

تقييم الآثار السمية لتعاطي الكله والبنزين

على بعض الوظائف الحيوية للمتعاطين*

إيناس الجعفراوي**

يمثل تعاطي المستنشقات "المواد المتطايرة" تحدياً لبحوث تعاطي المخدرات، فبالرغم من أن تعاطيها شائع ومرتبطة بنتائج ضارة قد تنافس أو تفوق تلك الخاصة بالعقاقير الأخرى ذات التأثير النفسي، فإن المستنشقات تظل الفئة الأقل دراسة من بين المواد ذات التأثير النفسي. كما أنه من الواضح أن العديد من الأفراد الذين يُسيئون استخدامها يتعرضون لمخاليط معقدة من المذيبات التي قد تنتج تأثيرات مختلفة عن تلك التي لوحظت مع مادة واحدة. ومع ذلك، تظل سمية المخاليط بحاجة إلى الدراسة. ويهدف هذا البحث لتقييم الآثار السمية للاستنشاق الحاد والمتعمد لكل من الكله (مخلوط من التولوين، والهيكسان، والأسيتون)، والبنزين على بعض الوظائف الحيوية للمتعاطين - باعتبارها الأكثر شيوعاً في تعاطي المستنشقات" في مصر - من خلال قياس معدلات بلازما الدم من السيروتونين (Serotonin) والدوبامين (Dopamine)، والنورإبينفرين (Norepinephrine)، وعامل نخر الورم (Tumor Necrosis Factor)، وانترلوكين-6 (Interleukin-6)، وكاسباس-3 (Caspase-3)، والحمض النووي المتأكسد "التالف" (Oxidative DNA Damage)، وفحص الحمض النووي (DNA Comet Assay). وقد شملت عينة الدراسة ٢٢ مفردة من الذكور، تم اختيارهم بطريقة عشوائية من المصابين بالتسمم الحاد نتيجة استنشاق الكله (١٢ مفردة) والبنزين (١٠ مفردة)، وذلك لتوفير معلومات عن سوء استخدام المستنشقات والأضرار الصحية المرتبطة به. وقد أظهرت النتائج زيادة معدلات الدوبامين والنورإبينفرين وانخفاض معدل السيروتونين في بلازما الدم، كما أظهرت النتائج تلف الحمض النووي، مع زيادة ملحوظة في محتوى بلازما الدم من 8-هيدروكسي دي أوكسي جوانوزين (8-OHdG). وأيضاً زيادة ملحوظة في نشاط الكاسباس-3، ومعدلات السيبتوكين (عامل نخر الورم، وانترلوكين-6) في بلازما الدم.

الكلمات الدالة: المواد المتطايرة- المذيبات- البنزين- الغراء- التسمم الحاد- الوظائف الحيوية للجسم.

مقدمة

تعاطي المستنشقات- المعروف بعدة أسماء منها: "تعاطي المواد المتطايرة"، أو "تعاطي المذيبات"، أو "استنشاق الغراء" أو الشم- هو الاستنشاق المتعمد لمادة متطايرة لتحقيق حالة ذهنية متغيرة. ويعتبر تعاطي المستنشقات مشكلة عالمية شائعة بشكل خاص لدى الأفراد من الأقليات والسكان المهمشين، وترتبط ارتباطاً وثيقاً بالمحددات الاجتماعية للصحة. وغالباً ما يستخدمها الأطفال الأصغر سناً، مقارنةً بالأشكال الأخرى لتعاطي المخدرات، ويتجاوز إساءة استخدامها الحدود الاجتماعية والعرقية^(١).

* مستخلص من بحث إيمان المستنشقات "المواد المتطايرة"، إشراف وتحرير أ. د. إيناس الجعفراوي، من إصدارات المجلس القومي لمكافحة وعلاج الإدمان، والمركز القومي للبحوث الاجتماعية والجناحية، يوليو ٢٠٢٢.

