

سم شناسی حشره کش ها

دکتر عباس جعفریان دهکردی، دکتر بیژن نقیبه

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

خلاصه

پایر ترویدها دسته جدید و مهمی از حشره کش های نسبتاً بی خطر می باشند که کاربردهای فراوانی در مصارف خانگی، کشاورزی، دامپروری و حتی پزشکی پیدا کرده اند. کیتیک آن ها را عمدتاً لیپوفیلیسیته زیاد و نیز متابولیسم بدنی سریع و کارآمد آن ها تعیین می کند. شایع ترین علایم مسمومیت در تماس شغلی، پارستزی پوستی و در مصرف خوراکی علایم گوارشی می باشد. مهم ترین عارضه آن ها بروز تشنجات مکرر و ادم ریوی می باشد که می تواند منجر به مرگ گردد. مهم ترین مکانیسم های مسمومیت در انسان، افزایش فعالیت کانال های سدیمی وابسته به ولتاژ و مهار فعالیت کانال های کلر وابسته به ولتاژ می باشد که هر دو منجر به افزایش تحرک پذیری عصبی می گردند. درمان موضعی شامل شستشوی پوست با آب به همراه پاک کننده ها و نیز کرم های روغنی از جمله کرم ویتامین E بر روی پوست مالیده می شوند. برای درمان تشنجات و نیز لرزش عمومی بدن ایورمکتین و پنتوباریتال بیش از همه توصیه شده است.

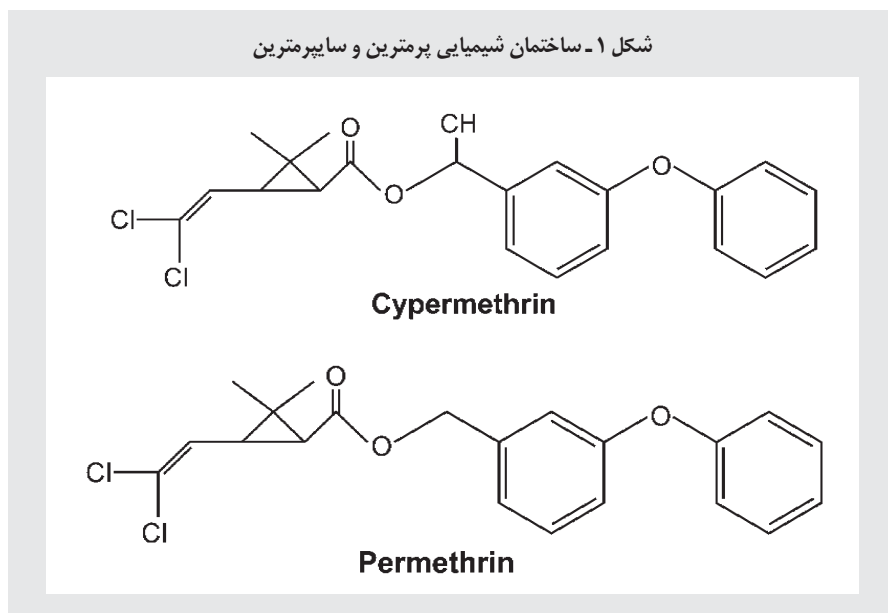
■ مقدمه:

رو به افزایش)، پایداری بهتر در برابر نور و هوا (۴ تا ۱۰ روز)، انتخابی بودن بیشتر برای گونه‌های هدف و سمیت کمتر برای پستانداران (۱). امروزه بیش از ۱۰۰۰ ترکیب پایرتروبییدی وجود دارد که ۶ تا ۱۰ عدد از آن‌ها به طور گسترده مصرف می‌شوند (۲).

پایرتروبیدها عموماً سموم تماسی هستند و یک اثر سریع فلج‌کنندگی (knock down) بر حشرات دارند (۲). در ساختمان مولکولی پایرتروبیدها هیچ مولکول خاص یا گروه فعالی وجود ندارد که بتوان از آن به عنوان toxophore نام برد و باعث خصوصیات حشره‌کشی پایرتروبیدها بشود بلکه فعالیت حشره‌کشی ناشی از قرار گرفتن کل مولکول در محل اثر می‌باشد (۳).

