

MIRACLE Academy

سموم
زميلتكم حلا عبد الجابر



لجان الدفوعات

قال تعالى (يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

اللهم وجّهنّا لما خلقتنا له، واصرفنا عمّا نهيتنا
عنه، اللهم اجعلنا من جند الخير، دُلّنا عليك أرشدنا
إليك فهِمّنا عنك علّمنا منك، وأعِدنا من مضلات
الفتن ما أحييتنا.



Insecticides: organophosphate

- Phosphorylated AChE is hydrolyzed slowly, and the rate of "spontaneous reactivation" depends on the chemical nature of the R substituents
- When there is a loss of one of the two alkyl (R) groups, the enzyme-inhibitor complex has "aged" and reactivation of phosphorylated AChE does not occur
- The enzyme is considered to be irreversibly inhibited, and synthesis of the new enzyme is required to restore activity, a process that may take days

Table 22–4 Signs and symptoms of acute poisoning with anticholinesterase compounds.

Site and Receptor Affected	Manifestations
Exocrine glands (M)	Increased salivation, lacrimation, perspiration
Eyes (M)	Miosis
Gastrointestinal tract (M)	Abdominal cramps, vomiting, diarrhea
Respiratory tract (M)	Increased bronchial secretion, bronchoconstriction
Bladder (M)	Urinary frequency, incontinence
Cardiovascular system (M)	Bradycardia, hypotension
Skeletal muscles (N)	Muscle fasciculations, twitching, cramps, generalized weakness, flaccid paralysis
Central nervous system (M, N) M: muscarinic receptor N: nicotinic receptor	Dizziness, lethargy, fatigue, headache, mental confusion, depression of respiratory centers, convulsions, coma

Commonly-used Acronyms for Cholinesterase Inhibition Syndromes

- **S**alivation
- **L**acrimation
- **U**rination
- **D**iarrhea
- **D**efecation
- **U**rination
- **M**iosis
- **B**ronchospasm
- **E**xcessive salivation
- **L**acrimation
- **S**alivation sweating

هنا المرة الماضية حكينا عن مشكلة هدول الـ Organophosphate

انهم بس يتفاعلوا مع الـ Receptor بمجرد خروج الـ R Group رح يصير التفاعل Irreversible فهاشي رح يعملنا مشكلة لما نيجي نعطي

الـ Antidote فبالتالي بصير عنا شي اسمه Aging of the

receptor يعني خلص هاد الـ Receptor راح و احنا صرنا بحاجة

نستني تصنيع Receptor ثاني عشان يشتغل عليه الـ Antidote بدل

الـ Receptors اللي صرلهم Aging و خسرناهم .

هسا بدنا نتذكر لما كان يجينا مريض متسمم بـ **Organophosphate** أو **Carbamate** بس بدنا نتأكد
انهم متسممين فيهم متذكرين **DUMBLES**

DUMBELS

D: Defecation
U: Urination
M: Miosis
B: Bronchospasm
E: Excessive salivation
L: Lacrimation
S: Salivation sweating

لكن الجديد هسا انه كمان لاحظوا بصير عند المريض
twitching& Muscle fasciculations
و كمان بصير عنده **flaccid paralysis** يعني
بصير المريض رخو و طبعا عنا خطورة من الـ
Convulsions لقدام رح نحكي ليه

Treatment of Pesticide

Intoxication

Decontamination

- Procedures aimed at decontamination and/or at minimizing absorption depend on the route of exposure.
 - **Dermal exposure:** contaminated clothing should be removed, and the skin washed with soap. Scrub under fingernails
 - **Ingestion:** administer activated charcoal or gastric lavage in case of large ingestions, caution: possibility of seizures or rapidly changing mental status