** أستاذ الكيمياء الحيوية، قسم بحوث المخدرات، المركز القومي للبحوث الاجتماعية والجناحية، ومقرر المجلس القومي لمكافحة وعلاج الإدمان.

المجلة الجنائية القومية، المجلد السادس والستون، العدد الأول، مارس ٢٠٢٣ .

والمواد المتطايرة هي مواد مشروعة ورخيصة الثمن ويسهل الحصول عليها. وبالتالي، فإن أولئك الذين يستخدمونها كمستنشقات يحتاجون إلى القليل من المال، ويتطلبون القليل من الاتصالات ويتحملون مخاطر منخفضة نسبيًا فيما يتعلق بالقانون عند التجربة. وبعبارة أخرى، فإن العديد من الحواجز التي تنطبق على كل من العقاقير غير المشروعة لا تنطبق على المذيبات المتطايرة. كما ظهرت أيضًا أدلة تشير إلى أن استخدام المذيبات المتطايرة، وحتى التجريبي منها، يُعد مؤشرًا على زيادة الاهتمام بالعقاقير وتعاطي المخدرات المستقبلية أو الحالي^(٢).

والمواد المتطايرة، هي مركبات كيميائية عضوية تتحول بسهولة إلى أبخرة أو غازات في درجة حرارة الغرفة، وتحتوى - إلى جانب الكربون - على عناصر مثل الهيدروجين والأكسجين والفلور والكلور والبروم والكبريت أو النيتروجين، ومن أمثلتها: البنزين والفورمالدهيد، والتولوين، والهكسان، والميثيل بيوتيل كيتون، والزيلين والبيوتان، وغيرها^(٣).

وغالبًا ما يؤدي الاستنشاق المتعمد للبخار من أجل تغيير الحالة النفسية إلى حالة من التسمم الحاد بالمواد المتطايرة. وقد يتعرض للتسمم - أيضًا - أولئك الذين يستنشقون المذيبات أو المنتجات المحتوية على المذيبات بشكل عرضي كضحايا الحوادث الصناعية والمنزلية. كما يرتبط الاستخدام المزمن بمثل هذه المواد بآثار صحية خطيرة لا رجعة فيها في كثير من الأحيان. وعادة ما يتم حماية عمال الصناعة من التعرض لأكثر من بضعة أجزاء من المليون من هذه المواد، بينما يستنشق المراهقون والشباب عن قصد تركيزات تزيد ٥٠ أو ١٠٠ مرة عن الحد الأقصى المسموح به للتركيز في الصناعة^(٤).

وعلى الرغم من أن العديد من المواد المستنشقة ليست مواد لاصقة، فقد تم إساءة استخدام الغراء والمواد اللاصقة كمستنشقات لعقود، وبالتالي فقد ارتبط مصطلح "شم الغراء" بهذه المادة التي تحتوى بشكل أساسي على التولوين، الذي ينتج تأثيرًا مُسكرًا مشابهًا لتأثير الكحول. وفي الواقع يستخدم هذا المصطلح "شم الغراء" لوصف الفعل، وليس للتعبير عن "تعاطي المستنشقات"^(٥).

في مصر ينتشر استخدام الكله بين أطفال الشوارع، حيث أوضح مسح لأطفال الشوارع الذي أجراه المركز القومي للبحوث الاجتماعية والجنائية بناءً على طلب من وزارة الشؤون الاجتماعية، أن ٣,١٪ من هؤلاء الأطفال يشدون الكله (لغتهم في التعبير عن شم

الكله)، وهى مادة لاصقة تشبه الغراء. وقد بلغت نسبة الذكور ٣٪، ونسبة الإناث ٢٪ ممن أقرروا بشم الكله، وأن أعمارهم تتراوح ما بين ٧ إلى ١٧ عامًا^(٦). كما أوضحت بيانات المسح القومى الشامل لظاهرة تعاطى وإدمان المواد المؤثرة فى الحالة النفسية أن ٢,٠٪ من المصريين الذين تتراوح أعمارهم ما بين ١٢ عامًا فيما فوق قد استخدموا المستنشقات (بنزين/كله/دوكو/أسيتون) على مدى العمر^(٧).