پایرتروبیدها (Pyrethroids) گروه مهمی از حشره‌کش‌ها هستند که در دهه ۷۰ وارد بازار شدند و تا سال ۱۹۸۲ توانستند ۳۰ درصد مصرف جهانی را به خود اختصاص دهند. پایرتروبیدها ترکیبات صنعتی هستند که از یک گروه حشره‌کش گیاهی بسیار قدیمی به نام پایرتترین‌ها (pyrethrins) به دست آمده‌اند. پایرتترین‌ها از گل‌های گیاه pyrethrum یا *chrysanthemum cinerariaefolium* از خانواده داوودی به دست می‌آیند و نخستین بار توسط چینی‌ها در قرن یکم میلادی کشف شدند (۱). مزایای پایرتروبیدهای صنعتی بر پایرتترین‌های طبیعی عبارتند از: امکان تولید به میزان بسیار بیشتر (با توجه به تقاضای جهانی

شکل ۱- ساختمان شیمیایی پرمترین و سایپرمترین



جدول ۱

نام ترکیب	گروه
Resmethrin, Bioallethrin, Allethrin, Tetrametrin, Permethrin	I یا T
Fenvalerate, Tralomethrin, Deltamethrin, Cyhalothrin, Cypermethrin	II یا CS

■ تقسیم بندی

پایرتروئیدها بر اساس ساختمان شیمیایی و نیز سمیتی که در پستانداران ایجاد می کنند به دو دسته تقسیم می شوند: گروه I یا گروه T که اکثر آن ها در ساختمانشان گروه $C\equiv N$ ندارند و سمیت عمده شان بر پستانداران به صورت لرزش (Tremor) در کل بدن می باشد (مانند permethrin). گروه II یا CS که همگی در ساختمانشان $C\equiv N$ دارند و سندروم مسمومیت آن ها در پستانداران به صورت حرکات کره ای - آنتوزی شکل (Choreoathetosis) و ترشح بزاق می باشد (مانند cypermethrin) (۷).

ساختمان شیمیایی پرمترین و سایپرترین در شکل ۱ آورده شده است: در جدول ۱ تعدادی از مهم ترین اعضای هر گروه ذکر شده اند (۱):

■ کاربرد

پایرتروئیدها در همه زمینه هایی که حشرات عاملی مضر محسوب می شوند، به کار می روند.

مصارف خانگی به منظور از بین بردن حشرات موزی و مزاحم نظیر مگس، پشه و سوسک دارند. هم اینک تقریباً همگی حشره کش های خانگی موجود در بازار ایران

دارای ترکیبات پایرتروئیدی هستند.

مصارف پزشکی آن برای درمان بیماری گال (scabies) و نیز استفاده بر روی پشه بندها و لباس ها به منظور محافظت بیشتر در مقابل پشه مالاریا و نیز پشه خاکی عامل انتقال لیشمانیوز می باشند.

در کشاورزی به عنوان سموم دفع آفات نباتی و در دامپروری جهت از بین بردن انواع انگل های خارجی در حیوانات و زنبور عسل استفاده می شود.

■ توکسیکینتیک

□ جذب

پایرتروئیدها لیپوفیلیسیته بالایی دارند. در نتیجه به سرعت و میزان زیادی پس از مصرف خوراکی از دستگاه گوارش جذب می شوند. همچنین به آسانی از دستگاه تنفسی جذب می گردند. در مقابل، جذب پوستی پایرتروئیدها اندک است (۳)، زیرا غشای پایه در اپیدرم، مانع از نفوذ مواد بسیار لیپوفیل به قسمت های عمقی تر پوست می گردد (۴). در مقابل، جذب پوستی پایرتروئیدها از کیتین حشرات بسیار زیاد می باشد (۳). حامل موجود در ترکیب پایرتروئیدی به میزان زیادی جذب گوارشی و پوستی را افزایش می دهد (۳).