أول ما تيجي حالة تسمم بدنا نحسب حساب الـ **ABCD** ففرضا جينا على مريض متسمم بـ **Organophosphate** لازم اذا جاي ع اواعيه نشيلهم و ثاني خطوة و هي الأهم انه نعرف انهم بذوبوا بالجلد منيح لذلك لازم نغسل الجسم بمي و صابون مش بس مي لحال ، لكن لو بلعها متذكرين قبل شوي حكيينا بنخاف على المريض من الـ **convulsions** لأنه هون بنخاف على المريض انه يستفرغ فأحسن خيار انه نعطي **Charcoal** ، لكن لو كان بالغ كمية كبيرة هون بنعمل **Gastric lavage** لأن الـ **Charcoal** لن يكفي ، و طبعا المهم نعمل حساب انه الـ **Toxicity** ما وصلت لـ **Convulsions** أو انه نتأكد انه هسا أو ما اله كثير بالعهم فنحاول مباشرة نسحبهم قبل ليصيرلهم امتصاص و توصل الـ **Toxicity** لـ **Convulsion**

Specific Management for AChI Poisoning

- **Respiratory distress:** maintain **ABC**; Oxygen, bronchodilators if indicated
- **Atropine** (i.v), (muscarinic receptor antagonist), prevents the action of accumulating acetylcholine on these receptors
- Administration of **pralidoxime** (2-PAM) early after exposure can help prevent AChE aging
- **Diazepam** may be used to relieve anxiety in mild cases, and control convulsions in the more severe cases

هسا بعد الـ Decontamination بدنا نفكر في ABC ، فشو رح يصير بالـ Secretions of bronchi عند هالمريض؟؟

طبعا رح تزيد فبصير عند المريض Bronchospasm فهون لازم ننظفها عن طريق ايقاف الـ Secretion و كمان لازم نعطي Bronchodilator ، و طبعا نتأكد من الـ Circulation بس طبعا هاد مش الهدف الأهم لأنه الأهم هو أخليه يتنفس

لكن بدنا ننتبه انه هون الـ Utilizing of oxygen to cell ما رح يتأثر لأنه سبب منع استخدام الاكسجين بواسطة الخلية هو انه بمنع نزول الأكسجين بالدم و الـ Organophosphate ما بتعمل هيك فبالتالي الـ Breathing ما رح يتأثر

2-PAM Treatment Regimen

- Loading dose (30–50 mg/kg, total of 1–2 g in adults) over 30 minutes
- followed by a continuous infusion of 8–20 mg/kg/h
- Most effective if started early, before aging
- but may still be effective if given later, particularly after exposure to highly lipid-soluble compounds released into the blood from fat stores over days to weeks
- Continue pralidoxime for 24 hours after the patient becomes asymptomatic, or at least as long as atropine infusion is required

تمام الى الآن متفقين بنعطيهِ Bronchodilator و O2 و بعدين بنعطي الـ Antidote فهون خيارنا رح يكون هو الـ **Atropine IV** لأنه يشتغل على الـ **muscarionic receptor** و بقلل الـ **Acetylcholine** بالـ **Synapsis** لأنه هو **Muscarinic antagonist** ، لكن هون اجت مشكلة الـ **Aging receptor** فلازم بهالحالة مباشرة بس نعرف انه متسمم بـ **Organophosphate** نعطي مع الـ **Atropine** كمان نعطي **Pralidoxime** بأسرع وقت لأنه **يمنع الـ Aging** اللي تسبب بمصايب عديدة للمريض !
فهيك بس يجي الـ **Atropine** يشتغل بلاقي **Receptor** يشتغل عليها بدل ما يضل يستنى بتصنيع **Receptor** جديد عشان يقدر يربط عليه و يمنع ارتباط المزيد من الـ **Organophosphate** و كمان بنعطي **Diazepam** لأنه الـ **2 way** بالعلاج اول شي بقلل من الـ **Anxiety** اللي بسببها الـ **organophosphate** كعرض جانبي و شي ثاني انه بقلل من احتمال الـ **Convulsions**

بنعطي الـ **Pralidoxime** لمدة 24 ساعة أو عالأقل بضل أعطيه طول ما عم بعطي **Atropine**