أولاً: المستنشقات الشائعة فى مصر

تستخدم المذيبات العضوية المتطايرة (المستنشقات) الأكثر شيوعاً فى مصر فى تطبيقات صناعية كثيرة، ويعتبر التعرض لها من عوامل الخطورة البارزة فى البيئة المهنية وغير المهنية؛ حيث إن استنشاق هذه المواد يتسبب فى إصابة العديد من الأعضاء الداخلية فى جسم الإنسان سواء كان التعرض لمادة محددة منفردة أو لمخاليط من عدة مواد^(٨). وسنعرض لهذه المستنشقات فيما يلى:

١- الكله (من المواد اللاصقة الشبيهة بالغراء):

تحتوى الكله على خليط من المذيبات التالية: التولوين والهيكسان والأسيتون بنسبة ٤:١:١ على التوالى*. ويوجد نوعان من الكله المصنعة محلياً، ولا توجد على العلب أى مواصفات للمنتج. ويُعد التولوين (ميثيل بنزين)، هو المكون الرئيسى للمواد اللاصقة المتطايرة، ومخففات الطلاء ودهانات الأيروسول، وهو المادة الكيميائية المسؤولة عن معظم الآثار السمية. ويسبب التولوين تهيجاً طفيفاً للعينين والجهاز التنفسى عند التعرض قصير الأمد، وعند التعرض الحاد المنخفض والمتوسط يؤدي إلى "السُّكْر"، بما فى ذلك النشوة الأولية والبهجة التى تليها الدوخة والصداع والتلعثم فى الكلام والضعف والغثيان والقىء وضيق الصدر دون تخدير. وتحدث هذه الآثار إما نتيجة التسمم الحاد أو من خلل فى أعضاء الجسم نتيجة للأمراض المزمنة نتيجة التعاطى المستمر^(٩).

ويتعرض العاملون فى صناعة الأحذية عادة لمخاليط معقدة من المذيبات التى تتطاير من المواد اللاصقة ومخففاتهما. ويُعد الهيكسان والتولوين المذيبان الأكثر شيوعاً فى المواد اللاصقة المستخدمة فى مصانع الأحذية فى العديد من دول العالم، بينما تتواجد مذيبات أخرى

* تم التعرف على مكونات الكله بالاتصال الشخصى مع الشركة المصنعة من خلال د. غادة فؤاد عضو البحث، مصلحة الطب الشرعى.

مثل الهبتان والأسيتون والبنزين ولكن بتركيزات أقل. ووفقًا للوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC)، فإن الأشخاص العاملين في تصنيع الأحذية وإصلاحها معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بالسرطان، وخاصة الإصابة بسرطان الأنف وسرطان الدم^(١٠).

٢- الدكو (من الدهانات):

يتم استخدام حوالي ٥٠٪ من المذيبات العضوية المتطايرة في إنتاج الدهانات ومخففاتهما. وتُعد المذيبات الأكثر شيوعًا في إنتاج الدهانات الزيلين، والتولوين، وإيثيل بنزين، والأسيتون، وميثيل إيثيل كيتون بنسب كمية متفاوتة حسب مكونات المنتج^(١١). وهذه المذيبات هي أحد المكونات الثلاثة للدهانات، وهي مواد كيميائية قائمة على البترول تعمل على إذابة الصبغة والتجانس بين المكونات. وتستخدم معظم الدهانات القائمة على المينا مذيبًا بتروليًا معتدلًا مع مادة الألكيد، ولها فترة تجفيف ومعالجة طويلة. وعلى العكس من ذلك، تتطلب الدهانات التي أساسها المخففات مذيبات أقوى لتسريع وقت التجفيف. وتُعد أكثر مذيبات الهيدروكربونات العطرية استخدامًا في الطلاء هي البنزين والتولوين والزيلين المختلط وإيثيل بنزين (BTEX) والنفثا العطرية عالية الوميض؛ وتشتمل الهيدروكربونات الأليفاتية على الهيكسانات والهبتان^(١٢).

