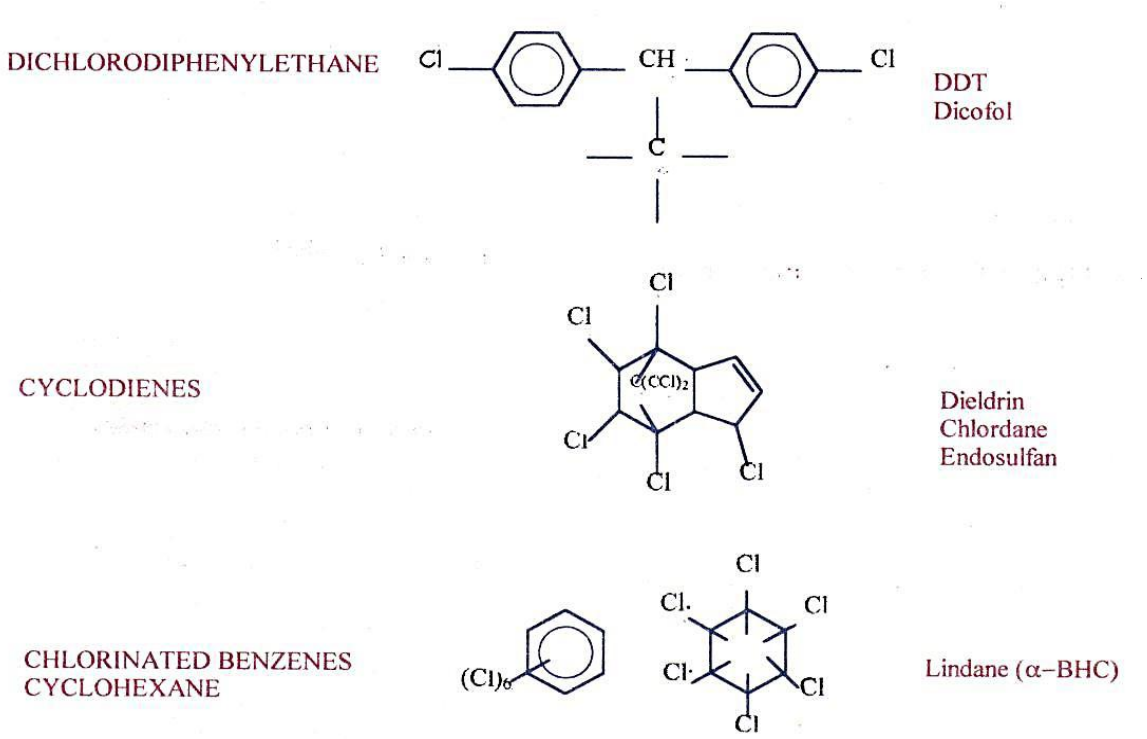
ملاحظة هامة: يوجد مبيدات تُحّل في مذيبات عضوية, وهذه المذيبات قد تكون أشدّ سميّة من بعض المبيدات كالمشتقات النفطية.

➢ **هيكسا كلورو البنزن.** اسمه التجاري **Lindan** عبارة عن حلقة بنزن تحمل 6 ذرات كلور وهو متوفر كثيراً في الشامبويات و السبراي... ويستخدم للقضاء على القمل والعث.

لذلك يُنصح لدى استخدام المركبات الحاوية على هكسا كلورو البنزن (شامبو صئبان) بعدم تكرار استخدامها إلّا لبعد أسبوع وغسلها بالماء الوافر, فهي مركبات محبة ومنحلة في الدسم فتدخل للجسم بسهولة, وهي تقضي على الحشرات وليست على بيوضها.

ولدى دخوله الجسم بكميات كبيرة يسبب فشل كبدي وكلوي و فشل تنفسي.

Figure 1: Structural Classification of Organochlorine Insecticides



آلية التأثير

سميّة هذه المركبات ضعيفة على البشر 250 غ لكل 1 كغ, و تزداد سميّة هذه المركبات عند الأطفال والمرضعات و الأشخاص الذين لديهم حساسية. تتمتع مركبات الكلور العضوية بشكل عام بكونها ذات سميّة عصبية Neurotoxic, تنبه الأعصاب الحسيّة والأعصاب المحركة (الجملة العصبية المحيطية) إضافة إلى القشرة المحركة في الدماغ motor cortex.

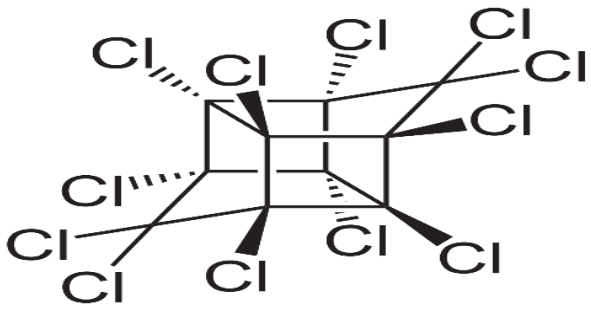
تؤثر **OCs** على نفوذية وحركيّة شوارد الكلور العضوية و تؤثر على الناقل العصبي الغابا. كما تؤثر على التفاعلات الأنزيمية في الأغشية العصبية, وتتعلق شدّة الأعراض السميّة بمقدار تركيزها في CNS.

أعراض التسمم بمركبات الكلور العضوي:

أعراض عصبية قد تسبب نوبات صرع, اضطراب نظم قلب, وهي أعراض غير مميتة وهي أقل نوعاً ما بالنسبة للمركبات السّامة.

السميّة المزمنة: تعب, وجع رأس, تغير في المشاعر, تشويش ذهني, له تأثير مسرطن وتسبب مركبات الـ OC حالات شبيهة بـ Non-Hodgkins Lymphoma لدى بعض الأشخاص.

مركب Mirex مبيد حشري كلوري عضوي, صيغته غريبة قفص كربوني حامل للكلور, و لا يحوي أي وظيفة قابلة للحلمهة, لايطرح من الجسم, وبما أنّه محب للدسم يتراكم في الأنسجة الشحمية.



معالجة التسمم بمركبات الكلور العضوي:

- **غسيل معدة,** أو إعطاء الفحم الفعال في الساعات الأولى من الدخول الفموي, غسيل معدة و إعطاء مسهلات ملحية.
- **لمعالجة الأعراض العصبية:** إعطاء مهدئات (البنزوديازيبينات) للسيطرة على الاضطرابات العصبية. وتتك معالجة الأعراض القلبية.
- **الأعراض القلبية:** لمعالجة اضطرابات النظم القلبية يعطى الليدوكائين.

المركبات الفوسفورية العضوي OP Organophosphorus compound

تتمتع المركبات الفوسفورية العضوي OP بسميّة مباشرة على الإنسان و خطيرة ولكن بسبب وتوفر الترياق لهذه المركبات و تخربها في البيئة وعدم تراكمها فقد سمح باستخدامها.

تعتبر OP من أهم المبيدات و أشد المركبات خطورة على الإنسان, حيث تناول 2 مغ كافية لقتل طفل.