حتى لو تأخرنا في إعطاء الـ **pralidoxime** بنعطيهِ لأنه الـ **organophosphate** بكونوا ذائبين بالـ **fats** فكل شوي رح يطلع بالدم منهم

Treatment: Atropine

- **Reverses DUMBELS syndrome**
- **Give atropine in escalating doses until clinical improvement is evident.**
Begin with 2–5 mg IV initially
- **Double the dose administered every 5 minutes until respiratory secretions have cleared.**
- ***Note:* Atropine will reverse muscarinic but not nicotinic effects**

Insecticides

- All of the chemical insecticides in use today are neurotoxics, and act by poisoning the nervous systems of the target organisms
- **Cholinesterase Inhibitors**
 - Carbamates
 - Organophosphates
- **Pyrethrins & Pyrethroids**
- **Organochlorines**

□ هسا كل اللي بنرشوا بالبيوت ليقضوا عالحشرات و أدوية القمل
و الجرب بصيروا Toxic بعد حد او جرعة معينة يعني إذا
تعرض الجسم الهم بنسبة كبيرة

□ كل ال Insecticide بشتغلوا على ال neurons
فبالتالي من هسا حيلش حكيئا عن الآثار الجانبية إنها بتصير
على ال CNS لأنه هذول بأثروا على ال axone اللي تحت
الجلد و لما يتاخدوا orally مباشرة بوصل التأثير للـ CNS

□ ما عنا كثير دراسات عنهم لكن بحكوا انه ممكن يأثروا على
ال Liver ، و ما اله أثر كثير كبير على المرأة الحامل و
احتمالية التشوهات للجنين قليلة

□ ما بحتاجوا Enhance elimination اللي حكيئا عنه قبل
لأنه بصيرلهم Metabolism بسرعة

Insecticides

Pyrethrins & Pyrethroids

■ Pyrethrins

- Natural insecticides developed from extracts of the flower head of *Chrysanthemum cinerariaefolium*

■ Pyrethroids

- Synthetic derivatives
- Used with piperonyl butoxide to Prolong their activity



Pyrethroid Insecticides

- Pyrethroids now account for >25% of the global insecticide market.
 - ✓ High insecticidal potency
 - ✓ Relatively low mammalian toxicity (not well absorbed from skin and GIT),
 - ✓ low tendency to induce insect resistance.
- used widely as insecticides in :
 - ✓ in the house and in agriculture,
 - ✓ in medicine topically for Tx of scabies and head lice
 - ✓ in tropical countries as soaks to prevent mosquito bites

Agriculture: الزراعة

Pyrethrins & Pyrethroids

Mechanism of Toxicity

- They are axonic poisons and cause paralysis of an organism
- The chemical causes paralysis by keeping the sodium channels open in the neuronal membranes of an organism
- Pyrethroids are rapidly metabolized through both phase I and phase II reactions (**hydrolysis and oxidation as well as conjugation**)

Pyrethroids Toxicity

- **Dermal contact** with pyrethroids is **paresthesia** (from a direct effect on cutaneous nerve endings)
- Symptoms include **continuous tingling & tickling** or, when more severe, **burning**
- Ingestion of large doses resulting in seizures, coma, or respiratory arrest.
- Chronic studies indicate that at high dose levels, they cause **slight liver enlargement** accompanied by some histopathologic changes
- **Little evidence of teratogenicity and mutagenicity**

هسا الأعراض الجانبية بتبلش بخدران و وخز و ممكن بالآخر يتحول لحرقة هاد اذا كان موضعي عالجلد و بهالحالة نظرا لأنه بذوب بالجلد منيح بنقدر نحط Vitamin E اللي بمتص أي شي بذوب بالدهن بسرعة

لو تم تناوله عن طريق الفم فبهي الحالة ممكن يصير عند المريض Seziure or coma or respiratory arrest و هون بكون الحل انه نعطيه Charcoal