يمكن أن يؤدي التعرض (الاستنشاق) قصير المدى للمذيبات الهيدروكربونية العطرية إلى تهيج الجهاز التنفسي العلوي والعينين، وكذلك الدوخة والتعب والصداع، أما الآثار طويلة المدى فقد تسبب اضطرابات في الدم (البنزين)، كما أن لها تأثيرات على القلب والأوعية الدموية والكلية، وقد تؤدي إلى فقدان الوعي، واختلال وظيفي في الجهاز العصبي المركزي (الزيلين). كما قد يؤدي التعرض قصير المدى للمذيبات الهيدروكربونية الأليفاتية إلى الدوخة والدوار والغثيان والصداع وتهيج الجلد والعينين والنشوة التي تؤدي أحيانًا إلى فقدان الوعي. وتشمل التأثيرات طويلة المدى ضعف العضلات، وعدم وضوح الرؤية، والصداع، والتعب، والخدر، وتلف الرئتين والجلد، والاضطرابات العصبية^(١٣).

٣- الأسيتون:

عبارة عن مذيب سائل عديم اللون، يمكنه إذابة أو تفكيك المواد الأخرى، ويتبخر بسرعة في الهواء. ويتواجد الأسيتون بشكل طبيعي في البيئة، والجسم وإن كان بكميات قليلة، حيث ينتج الجسم الأسيتون عندما يحرق الدهون بدلًا من الجلوكوز للحصول على الطاقة. وتحتوي منتجات

مثل مزيل طلاء الأظافر ومزيل الطلاء ومزيل الورنيش على الأسيتون، كما يستخدم أيضاً لتصنيع البلاستيك ومخففات الطلاء والمنسوجات^(١٤).

ويمكن أن يؤدي التعرض لأبخرة الأسيتون إلى تهيج العين أو الأنف أو الحلق أو الجلد. وقد يستنشق بعض الأشخاص مزيل طلاء الأظافر الذي يحتوي على الأسيتون من أجل تحقيق "النشوة". والقيام بذلك أمر خطير للغاية، وذلك لأن مزيل طلاء الأظافر يمكن أن يحتوي أيضاً على الكحول، ويمكن أن تلحق هذه المواد الكيميائية أضراراً خطيرة بالكلية والكبد والدماغ والجهاز العصبي^(١٥).

٤- البنزين:

عبارة عن هيدروكربون سائل عديم اللون ذو رائحة حلوة، ويتبخر في الهواء بسرعة كبيرة. وهو مادة كيميائية مستخدمة على نطاق واسع، تُنتج من كل من العمليات الطبيعية والأنشطة البشرية. ويعد البنزين ودخان السجائر مصدرين رئيسيين لتعرض الإنسان للبنزين، حيث يتعرض الإنسان للبنزين من كل من التدخين السلبي والإيجابي. ويصنف البنزين على أنه مادة مسرطنة للإنسان، بالرغم من أنه يُعد من ضمن أفضل ٢٠ مادة كيميائية من حيث حجم الإنتاج. ويتم استخدام البنزين في صناعة إيثيل البنزين، والستايرين، والأنيلين، والهيكسان الحلقي، والفينول، والتولوين، والكلوروبنزين، والأسيتون، ومواد أولية بسيطة أخرى، فمن المرجح أن يتم العثور على البنزين في الكواشف والمذيبات الأخرى، ولكن بنسب ضئيلة^(١٦).