يُمكن تقييم سميتها من خلال قيم LD50

Highly Toxicity LD50 < 50 mg/kg

Parathion

Moderately Toxicity LD50=500 mg/kg

Dichlorvos DDVP

Less Toxicity LD50>500mg/kg

Malathion

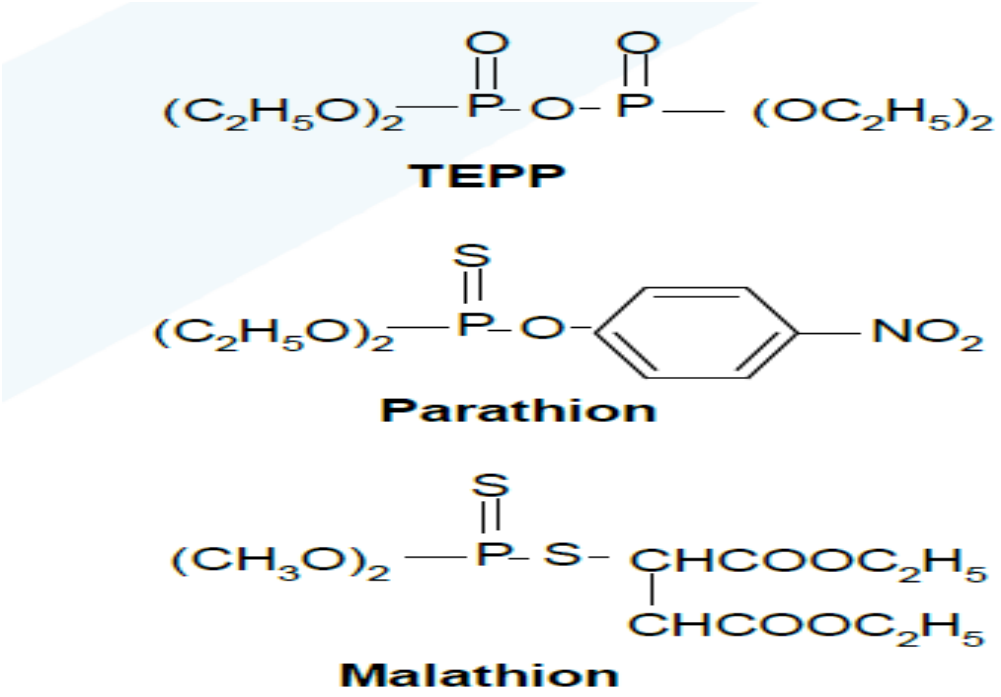
OP هي من مشتقات حمض الفوسفور H3PO4, تمّ اصطناعها للمرة الأولى في المانيا في الحرب العالمية الأولى. أوّل مادة استخدمت **(المادة الأم)** هي مادة رباعي ايتيل بيروفوسفات **TEPP** التي حضّر منها مركبات سامّة جداً أطلق عليها بغازات الأعصاب nerve gases

مثال: tabun, sarin, soman والسومان من أخطر المركبات ليومنا هذا.

لقد تمّ اصطناع آلاف المركبات لكن اقتصر حالياً على 30 مركب.

من أول المركبات التي تمّ اصطناعها الباراتيون tetraethylphosphate Parathion **TEEP** ثمّ تمّ اصطناع مواد أكثر أماناً Malathion

هي مركبات استبدل الرابط المضاعف بين الفوسفور والأكسجين **O=P** برابط مضاعف مع الكبريت **S=P** و تستقلب هذه المركبات في الجسم لينتج (باروكسون ومالوكسون) وهي **مركبات أشد سمية.**



Structural formulae for representative organophosphorus insecticides

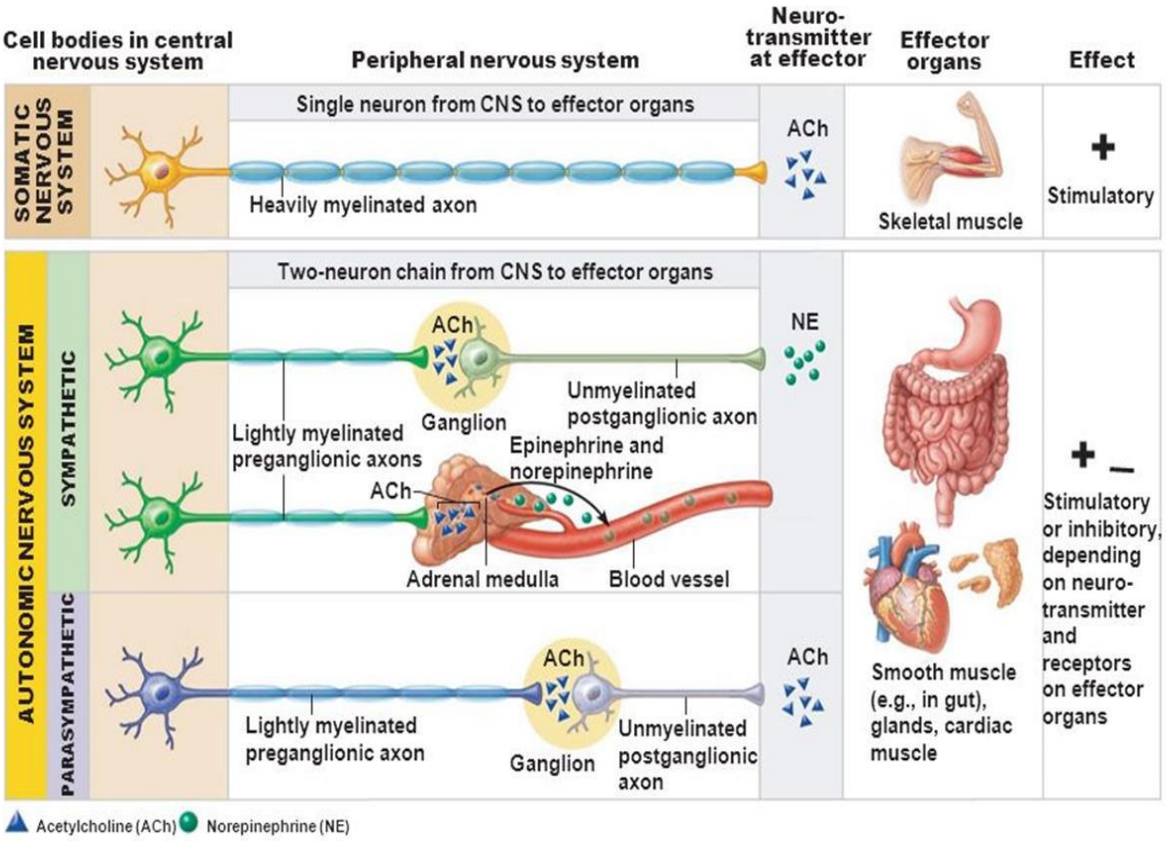
آلية التأثير:

لفهم آلية عمل وأعراض التسمم لابدّ من معرفة مسبقة لعمل الأستيل كولين **Ach** فهو ناقل عصبي يعمل على نقل السيالة العصبية في الجملة العصبية المركزية والمحيطية من خلال الارتباط بمستقبلاته الموسكارينية والنيكوتينية.

يتحرر **Ach** في الجهاز المحيطي في العقد العصبية العضلية (الجهاز العصبي المحرّك الجسمي Somatic nervous system) حيث ينقل الإشارة إلى العضلات الهيكلية.