که به دلیل تجمع در بافت‌های غنی از چربی، به مدت طولانی در بدن باقی مانده منجر به عوارض تاخیری می‌شوند). در مطالعه‌ای که در آلمان بر روی ۶۷۳ نفر انجام شده، نشان داده‌اند که در جمعیت عمومی، میزان پایرتروید موجود در بدن افراد کمتر از حداکثر مجاز می‌باشد، در حالی که مقدار ارگانوفسفات‌ها در بعضی موارد بیش از حد مجاز بوده است.

□ دفع

به دنبال یک دوز خوراکی منفرد، اغلب پایرترویدها به سرعت در ادرار و مدفوع دفع می‌شوند. معمولاً بیش از ۹۰ درصد دوز تجویز شده طی یک هفته دفع می‌گردد در حالی که دفع ارگانوفسفات‌ها ماه‌ها به طول می‌انجامد (۳).

■ علایم بالینی

اگر چه حشره‌کش‌ها را نمی‌توان برای پستانداران بسیار سمی در نظر گرفت، استفاده از آن‌ها در محیط‌های در بسته یا با تهویه کم و یا به قصد خودکشی، منجر به بروز علایم و نشانه‌های مسمومیت در انسان شده است (۱).

۱- CNS

فرد عمدتاً دچار سردرد، سرگیجه، خستگی، تاری دید، اختلال هوشیاری و لرزش در اندام‌ها می‌شود.

در مسمومیت‌های شدید، حملات تشنجی که به مدت ۳۰ تا ۱۲۰ ثانیه طول می‌کشند و به صورت حرکات کره‌ای - آتوتوزی شامل opisthotonos، خم شدن اندام فوقانی، باز شدن اندام تحتانی و از دست رفتن هوشیاری بروز

□ توزیع

به دنبال یک دوز خوراکی منفرد، پایرترویدها به سرعت داخل خون رفته و در کل بدن توزیع می‌گردند اما از آن جا که لیپوفیلیسیتی بالایی دارند، ترجیحاً در بافت‌های حاوی چربی از جمله بافت چربی و سیستم عصبی تجمع می‌یابند (۳).

□ متابولیسم

ترکیب اولیه توسط استرازاها و یا منواکسیژنازهای وابسته به CYP450 مورد حمله قرار می‌گیرد. سپس همان طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، بخشی از محصول حاصل از استرازاها، اکسید و بخشی از متابولیت هیدروکسیله نیز هیدرولیز می‌شود. نهایتاً هر سه متابولیت عمده فوق با اسیدهای آمینه، قندها، اسیدهای قندی یا سولفات کونژوگه شده دفع می‌گردند.

متابولیسم پایرترویدها در سم زدایی آن‌ها بسیار مهم است، زیرا شواهد مختلف نشان داده‌اند که حمله متابولیک اولیه به یک پایرتروید، چه به صورت هیدرولیز و چه به اکسیداسیون، اغلب منجر به پدیدایش متابولیت‌هایی می‌گردد که کمتر از ترکیبات اصلی سمی می‌باشند و در نتیجه، به طور موثری از پیشرفت سمیت حاد پایرترویدها در حیوانات جلوگیری می‌شود. همچنین متابولیسم سریع و گسترده، از تجمع بیش از حد آن‌ها در بافت‌های غنی از چربی جلوگیری کرده، در نتیجه طی چند روز تا چند هفته از بدن دفع می‌گردند (بر خلاف ارگانوفسفات‌ها

خود پایرتروید به کار رفته نباشد بلکه در اثر حلال‌های همراه (یا سورفکتانت‌ها) ایجاد شده باشد (۶).

۵- عضلانی

پریش‌های عضلانی و دسته دسته شدن عضلات (فاسیکولاسیون) در عضلات بزرگ بروز می‌کند (۱).