ويمكن أن يسبب استنشاق البنزين النعاس والدوخة وفقدان الوعي، فالبنزين قابل للذوبان في الدهون وسريع التبخر في درجة حرارة الغرفة. وعلى هذا النحو، يعبر البنزين بسهولة الأغشية الرئوية ويتم امتصاصه عن طريق دوران الدم في الأوعية الرئوية، حيث يُمتص حوالي ٥٠٪ من البنزين المستنشق بسرعة من خلال الرئتين. كما يمكن أيضاً امتصاص البنزين بسهولة من الجهاز الهضمي، حيث يتم امتصاص أكثر من ٩٠٪ من البنزين المبتلع من خلال الجهاز الهضمي، في حين يُمتص البنزين بنسبة ضئيلة عن طريق الجلد. وينتشر البنزين الممتص بسرعة في جميع أنحاء الجسم ويميل إلى التراكم في الأنسجة الدهنية والعصبية. تم اكتشاف البنزين أيضاً في نخاع العظام والكبد والكلية والرئتين والطحال. ويمكن أن يسبب التعرض للبنزين على المدى الطويل فقر الدم وسرطان الدم لتأثيره المتلف لنخاع العظام^(١٧).

ثانياً: الهدف من الدراسة

يتم استخدام المواد الكيميائية المتطايرة (المستنشقات) على نطاق واسع في منتجات عديدة شائعة الاستخدام في الصناعة، وفي المنازل، وأماكن العمل، مثل المواد اللاصقة، والدهانات ومزيلات ومخففات الطلاء، وغيرها، التي تحتوي ضمن مكوناتها على مواد خطيرة كالبنزين، والتولوين، والهيكسان، والأسيتون... إلخ، أو مخاليطها في عملية التصنيع. ونظرًا لندرة الدراسات حول التعرض المتعمد (الاستنشاق المتعمد) لمثل هذه المواد في مصر، فقد تم إجراء هذه الدراسة بهدف تقييم الآثار السمية للتعرض غير المهني عند استنشاق أحد أو بعض مخاليط هذه المذيبات، وتقييم مخاطره؛ حيث إن معظم اختبارات سمية المستنشقات تجرى على مواد نقية، ولا يُعرف سوى القليل عن تأثير المذيبات عند استنشاقها كمخاليط. وبالرغم من وصف المستنشقات حسب الفئات الرئيسية أو المحددة المكونة لها، قد لا تتوافق الآثار الفسيولوجية مع مادة محددة فقط، بل قد تحدث هذه الآثار بسبب المواد الأخرى المضافة في المنتج التجاري. وفي هذا السياق، تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم الآثار السمية للاستنشاق المتعمد لكل من الكله (مخلوط من التولوين، والهيكسان، والأسيتون)، والبنزين باعتبارهما الأكثر شيوعًا في "تعاطي المستنشقات" في مصر، على بعض الوظائف الحيوية للمتعاطين، من خلال قياس معدلات بلازما الدم من السيروتونين "Serotonin"، والدوبامين "Dopamine"، والنورابينفرين "Norepinephrine"، وعامل نخر الورم (Tumor Necrosis Factor)، وانترلوكين ٦- (Interleukin-6)، وكاسباس-٣ (Caspase-3)، والحمض النووي المتأكسد "التالف" (Oxidative DNA Damage)، وفحص الحمض النووي (DNA Comet Assay). وذلك لتوفير معلومات عن استخدام المستنشقات والأضرار الصحية المرتبطة به، للمساعدة في تشخيص التسمم الحاد بهذه المذيبات ليتسنى علاجها بفعالية.

ثالثاً: الأدوات والطرق المستخدمة

١- عينة البحث (Test Group):

تم تجميع عينات دم على مانع التجلط (EDTA) من عينة عشوائية من الذكور قوامها ٢٢ مفردة، تتراوح أعمارهم بين ١٥ و ٢١ عامًا من المصابين بالتسمم الحاد نتيجة استنشاق الكله (١٢ مفردة) أو البنزين (١٠ مفردة)، ممن دخلوا مركز السموم البيئية والأكلينيكية بجامعة

القاهرة* خلال فترة جمع العينات للبحث، وفقاً للمبادئ التوجيهية والمعايير الأخلاقية للجنة البحوث المؤسسية.