ويتحرر **Ach** في العقد الودية ونظيرة الودية مما يسمح بنقل الإشارة إلى العضلات الملساء والعضلة القلبية والغدة الأدرينالية وغيرها من الأعضاء, أمّا في **CNS** فتتمركز معظم مستقبلاته في منطقة modulla في الدماغ, حيث تتواجد مراكز الوظائف الحيوية كمركز التنفس و المركز الوعائي القلبي.

ينتهي عمل **Ach** بخضوعه إلى عملية حلمهة hydrolysis بوجود **أنزيم الكولين استراز** choline esterase ليعطي الكولين وحمض الاسيتيك.



يحوي الأنزيم على موقعين فعالين:

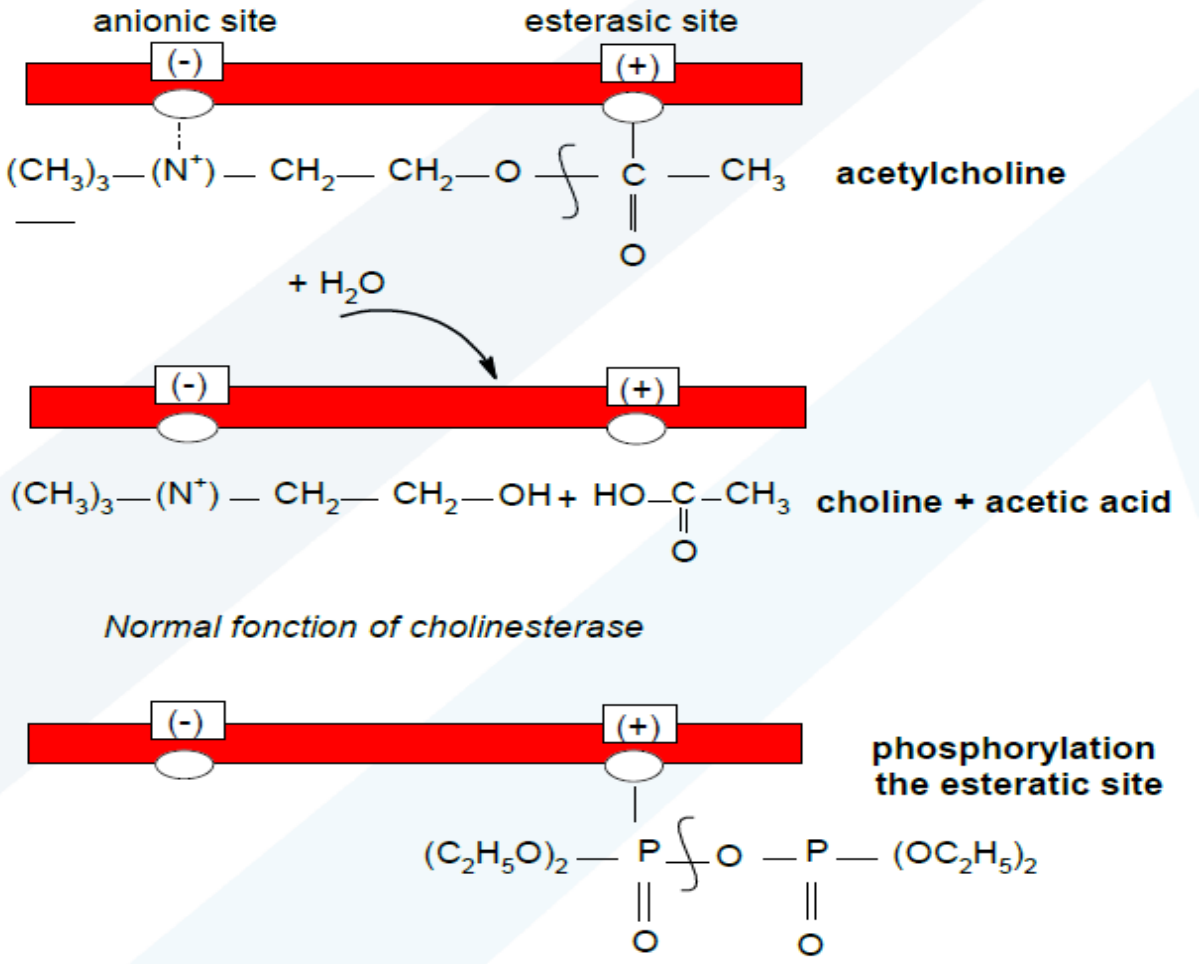
موقع مشحون بشحنة سالبة يجذب الذرات الموجبة في الأستيل كولين (في الكولين N^+ الأمونيوم الرباعي).

وموقع مؤستر في الأنزيم (يحوي مجموعة ساحبة للالكترونات) يؤمن الارتباط مع مجموعة الأستيل في الأستيل كولين, تتم عملية الحلمهة بوجود الماء ويتحرر الكولين من الأستيل كولين ويبقى الأستيل مرتبطاً بالأنزيم لبعض الوقت ثمّ يحرر مشكلاً حمض الخل ويعود للأنزيم فعاليته.

تعمل المركبات الفوسفورية العضوية على تثبيط الكولين استراز, حيث تتثبت على الأنزيم في موقع الأسترة مشكلاً أنزيماً مفسفراً ثابتاً (ارتباط مجموعة الفوسفات بهذا الموقع قوي و غير عكوس).

وهكذا تُثبط فعالية الأنزيم مؤدياً إلى تراكم الأستيل كولين إلى أن يتم اصطناع أنزيم جديد أو يتم إعطاء مركب مفعل للكولين استراز cholinesterase activator مثل **Pralidoxime**

كلما طالت فترة تثبيط الكولين استراز زادت معه احتمالية الدخول بمتلازمة **IMS Intermediate Syndrome** التحول إلى أعراض الشيخوخة والتخرّب الدائم لأنزيم الكولين استراز, لذلك يجب السرعة بفك الارتباط ومنع الوصول لحالة **IMS** المتمثلة بشلل و تثبيط كامل بالأعصاب القحفية المعصبة للدماغ و تحول الآثار إلى دائمة.



يوجد نوعين للكولين استراز:

الأول الكولين استراز **الحقيقي** ويتواجد بشكل أساسي في الكريات الحمراء وأماكن اتصال الأعصاب بالعضلات, الطحال والرئة , والمادة الرمادية.

والكولين استراز **الغير حقيقي** (الكاذب أو الزائف) يتواجد في البلاسما والكبد والقلب والكبد والمادة البيضاء.

معايرة أنزيم في الكولين استراز (الحقيقي) الدم تعكس درجة التثبيط الحاصلة في فعالية هذا الأنزيم في المشابك العصبية. لذلك تعتبر معايرته في الدم من الوسائل المعتمدة في تشخيص حالات التسمم بالمركبات الفوسفورية العضوية. **أمّا معايرة الكولين استراز الغير حقيقي البلاسمي ذو أهمية أقل** في التشخيص نتيجة الاختلافات الوراثية بين البشر ولكنّه متبع أيضاً.

يحتاج الكولين استراز الحقيقي في الكريات الحمر والمشابك العصبية فترة من 4 أسابيع و عدة أسابيع كي يعود للوضع الطبيعي (توليد كولين استراز جديد), بينما الكولين استراز الزائف فيحتاج إلى (2-4) أسبوع ليعود إلى الطبيعي.