مدرکی دال بر مسمومیت با سیانید (ناشی از گروه $C\equiv N$ موجود در ترکیبات نوع II) و یا مسمومیت طولانی مدت ناشی از پایرتروئیدها وجود ندارد (۶).

■ مکانیسم مسمومیت

اصولاً دو محل هدف را می‌توان به عنوان محل‌های اصلی اثر توکسیک پایرتروئیدها نام برد:

می‌کند. تعداد حمله‌ها در هفته اول می‌تواند بین ۱۰ تا ۳۰ بار در روز باشد (۱).

۲- گوارشی

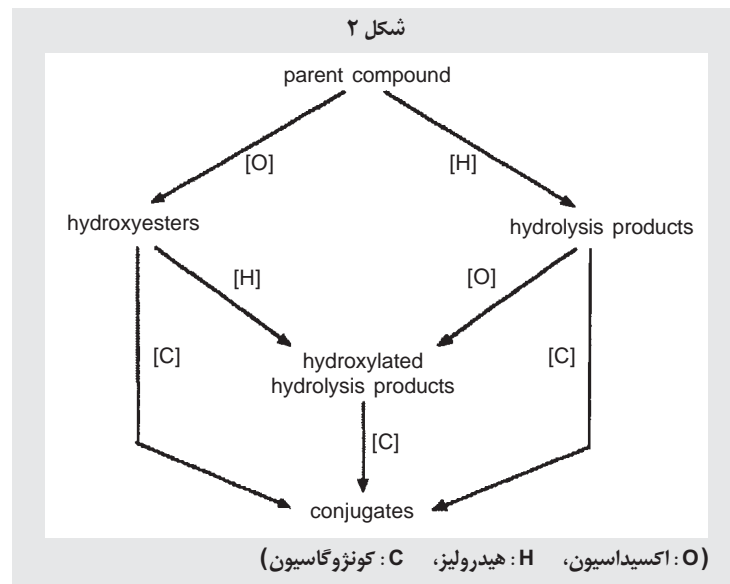
به صورت درد اپی‌گاستر، تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی بروز می‌کند. پایرتروئیدهای نوع II مشخصاً باعث افزایش بزاق می‌شوند (۱).

۳- پوستی

پارستزی شایع‌ترین علامت در تماس شغلی است و در اثر تماس پوستی اتفاق می‌افتد. شایع‌ترین محل‌های درگیر به ترتیب صورت، گردن، سینه، بازو و دست‌ها می‌باشند. پس از قطع تماس، حداکثر طی ۲۴ ساعت، پارستزی به طور خود به خود بهبود می‌یابد (۵، ۱).

۴- ریوی

در مسمومیت‌های شدید، ادم ریوی مشاهده شده است هر چند که ممکن است این امر به دلیل



بنابراین با اثر پایرتروئیدها بر کانال‌های سدیمی به طور سینرژیسم عمل می‌کند (۷). بلوک کانال‌های محیطی کلر منجر به ریزش بزاق و بلوک کانال‌های مرکزی باعث بروز علائم حرکتی می‌گردند (۳).

■ درمان

از آن‌جا که مسمومیت با پایرتروئیدها به ندرت اتفاق می‌افتد، پیدایش طرح‌های قابل قبول برای درمان با محدودیت مواجه شده است (۱).

□ درمان موضعی

ابتدا فرد را از در معرض تماس بیشتر بودن دور کرده (۳)، سپس به پاک نمودن پوست پرداخته می‌شود زیرا بیشتر مسمومیت‌ها در اثر تماس پوستی اتفاق می‌افتد (۲). شستن پوست با آب موثر نیست و حتی ممکن است علائم را موقتاً بدتر کند (۵)، در حالی که شستن با آب و صابون (۷) یا یک پاک‌کننده (۶) سطح پوست را از آلودگی پاک می‌گرداند. پس از این کار ویتامین E جلدی و دیگر روغن‌ها و کرم‌های لیپوفیل بر روی پوست مالیده می‌شود که این عمل در رفع علائم پارستزی پوستی موثر است (۱، ۲، ۵، ۶، ۷).