Pyrethroid Toxicity Treatment

تم شرحهم



- Symptomatic relief
- Decontamination
- Topical application of vitamin E?? (in part due to sequestration of lipophilic pyrethroid into the vitamin E)
- administer activated charcoal orally
- Enhanced elimination. ...no role...rapidly metabolized

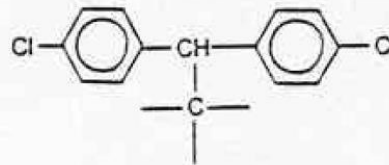
Insecticides: Organochlorines

- Chlorinated ethane derivatives
(DDT) (prototype)
- Cyclodienes (Chlordane, aldrin, dieldrin, heptachlor, endrin, toxaphene)
- Hexachlorocyclohexane
(Lindane)

للمعرفة ، مش مطالبين بحفظ الـ structure

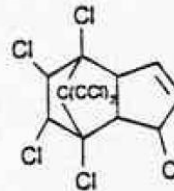
Table 22-5
Structural Classification of Organochlorine Insecticides

Dichlorodiphenylethanes



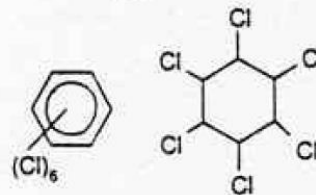
DDT, DDD
Dicofol
Perthane
Methoxychlor
Methlochlor

Cyclodienes



Aldrin, Dieldrin
Heptachlor
Chlordane
Endosulfan

Chlorinated Benzenes
Cyclohexanes



HCB, HCH
Lindane (α -BHC)

□ هسا الـ DDT هو أهونهم لأنه بيعطي tremor قبل ليعمل
Convulsion يعني زي تنبيه لكن الباقيين مباشرة Convulsion

□ إذا كان التعرض الـ Chronically فبالتالي ممكن يصير عند الشخص
Hepatic cell hypertrophy و ممكن necrosis

□ هسا الـ Metabolite تاعتهم Carcinogenic للقوارض

□ لكن الـ Hexachlorocyclohexanes and Cyclodienes هذول
صعبين حيث انه بتيجي الـ convulsion مباشرة

□ الـ Rotenoids بتعمل inhibition of mitochondrial
respiratory chain ، فبالتالي بتزيد الـ Respiratory rate والـ
Cardiac rate

DDT and Its Analogs

- DDT effective against agricultural pests, and insects that transmit serious diseases (malaria & yellow fever)
- DDT has a moderate oral acute toxicity and its dermal absorption is very limited
- The earliest symptom DDT poisoning is pyresthesia of the mouth and lower part of the face
- High doses cause motor unrest, increased frequency of spontaneous movements, followed by the development of tremors, and eventually convulsions

DDT and Its Analogs

- Both in insects and in mammals, DDT **interferes with the sodium channels in the axonal membrane by a mechanism similar to that of pyrethroids**
- An important target for chronic DDT exposure is the liver.....**cause hepatic cell hypertrophy and necrosis**
- **Potent inducers of cytochrome P450s**
- Both DDE and DDD (breakdown product), are **carcinogenic** in rodents, causing primarily an increase in **hepatic tumors**

Hexachlorocyclohexanes and Cyclodienes

- These two families of organochlorine insecticides comprise a large number of compounds that share a similar mechanism of neurotoxic action
- Lindane and cyclodienes have moderate to high acute oral toxicity....readily absorbed through the skin
- The primary target for their toxicity is the CNS..... binds to the chloride channel, blocking its opening and antagonizing GABA action
- Tremor is absent, but convulsions are a prominent aspect of poisoning

Other Insecticides

Rotenoids At least six rotenoid esters (rotenone)

- Isolated from *Derris* root
- Toxicity due to its ability to inhibit, at nanomolar conc the mitochondrial respiratory chain
- Toxicity varies greatly in different species.
- Low acute toxicity in humans, but causes allergic reactions.
- **Poisoning symptoms:** increased respiratory and cardiac rates, muscular depression, followed by respiratory depression