نتيجة لهذا التثبيط يتراكم الأستيل كولين ويرتبط بمستقبلاته الموسكارينية و النيكوتينية المتواجدة في الجملة العصبية مما يتسبب بطيف واسع من التظاهرات السريرية والتي تحدث كنتيجة للتسمم بالمركبات الفوسفورية العضوية.

لدى التعرّض لجرعات منخفضة تتولد علامات و أعرض تعود إلى تنبيه المستقبلات المسكارينية, ولدى التعرّض للجرعات الأعلى يتمّ الارتباط مع المستقبلات الموسكارينية والنيكوتينية المركزية.

يتم التعرّض لـ OP عن طريق:

- **الفم** تظهر الأعرض من (30-60) دقيقة
- و **التنفس** استنشاقاً وتظهر الأعراض بعد (دقائق)
- أو بطريق **الجلد** تحتاج 2-3 ساعة لظهور الأعراض.

يُمكن تقسيم الأعراض إلى 3:

تأثيرات CNS و موسكارينية و نيكوتينية.

التأثيرات المسكارينية: Muscarinic effects

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

- **زيادة** الحركة الحوية للأمعاء و غثيان.
- **تضيق الحدقة (الحدقة الدبوسية) علامة مميزة.**
- **تعرّق.**
- **فرط مفرزات** بما يسمى بمتلازمة **SLUD**

(Salivation, Lacrimation, Urination, Diarrhea)

- **تأثيرات تنفسية** (تضيق بالقصبات, زيادة المفرزات القصبية, ضيق تنفس, حدوث وذمة رئوية).
- **بطء قلب وهبوط ضغط.**

التأثيرات النيكوتينية Nicotinic effects

تظهر التأثيرات النيكوتينية في مرحلة متأخرة بعد ظهور التأثيرات الموسكارينية وتكون ناتجة عن التأثير على الجهاز العصبي المحرك الجسمي, **وتتضمن هذه التأثيرات:**

وهن عام, ضعف, تعب, شلل في العضلات المخططة وفي الحالات الشديدة يحدث شلل في عضلات التنفس.

تأثيره على القلب: نلاحظ تأثيرين مختلفين بين المستقبلات الموسكارينية والمستقبلات النيكوتينة, إذ تبدأ التأثيرات المسكارينية على القلب ثمّ تظهر التأثيرات النيكوتينة ونلاحظ هنا Bradycardia تباطؤ ضربات حيث يبدأ بتباطؤ القلب وينتهي بتسرّعه.

التنبيه والتثبيط المتتالي للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية ونظيرة الودية في الجهاز العصبي التلقائي في الوصلات بين الأعصاب والعضلات.

التأثيرات على الجهاز الوعائي القلبي (تسرع القلب Tachycardia وارتفاع ضغط).

في حالات التسمم الشديدة بـ **OP** يمكن ملاحظة ارتفاع سكر الدم hyperglycemia و تعود إلى تنبيه العقد الودية والغدد الأدرينالية.

CNS effects

مرحلة تنبيه يتبعها مرحلة تثبيط لمراكز التنفس والمركز القلبي الوعائي في Modulla في الدماغ و أعراض عصبية أخرى (قلق وهياج, اضطراب في الذاكرة, صداع, كلام سريع واختلاجات , زرقة, قد يدخل بسبات لفترة قصيرة) وألم في الرأس تنتهي بالموت.

يموت المصاب بسبب شلل عضلات التنفس و تثبيط مركز التنفس وتوقف القلب.

تتسبب بعض المركبات الفوسفورية العضوية بسمية عصبية متأخرة والتي تنتج عن تثبيط **أنزيم NTE** neuropathy target esterase المتواجد في المادة البيضاء الدسمة للأنسجة العصبية المركزية والمحيطية وتلعب دوراً في الاستقلاب الليبيدي العصبي.

وينجم عن تثبيطه انحلال المادة البيضاء الحسية والحركية مما يؤدي إلى رخاوة وضعف في عضلات القدمين واليدين و الترّنح أثناء المشي (رجفة تشبه أعراض باركنسون).

وتستمر هذه الأعراض عدة أسابيع ومن ثمّ تختفي بالتدريج وفي بعض الأحيان لا يحدث شفاء كامل.

المعالجة:

- ✓ إخراج المصاب من المكان الموبوء و نزع الملابس.
- ✓ في الساعات الأولى يفضل إعطاء فحم فعّال.
- ✓ **بعد التأكد من تركيز الكولين استراز في الدم بمعايرته:**
- ✓ يُعطى الأتروبين حقناً وريدياً حيث يعمل على معاكسة الأعراض المسكارينية المحيطية والعديد من التأثيرات الكولينرجية المركزية, يتمّ الاستمرار في حقن الأتروبين وريدياً حتى بداية ظهور الأعراض الأتروبينية (احمرار الوجه, جفاف الفم, توسع الحدقة).

Specific treatment

يعتبر الـ **pralidoxime الترياق النوعي** لعلاج التسممات الحاصلة بالـ **OP** و يتواجد تجارياً بشكل ملحه الكلوري معبأ بأمبولات 1g

يعمل ال pralidoxime على تفعيل الكولين استراز حيث يرتبط مباشرة مع المركب الفوسفوري العضوي ويفكك ارتباطه مع الأنزيم محرراً إيّاه و الذي يعمل بدوره على حلمهة الاستيل كولين المتراكم.

لا يصل ال **pralidoxime** إلى **CNS** مما يجعله لا يمتلك أيّ 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 الاتصال العصبي العضلي .و بالتالي معظم تأثيراته تتركز في إعادة الفعالية العضلية الهيكلية حيث تبدأ العضلات الهيكلية بالاستجابة بعد دقائق من إعطاء الترياق.

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

يجب الإعطاء السريع لـ pralidoxime مع الاتروبين لأنه في حال التأخر في إعطاء هذا الترياق خلال مدة تتجاوزالـ 24 ساعة فإن فعاليته تتراجع بشكل كبير و ربما تنعدم مع مرور الوقت يُصبح المركب المفسفر (أنزيم –مركب) أكثر قوة ومقاومة لإعادة تفعيله من قبل الترياق.

ملاحظة:

تتواجد العديد من المركبات التي لا يجب اعطاؤها في حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفوسفورية **(مضادات استطباب)**

- المركبات نظيرة مقلدة الودي كالفيزوستغمين و ال succinylcholine لأنها تزيد من التأثير المثبط للكولين استراز .
- 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.

المركبات الكرباماتية Carbamates

تستخدم المبيدات الكارباماتية بشكل شائع كمبيدات حشرية زراعية و منزلية و أهم ما يميز هذه المركبات بأنها قليلة الثبات في التربة و قليلة السميّة في مستحضراتها التجارية.

المركبات الكرباماتية: هي مثبطات عكوسة للكولين استراز, أيّ أنّ ارتباط المركب الكارباماتي مع الكولين استراز هو ارتباط عكوس, تُستقلب بسرعة داخل الجسم وبالتالي تملك فترة تأثير أقصر و سميّة أقل مقارنة مع المبيدات الفوسفورية العضوية.

لا تظهر التأثيرات العصبية وذلك لأنّ الكربامات لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي.