علائم موضعی به دنبال تماس چشمی معمولاً شدید هستند. درمان شامل شستشوی موضعی چشم می‌باشد و در صورت وجود آسیب قرنیه به درمان‌های تکمیلی نیاز است (۵). سایر درمان‌ها عبارتند از: استروئید موضعی برای درماتیت تماسی، استروئیدهای استنشاقی برای آسم و آنتی‌هیستامین‌ها، ضد احتقان‌ها

۱- کانال‌های سدیمی حساس به ولتاژ

این کانال‌ها که محل اثر پایرتروئیدها در حشرات می‌باشند و در پستانداران نیز محل هدف مهمی هستند (۳). هر چند که کانال‌های سدیمی حشرات، ۱۰۰ برابر حساس‌تر می‌باشند (۱). شکل ۳، حالات متفاوت کانال سدیم را در شرایط مختلف فیزیولوژیک نشان می‌دهد:

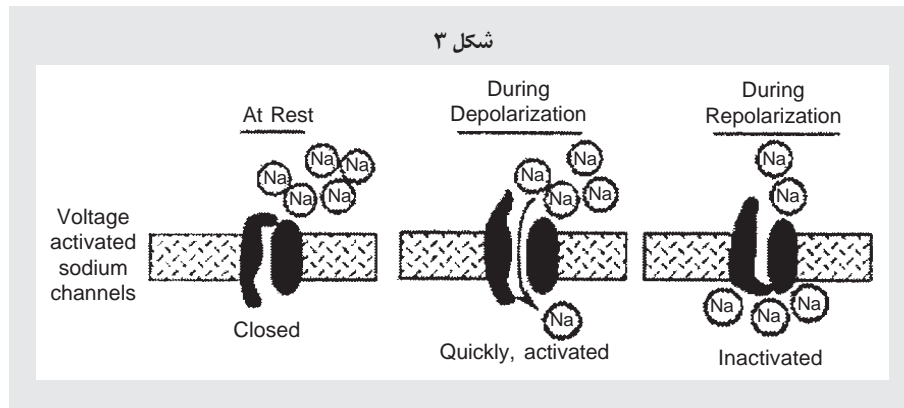
اثر پایرتروئیدها بر این کانال‌ها به صورت افزایش تحریک عصبی بروز می‌کند (۱). در حقیقت، پایرتروئیدها زمان فعال بودن این کانال‌ها را از طریق اتصال به حالت باز کانال طولانی می‌کنند که در نتیجه باعث یک دیپلاریزاسیون طولانی می‌شوند. نوع I پایرتروئیدها نسبت به نوع II باعث دشوارهای مکرر بیشتری می‌شوند (کانال‌های سدیمی را برای چند هزارم ثانیه باز نگه می‌دارند) اما عوامل نوع II باعث می‌شوند که کانال‌های سدیم به مدت طولانی‌تری (تا چند ثانیه) باز بمانند (۱، ۲).

تعامل پایرتروئیدها به کانال‌های سدیمی سبب می‌شود که غیر فعال شدن این کانال‌ها آهسته‌تر گردد و در نتیجه یک حالت hyperexcitable پایدار ایجاد شود (۳، ۷).

۲- کانال‌های کلر حساس به ولتاژ

بلوک این کانال‌ها توسط پایرتروئیدهای نوع II انجام می‌گیرد (۳). کانال‌های کلر حساس به ولتاژ در عصب، عضله و غدد بزاقی یافت می‌شوند و عملکردشان کنترل تحریک‌پذیری سلول است. کاسته شدن از حالت باز کانال، تحریک‌پذیری سلول را افزایش می‌دهد و