وقد تم فصل بلازما الدم باستخدام جهاز طرد مركزي مبرد لمدة ١٠ دقائق، وتقسيمها في أنابيب صغيرة (Eppendorf Tubes)، وتخزينها في درجة حرارة -٢٠ درجة مئوية لحين إجراء القياسات المعملية.

٢- المجموعة الضابطة (Control Group):

تم أخذ عينات دم من ١٠ أفراد من الذكور الأصحاء في المرحلة العمرية من ١٨-٢١ عامًا، من المتبرعين بالدم من بنك الدم التابع لمستشفيات جامعة القاهرة، والذين لم يتعرضوا أبدًا لاستنشاق الكله أو البنزين؛ حيث تم استخدامهم كمجموعة ضابطة.

٣- القياسات المعملية*:

- قياس محتوى الدوبامين "Dopamine" في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Abnova)^(١٨).

- قياس محتوى النورإبينفرين "Norepinephrine" في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Abnova)^(١٩).

- قياس محتوى السيروتونين "Serotonin" في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Enzo Life Sciences)^(٢٠).

- قياس محتوى عامل نخر الورم- ألفا "TNF- α " في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.)^(٢١).

- قياس محتوى انترلوكين-٦ "IL-6" في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Thermo Scientific)^(٢٢).

- قياس محتوى كاسباس-٣ "Caspase-3" في بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (invitrogen)^(٢٣).

* قام بجمع العينات كل من الدكتورة نشوى المهدي والدكتورة نجلاء النبراوى، عضوا البحث، مركز السموم البيئية والأكلينيكية، جامعة القاهرة.

* تم إجراء القياسات المعملية بمعهد بحوث التناسليات الحيوانية بالهرم، من خلال د. أمانى عبد الحكيم عضو البحث، مصلحة الطب الشرعى.

- قياس الحمض النووي المتأكسد ("8-hydroxydeoxyguanosine:8-OHdG Quantitation")، فى بلازما الدم باستخدام جهاز اليزا، وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة (Cell Bio Labs, Inc.)^(٢٤).

- فحص الحمض النووي "DNA Comet Assay" بطريقة Peggy and Judit, 2006^(٢٥).

٤- التحليل الإحصائى:

تم تحليل البيانات باستخدام تحليل التباين أحادى الاتجاه "ANOVA"^(٢٦). وتم التعبير عن البيانات على أنها متوسط (mean) \pm الانحراف المعيارى (SD)، وتم اعتبار المستوى ذا دلالة إحصائية عند $P \leq 0.05$.

رابعاً: النتائج

١- تشير النتائج الموضحة بالجدول رقم (١) إلى أن تأثير التسمم الحاد بكل من الكله والبنزين، قد أدى إلى ارتفاع فى معدل الدوبامين (Dopamine)، والنورابينفرين (Norepinephrine) فى بلازما الدم مقارنة بالمجموعة الضابطة، وكان ارتفاعاً معنوياً ملحوظاً ($P \leq 0.001$)، ($P \leq 0.05$) على التوالي. وجاء هذا الارتفاع مصحوباً بانخفاض ملحوظ ($P \leq 0.01$) فى معدل بلازما الدم من السيروتونين (Serotonin) مقارنة بالمجموعة الضابطة.

Table (1): Effect of Kolla and Benzene Acute Toxicity on Plasma Levels of Dopamine, Norepinephrine and Serotonin.