الآليه السميّة للكاربامات : ترتبط الكاربامات مع الكولين استراز بتفاعل carbamylation ممّا يتسبب في تثبيط في فعالية الأنزيم إلا أن هذا التثبيط مؤقت وعكوس (على خلاف الارتباط مع المركبات الفوسفورية العضوية فهو غير عكوس) حيث أن الارتباط هنا لا يدوم طويلاً و يتم الانفصال بسهولة و يفك ارتباطه بعد 30 دقيقة.

تتشابه المركبات الكارباماتية مع **OP** من حيث الأعراض السميّة المتولدة إلا أن الأعراض العصبية تكون أقل أهميّة ومعظم التظاهرات السريرية السميّة تعود الى تراكم ال **ChE** في المواقع النيكوتينية و الموسكارينية.

تدبير هذه الأعراض هي ذاتها المتبعة في الـ **OP** و لكن تبين أنّ استخدام ال OXIMES (pralidoxime) يزيد من سميّة المركبات الكارباماتية لذلك لا يوصى **إلّا** باستخدام الأتروبين لعلاج أعراض التسمم.

إنّ إعطاء pralidoxime تُعرّض الجسم لحالة تسمم أخرى, وفي حال جهلنا بمعرفة المبيد المتسمم به نكتفي و بشكل مبدئي بإعطاء الأتروبين لريثما يتمّ التأكد من نوعية المبيد.

ملاحظة: يفك الكاربامات ارتباطه مع الكولين استراز بعد 30 دقيقة أمّا الفوسفور العضوي يفك ارتباطه بعد 17 ساعة.

البيرثروئيدات

البيرثروئيدات هي مركبات مشتقة من النباتات, لها فعالية في القضاء على الحشرات و سميّتها أقل لذلك أمكن استخدامها في البيوت كالبيرثرين و البيرمثرين.

المبيدات الحشرية من منشأ نباتي: Nicotine, Rotenon,Pyrethrum

Pyrethrum يتم الحصول عليه من زهرة نبات الأقحوان, من مركباته الفعّالة

pyrethrin I, pyrethrin II

إنّ البيرثرينات pyrethrins هي مركبات قليلة الثبات تجاه الضوء,مما أدى إلى **اصطناع** مركبات أكثر ثبات Permethrine, Cypermethrine, Deltamethrine

آلية الانسمام:

تطيل الزمن اللازم لتعطيل تيار الصوديوم أي تبقي القنوات مفتوحة لفترة طويلة, مؤدية إلى **زوال استقطاب مستمر** كما أنّها تؤثر على قنوات الكلور و الغابا كما في الكلور العضوي.

أعراض وعلامات التسمم:

- يحدث التسمم بها نتيجة خواصها المولدة للحساسية وليس من السميّة العصبية المباشرة, لكن عند تناولها فموياً وبكمية وافرة فهي تسبب سميّة عصبية مباشرةً, و تسبب اختلاجات قد تؤدي إلى الموت.
- التهاب الجلد التماسي.
- هجمات تشبه الربو.
- صدمة تأقية مع وهط وعائي محيطي.

ونظراً لخواصها الأقل سميّة التي تنحصر أعراضها بالحساسية بشكل عام و قد أمكن معالجتها فهي الأكثر استخداماً في المنازل.

النيكوتين

النيكوتين: يستخلص من أوراق التبغ, **Pure Nicotine** السائل يُمتص عن طريق الجلد ويتم التعرض له أيضاً استنشاقاً و عن طريق الفم

LD50= 50 – 60 mg/kg.

آلية تأثيره: يُقلّد فعل الأستيل كولين ويُسبب تقلصات عضلية و اختلاجات و تحدث الوفاة بسبب تثبيط العضلات التنفسية وتوقف التنفس.

الروتينون Rotenone

تختلف سميّة هذا المركب بحسب الكائنات الحيّة, فهو ضعيف السميّة على الإنسان وشديد السميّة على الأسماك.

آلية تأثيره على السمك: يسبب شلل بسبب حجب النقل العصبي عن طريق تثبيط نواقل الالكترون في الميتوكوندريا, وبالتالي تصبح الأسماك غير قادرة الحركة فيسهل صيدها من قبل الصيادين.

سميّة الروتينون على الإنسان: لا يؤثر تناول الأسماك على الإنسان و ذلك لأن المبيد لديه **عمر نصفي قصير** و بالتالي

- يتفكك المركب بأكمله أثناء نقل السمك و طهيه.
- تبقى كميّة زهيدة منه لا تؤثر على الإنسان لكونه ضعيف السميّة على الإنسان.

قد يتأثر بعض الأشخاص بمظاهر تحسسية في حال كانت الكمية كبيرة فيمكن أن تظهر أعراض عصبية بشكل مشابه لتأثيره على السمك.

مبيدات الأعشاب Herbicides

هي مركبات كيميائية تستخدم للقضاء على الأعشاب والشجيرات الضارة أو لإسقاط الأوراق المريضة. تستخدم في القضاء على الأشنيات التي تنمو في القلاع والمتاحف على السطوح والجدران مسببةً تصدع البناء.

فبعد أن يمتص النبات المبيد يؤثر على التفاعلات الاستقلابية داخله.

- لا تملك مبيدات الأعشاب خواص سمية شديدة على الإنسان و الثدييات.
- فمعظم المبيدات العشبية تسبب تهييج جلدي تحسس وطفح جلدي والتهابات جلدية وذلك حسب نوع المركب الداخل في تركيب المبيد والزمرة الوظيفية التي يحملها حمضية أم قلوية.

تقسم مبيدات الأعشاب إلى نمطين:

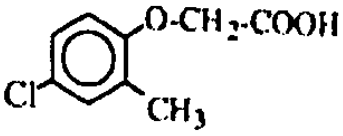
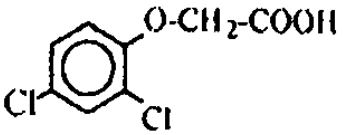
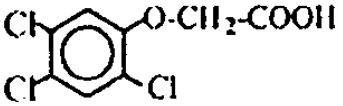
- **مبيدات انتقائية Selective** تؤثر على نوع معين من الأعشاب الضارة.
- **مبيدات غير انتقائية** Non Selective تؤثر على كل الأعشاب والنباتات.

و تقسم المبيدات غير الانتقائية إلى:

أولاً : مشتقات حمض الخل Monochlorophenoxy compounds

تملك خواصا مشابهة للهرمونات النباتية حيث تقوم بمحاكاة عمل الأكسينات والهرمونات المحفزة لنمو النبات لذلك فهي لا تؤثر على الإنسان و لا خوف منها.

تسبب نمو غير طبيعي للنبات يكون النبات عاجزا عن تأمين كميات غذاء تكفي متطلبات عوامل النمو التي ارتفعت فجأة فينتهي الأمر بموت النبات وأفضل مثال لهذه المجموعة الكلورفينوكسي حمض الخل الذي يستخدم لمكافحة الأعشاب ذات الأوراق العريضة.