شکل ۳



ریزش بزاق و دیس شارژهای تکرار شونده در عضلات ناشی از دلتامترین را کنترل می‌کند و همچنین هدایت غشایی عصب واگ را به حالت عادی بر می‌گرداند. پنتوباریتال در برابر همه علائم حرکتی ناشی از پایرترویدهای نوع II موثر بوده است. هر دو داروی اخیر منجر به کاهش میزان مرگ و میر می‌گردند (۷). فنوباریتال یک فعال کننده ضعیف کانال کلر است اما باعث کاهش میزان مرگ و میر می‌شود. این اثر فنوباریتال احتمالاً به دلیل تضعیف CNS از طریق اثر بر دیگر محل‌های هدف می‌باشد (۳). بنزودیازپین‌ها نیز می‌توانند برای درمان لرزش و تشنج به کار روند (۳). Urethane هم در *in-vivo* بسیار موثر بوده اما این اثر فقط در دوزهای نزدیک به دوز بیهوشی به دست می‌آید (۷).

متوکاربامول، علائم حرکتی ناشی از هر دو نوع پایرتروید را بلوک می‌کند (۷). از آنجا که مسمومیت با پایرترویدهای نوع II بر سیستم عصبی مرکزی، سیستم اتونوم و

و اسپری استرویدی بینی برای رینیت (۱).

□ درمان سمیت سیستمیک

درمان سمیت سیستمیک مشکل‌تر است (۱) و درمان کاملاً حمایتی و علامتی می‌باشد، زیرا آنتی‌دوت اختصاصی برای پایرترویدها وجود ندارد (۲).

از آنجا که بیشتر پایرترویدها در حلال‌های آلی تهیه شده‌اند، به نظر نمی‌رسد که زغال فعال شده فایده‌ای داشته باشد. همچنین مدرکی دال بر مفید بودن شستشوی معده نیز وجود ندارد (۶). با توجه به مکانیسم ایجاد مسمومیت، به نظر می‌رسد ترکیبی از بلوک کننده‌های کانال سدیم (بی حس کننده‌های موضعی) و آگونیست‌های کانال کلر (Ivermectin و Pentobarbital) یک درمان موثر ضد مسمومیت با پایرترویدها را فراهم آورد. در عمل، استفاده از بلوک کننده‌های کانال سدیم مانند تتراکاین و لیدوکائین، به دلیل سمیت قلبی نامناسب می‌باشد (۲)، بنابراین، به نظر می‌رسد که فقط آگونیست‌های کانال کلر مفید باشند (۱). ایورمکتین در موش صحرایی

کلومتیزول (یک تثبیت کننده غشا دارای خواص آرامبخشی - خواب‌آوری، شل‌کنندگی عضلانی و ضد تشنجی)، دیازپام (ضد تشنج) و آتروپین (جهت کنترل ریزش بزاق) (۷).

عضلات اثر می‌گذارد ممکن است که به درمان چند دارویی نیاز باشد به گونه‌ای که ارگان‌های هدف متعددی متاثر شوند (multitarget therapy)، همانند ترکیبی از داروهای

منابع

1. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen C (Ed). Casarett and Doull's toxicology the basic science of poisons. 6th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001: 784-787.
2. Holland M. Insecticides: Organochlorines, pyrethrins and DEET. In: Goldfrank LR (Ed). Goldfrank's toxicologic emergencies. 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2002: 1372-1374.
3. Soderlund DM. Clark JM. Sheets LP. Mullin LS. Mechanisms of pyrethroid neurotoxicity: implications for cumulative risk assessment. Toxicol. 2002; 171(1): 3-59.
4. Washington N. Washington C. Wilson C. Transdermal drug delivery. In: Taylor (Ed). Physiological Pharmaceutics. 2nd Ed. London; 2001: 181-198.
5. Wilks MF. Pyrethroid-induced paresthesia-a central or local toxic effect? J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38(2): 103-105.
6. Bateman DN. Management of pyrethroid exposure. J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38(2): 107-109.
7. Ray DE. Forshaw PJ. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy. J Toxicol Clin Toxicol. 2000; 38(2): 95-101.