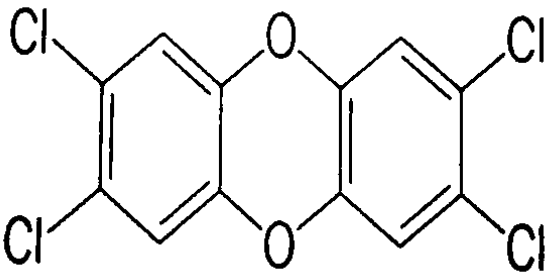
MCPA [94-74-6]	(4-chloro-2-methylphenoxy) acetic acid	
2,4-D [94-75-7]	(2,4-dichlorophenoxy) acetic acid	
2,4,5-T [93-76-5]	2-(2,4,5-trichlorophenoxy) acetic acid	

هذه الصيغ السابقة ضعيفة السميّة جداً على الإنسان وتقتصر تأثيراتها الحساسية الجلدية نتيجة تواجد الوظيفة الحمضية التخريش ومعالجته تكون باستخدام مواد قلوية مثل بعض الصوابين لتعديل الوظيفة الحمضية والتخلص من التخريش الحاصل.

حادثة سمية

تم استخدام العامل البرتقالي Orange agent في حرب الفيتنام وهو عبارة عن مركبات غير نقية من مشتقات حمض الخل وقد أدى ذلك إلى تسمم الجنود الذين قاموا برش هذه المبيدات وكذلك قد تأثر السكان حيث ظهرت أعراض تسمم شديدة تجلت بولادة أطفال مشوهين ولم يكن ذلك متوقعا ولكن تبين السبب في ذلك الشوائب المتواجدة ضمن المبيد وذلك لدى تحضير المبيد وبشكل خاص مركب تتراكلورودبينزوديوكسين

TCCD Tetra Chloro Dibenzo deoxyin



عمره النصفي طويل 7 سنوات حيث يختزن في جسم الإنسان ويقاوم عمليات الاستقلاب.

الديوكسينات تتمتع بخواص سامة جداً فهي مطفرة و مسرطنة ومشوهة للأجنة.

من أعراض التعرّض لهذا المركب:

- التهابات جلدية فالكلور يرتبط دوماً بالعد الكلوري.
- التهابات عينية وآلام رأس وغثيان وتعب وإرهاق.
- إصابة كبدية - عصبية هرمونية مناعية.
- يؤثر على السيتوكروم P450 وهو قد يسبب السرطان.
- و قد أثبتت دراسات حديثة أن هذا المركب يؤثر على التكاثر و يؤثر على نوع الجنين فقد يوجه لإنجاب ذكور فقط أو إناث فقط.

ثانياً: مركبات الأمونيوم الرباعية مجموعة البيبريديل Bibridyl

من أشهر مركباتها Paraquat و Diquat

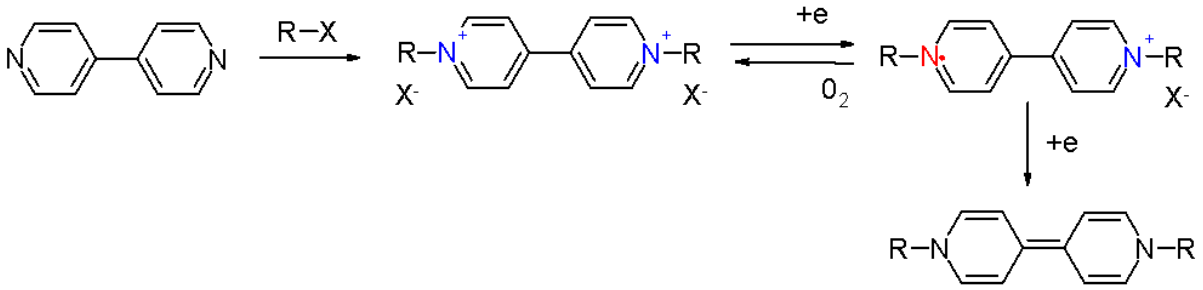
والمركب الأول **Paraquat** أشد خطورة من الثاني, تعمل مركبات هذه المجموعة بشكل غير انتقائي. يعتبر الباركوات من أشدّ المواد السامة الرئوية وفي مرحلة لاحقة يسبب سميّة كلوية.

تم الكشف عن سميتها لدى رش مزارع الحشيش فتسمم الأشخاص الذين قامو برش المبيد و الأشخاص الذين تعاطو الحشيش المرشوش و قد ماتو.

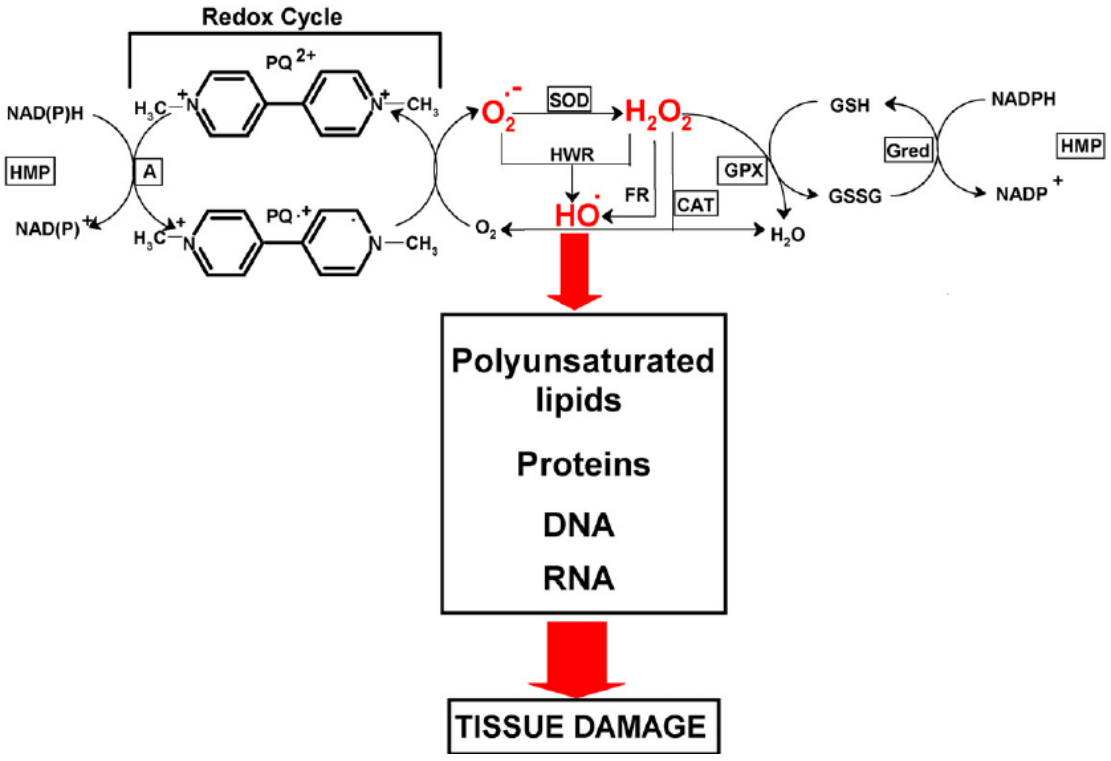
آلية تأثيرها على الإنسان

عندما يدخل الباركوات جسم الإنسان يكون بشكله المؤكسد الفعال Oxidized Form فيحاول الجسم تعطيل عمله وتحويله إلى الشكل المرجع بتواسط مجموعة NADPH /NADP+ و عندما تنفد هذه الوسائط من الجسم يتراكم الشكل المؤكسد, إضافةً لذلك فإن الشكل المرجع غير مستقر و غير فعّال ويسعى للعودة لشكله الفعال حيث يتفاعل مع ذرة أكسجين واحدة في O2

ليحرر ذرة أكسجين واحدة (O) وهذا يعني تفكك جزيئة الأكسجين و تحرر الأكسجين النشط بشكل جذور حرة تهاجم الخلايا وتسبب تنخر وتخرب فيها و ثم تظهر أعراض السمية.



يوجد في جسم الإنسان عوامل داخلية تساهم في نزع سميّة هذه الجذور الحرّة وهي الغلوتاتيون GSH و أنزيم Cu/Zn Superoxide dismutase ولكن في حالات التسمم الشديدة فإنها تستهلك و يصبح الجسم غير قادر على نزع السمية.



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

تفيد مضادات الأكسدة في باستهلاك الجذور الحرة.

مبيدات الفطور Fungicides

هي مركبات تستخدم للقضاء على الفطور المتطفلة تطبق قبل الحصاد أو بعد القطاف. تعتبر هذه المبيدات قليلة السميّة على الإنسان إلّا في حال كان نوع المبيد يؤثر على الإنسان بآلية شاذة مختلفة عن آلية التأثير على الفطور.

تستعمل مبيدات الفطور بشكل خاص للحفاظ على الحبوب.

استخدمت الأملاح المعدنية أملاح النحاس وأملاح الزئبق بدايةً كمبيدات للفطور.

الفرق بين مبيدات الفطور ومضادات الفطور:

مبيدات الفطور هي مركبات معدّة للتطبيق على الفطور الخارجية في الوسط الحيّ, بينما مضادات الفطور هي أدوية يستخدمها الإنسان موضعياً أو داخلياً للقضاء على الأخماج والإصابات الفطرية, فمن حيث المبدأ كلاهما يقضيان على الفطور.

تُقسم هذه المبيدات إلى **مبيدات التماس** التي تؤثر على الطبقة الخارجية للورقة أو الجذوع والجذور فلا تخترقها, و **المبيدات الجهازية** تخترق النبات و تدخل في بنيته سواء الأوراق أو الجذور و تتميز عن مبيدات التماس أنّها لا تتأثر بالعوامل المناخية وتخترق البراعم, وننتبه هنا إلى نصف عمر المبيد.

من أهم المبيدات الفطرية:

مركبات الزئبق العضوي (ميتيل الزئبق و فينيل الزئبق) والسميّة عائدة للزئبق.

الفيثاليميد: سميته المباشرة على الإنسان ضعيف جداً, وتكمن مشاكله بتشابه بنيته الفراغية مع التاليدومايد (المشوه للأجنة) وهذا المبيد قد يؤثر بنفس الآلية.

دي تيو كاربامات:

سميّته المباشرة على الإنسان ضعيف جداً, يمكن أن يتفكك في الجسم أو يبقى على شكله.

يتفكك في الجسم إلى مركب كربون دي سلفيد CS2 و هو السبب الرئيسي للسميّة , فهو سم **عصبي** يُمكن أن يتفكك في العضوية أو يبقى فيعطي السميّة العصبية أعراض تشبه أعراض مرض باركنسون.

وهناك مركبات أخرى تستخدم كمبيدات قوارض: هكساكلورو بنزن و Diphynel

Rudenticides مبيدات القوارض

سميتها كبيرة على الإنسان بسبب التشابه الكبير بين فيزولوجيا القوارض و البشر, ويحصل تسمم كبير لدى الأطفال بهذه المبيدات نظراً للأشكال و الألوان الجميلة والجذابة لمبيدات القوارض.

يجب أن يكون النصف العمري البيئي لمبيد القوارض قصيراً, فالقارض عندما يموت يتحلل في الطبيعة وهذا المبيد ربما يعود مرة أخرى للإنسان عبر النبات و ربما تموت الحيوانات التي تتغذى على هذا النبات ويحدث خلل في التوازن البيئي.

يمكن تقسيم مبيدات القوارض إلى مبيدات قوارض وحيدة الجرعة ومتعددة الجرعة, وفي المزارع يفضل استخدام متعددة الجرعات للقضاء على أكبر عدد من القوارض كون الاستخدام وحيدة الجرعة يُمكن كشفها من قبل القارض.

أنواع مبيدات القوارض

أولاً: مبيدات قوارض غازية أو سائلة أو طيارة

وهي مركبات ذات تأثير آني ننها حمض سيان الماء المعروف أنه مثبط لعملية التنفس الخلوي وبلا ماء حمض الكبريتي المصنف على أنه غاز مخرش و خانق.

ثانياً: مبيدات قوارض صلبة مولدة للغازات كالفوسفور الأبيض و الأحمر

- يختلف الفوسفوررالأبيض و الأحمر عن الفوسفور العضوي.
- غاز الفوسفين H3P الذي يتشكل من تماس أملاح الفوسفور مع الماء بأوساط ملائمة وهو سم عصبي يسبب وذمة رئوية.

ثالثاً: مبيدات قوارض بالطريق الهضمي

تستخدم للقضاء على القوارض بالطريق الهضمي حيث يتم إخفائها ضمن الطعام.

من أهم هذه مركبات هذه المجموعة

- **مركبات ذات مصدر نباتي** كالعنصل الأحمر و الجوز المقيء.
- **مركبات ذات مصدر معدني** كمركبات الزرنيخ أملاح الباريوم و التاليوم.

رابعاً: مبيدات القوارض المضادة للتخثر مركبات الوارفارين

تستخدم للقوارض لإحداث نزوف فيها.

مبيدات القوارض المضادة للتخثر هذه المبيدات الأكثر استخداما و تعمل بنفس آلية تأثير مركبات الوارفارين على الإنسان تمنع التخثر وتزيد من ميوعة الدم و تسبب نزوفات شديدة يموت على أثرها القارض.

مبيدات القوارض المضادة للتخثر

المبيدات مضادة التخثر تعمل بنفس آلية الوارفارين فهي مضادة لتأثير فيتامين k حيث تمنع تشكيل البروترومبين و اصطناعه في الكبد مما يؤدي إلى ارتفاع ما يسمى **بزمن البروترومبين PT.**

يبدأ تأثير الوارفارينات بعد حوالي 72 ساعة ريثما تنتهي كميات فيتامين k في الجسم المتواجدة في الدوران و فيتامين k المخزون.

يثبط الوارفارين تصنيع فيتامين k ولكنّه لا يؤثر على فيتامين k الجاهز والموجود في الدم أو المخزن, يعمل الوارفارين على تثبيط ارجاع الفيتامين K و بالتالي يتثبط عمل الأنزيم مما يحول من اصطناع عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K و هي II, VII, IX, X, و خاصة عامل التخثر prothrombin II الذي يلعب دور في تحويل مولد الفيبرين الى فيبرين (بروتين تخثري .) مما يؤدي الى حدوث نزوف تسبب الموت.

يمتص بسرعة ويصل تركيزه الأعظمي خلال ساعة عمره النصفي 35 ساعة.

يُعطى عند القوارض لمدة عشرين يوم في حال استخدمت الوارفارينات متعددة الجرعة.

أصبح الآن متوفر في الأسواق Super warfarin الذي يكفي أن يتناول منه القارض مرة أو مرتين ليحدث لديه نزوفات شديدة لتودي به ويكون تأثيره خلال 21 إلى 72 ساعة.

أعراض التسمم:

- نزوفات لثوية, رعاف, فرفريات, تعب وارتخاء كامل , آلام في المفاصل و خلل واضح بزمن PT وفي حال كانت الجرعة كبيرة تظهر الأعراض التالية:
- نزوفات واضحة, نزوفات هضمية.
- براز وبول مدمى.
- قد تتطور إلى نزوفات هضمية وبالنهاية صدمة نتيجة النزوفات الشديدة و نقص حجم الدم ووفاة.

المعالجة

نلاحظ أنّ المتسمم لديه خسارة كبيرة في الدم كحجم ومكونات بالإضافة لمشكلة فيتامين K لذا يجب إعطاؤه Fresh Frozen Plasma التي تعوض حجم الدم الناقص و المكونات المفقودة.

نعطيه فيتامين k لمعاكسة آلية التسمم و تسريع إعادة تصنيع عوامل التخثر.

لدينا نوعين من فيتامين k

فعّال لا يحتاج ليتنشط و غير فعّال يحتاج لعملية تنشيط بالاستقلاب و ما يجب إعطاؤه هو فيتامين k1 بما يُسمى **phytonadine** و هو الشكل الفعّال, يُعطى بالحقن الوريدي أولاً ويجب أن تعود قيمة PT خلال 24 ساعة لقيمتها الطبيعية ثمّ نتابع بجرعات فموية مع مراقبة PT بشكل مستمر و **لمدة** محددة تختلف من شخص لآخر.

من فيتامينات K غير الفعالة Amenadione, Amenadiol k3,k4 وهي لا تفيد في هذه الحالة.

مبيدات القوارض الفوسفورية

- **الفوسفور الأبيض مبيد فعال وخطر** جداً على الإنسان, شره جداً للماء يشتعل بشكل تلقائي مع الرطوبة, ويصل لأعماق الجلد مشكلاً آفات على شكل ثقوب سوداء.
- **الفوسفور الأحمر**: يعمل بنفس الآلية السابقة فهو شره جداً للماء ولكنّه أقل سميّة من الأبيض. **يستخدم**
  - مخصب زراعي.
  - الألعاب النارية.
  - مبيد قوارض (يخلط مع الجبنة).

يُستخدم الفوسفور الأبيض و الأحمر كمبيد قوارض ويخلط مع الجبنة واللبنة.

التسمم الحاد بالفوسفور الأبيض:

- تآكل الجلد وتنخره.
- **فموي:** حروق على طول الأنبوب الهضمي, رائحة **ثومية** للزفير مميزة للتسمم بالمركبات الفوسفورية, مغص و آلام بطنية **براز و إقياء مضيء** لدى التسمم بالفوسفور الأبيض.
- رجفان واختلاجات عصبية.
- يرقان كبدي, فشل قلبي, غياب وعي, وفاة.

يحدث الوفاة من 25% - 75% من المتعرضين.

غاز الفوسفين (هيدروجين فوسفوري):

غاز الفوسفين أو غاز الهيدروجين الفوسفوري H3P يتحرر من أملاح الفوسفور (فوسفور التوتياء) بتماسها مع مع الماء بوسط حمضي.

غاز الفوسفين (هيدروجين فوسفوري): حب الغاز هو سم عصبي

مبيد قوارض خطير قابل للاشتعال, تحرر أملاح الفوسفور لدى تماسها مع الماء غاز الفوسفين H3P

- يستخدم في صوامع الحبوب يوضع فوسفور التوتياء ضمن الصومعة فمع الوقت وفي جو رطب يتفاعل مع H2O يحرر غاز الفوسفين ويبقى ضمن الصومعة ولا يؤثر على الإنسان لكونه لن يدخل الصومعة.
- الحقول يباع غاز الفوسفين على شكل حبوب سوداء تسمى بحب الغاز يتحرر الفوسفين منها ليقضي على القوارض.
- يكشف عنه بهواء الزفير يشبه رائحة السمك.

يُمكن التعرض له عن طريق التنفس و جهاز الهضم و الجلد.

الأعراض على مرحلتين:

الأولى: تخريش للعينين والتهاب ملتحمة و مخاطيات الأنف والتهاب جيوب.

الثانية: غثيان و تعب, تظهر الأعراض العصبية فهو سم عصبي , وذمة رئوية ويتأثر القلب.

المعالجة:

- ✓ معالجة الأعرض + معالجة داعمة.
- ✓ إبعاد المصاب عن المكان الموبوء.
- ✓ في حال التعرض للفوسفور الأبيض لا نقوم بغسله بالماء كي لايشتعل.
- ✓ لا يوجد Antidote
- ✓ بما أنّها مركبات فوسفور فمن الممكن أن تتحول في الجسم إلى حمض الفوسفور وبالتالي زيادة الحموضة, لذلك نعطي مركبات قوية (بيكربونات) للتخفيف من Acidosis.

ثالثاً

مركبات من مصدر نباتي

العنصل الأحمر المادة الفعالة (السيلارين A والسيلارين B). وهي من الغليكوزيدات القلبية تشبه مركبات الديجتال (نفس الآلية). لم يتم اصطناع أشكال صيدلانية لأمور تتعلق بالتوافر الحيوي و تحرير المادة.... بقي استخدامها كمبيد قوارض.

الأعراض:

- اضطراب نظم قلب.

- اضطرابات هضمية وأعراض عصبية تنتهي بوقف القلب والتنفس.

تتشابه الأعراض مع القوارض إلا عرض واحد هو الإقياء فالقوارض ليس لديها منعكس إقياء.

رابعاً

مركبات من مصدر معدني

آملاح التاليوم TI

استخدمت سابقاً في علاج داء السفلس و السل و الديديان الحلقية

آملاح التاليوم تُثبّط الفسفرة التأكسدية بارتباطه مع مجموعات SH وبالتالي يثبط الحصول على الطاقة و يعطل عمل أي مجموعة أنزيمية أو بروتين يحوي SH

تظهر أعراض هضمية و عصبية (تهيج و ارتخاء و ضعف كامل الجسم) أعراض تشبه مرض غيلان باريه Guillan-Barre

المعالجة :

- ✓ لا يوجد مركبا ت ممخلبة ترتبط مع التاليوم بالرغم من الفته لزمر SH.
- ✓ قد يفيد أزرق بروسيا لمنع امتصاص التاليوم في الأمعاء فيشكل معقد غير ممتص ويطرح خارج الجسم.
- ✓ في حال امتصاص التاليوم يُعطى كلور البوتاسيوم لمنع عودة الامتصاص على مستوى النبيبات.

أملاح الباريوم

آلية عمله كمبيد قوارض : تسبب هذه المركبات خللاً بحركة البوتاسيوم من و إلى الخلية, مما يسبب انخفاض بوتاسيوم الدم Hypokalemia والذي يؤثر على وظائف الأعضاء و أهمها القلب.

أهم الأعراض : اضطراب نظم قلبي (بطيني).

المعالجة: إعطاء بوتاسيوم بحذر.

انتهت المحاضرة 11