Parameters Conditions	Dopamine	Norepinephrine	Serotonin
	pg/ml	pg/ml	ng/ml
Control group Mean \pm SD	30 \pm 2.1	119.5 \pm 6.8	52 \pm 4.3
Kolla group Mean \pm SD P \leq	150.73 \pm 8.8 0.001	193.39 \pm 9.6 0.05	17.43 \pm 1.2 0.01
Benzene group Mean \pm SD P \leq	150.47 \pm 9.1 0.001	181.47 \pm 9.4 0.05	15.33 \pm 1.12 0.01

٢- يوضح الجدول رقم (٢) مقدار تلف الحمض النووي الناتج من تأثير التسمم الحاد لكل من الكله والبنزين، وذلك من خلال النتائج التى تم الحصول عليها باستخدام طريقة الكوميت

(المذنب) "DNA Comet Assay". وتعكس كثافة ذيل المذنب مقارنة بالرأس مدى تلف الحمض النووي؛ حيث يحتوى رأس المذنب على الحمض النووي على الوزن الجزيئي، بينما يحتوى ذيل المذنب على أجزاء الحمض النووي التالف المهاجر خارج الخلية. وقد أظهرت نتائج المجموعة الضابطة أن طول ذيل المذنب ١,٢٥ ميكرومتر ونسبة الحمض النووي في الذيل ١,٣٣٪، وكان معدل التلف ١,٧٣ وحدة. أما في مجموعة الكله فبلغ طول ذيل المذنب ٣,٤٤ ميكرومتر ونسبة الحمض النووي ٣,٤٦٪، وزاد معدل التلف إلى ١١,٦، بزيادة معنوية ($P \leq 0.01$). وفي مجموعة البنزين كان التلف أكثر شدة؛ حيث بلغ طول ذيل المذنب ٤,٩١ ميكرومتر ونسبة الحمض النووي ٤,٩٨٪، وزاد معدل التلف إلى ٢٤,٥٤، بزيادة معنوية ($P \leq 0.001$).

Table (2): Effect of Kolla and Benzene Acute Toxicity on Plasma DNA Using Comet Assay.

Parameters Conditions	Tail length μm (A)	Tail DNA% (B)	Tail moment Unit
Control group Mean \pm SD	1.25 \pm 0.012	1.33 \pm 0.02	1.73 \pm 0.04
Kolla group Mean \pm SD	3.44 \pm 0.6	3.46 \pm 0.52	11.60 \pm 0.93
P \leq	0.05	0.05	0.01
Benzene group Mean \pm SD	4.91 \pm 0.54	4.98 \pm 0.47	24.54 \pm 1.2
P \leq	0.01	0.01	0.001

A: Mean tail length in 50 cells B: Mean tail DNA% in 50 cells.

A X B = Tail moment (Rate of DNA damage).

٣- يوضح جدول رقم (٣) كل من التأثير السمي الحاد للكله والبنزين على محتوى بلازما الدم من ٨- هيدروكسي دي أوكسي جوانوزين (8-OHdG)، والكاسباس-٣ (Caspase-3)؛ حيث زاد معدلها بنسبة كبيرة مقارنة بالمجموعة الضابطة، وكان البنزين الأشد تأثيراً ($P \leq 0.001$)، تليه الكله ($P \leq 0.01$).

Table (3): Effect of Kolla and Benzene Acute Toxicity on Plasma 8-OHdG and Caspase-3.

Parameters Conditions	8-OHdG	Caspase-3
	ng/ml	ng/ml
Control group Mean± SD	2.31± 0.14	0.32± 0.01
Kolla group Mean± SD P≤	6.36± 0.33 0.01	1.59± 0.021 0.01
Benzene group Mean± SD P≤	8.54± 0.42 0.001	1.71± 0.023 0.001

٤- يظهر الجدول رقم (٤) زيادة معدلات السيتوكين (عامل نخر الورم "TNF- α " وإنتروكين-٦ "IL-6") زيادة ملحوظة في بلازما الدم لكل من مجموعة الكله ومجموعة البنزين (P ≤ 0.001)، مقارنة بالمجموعة الضابطة.

Table (4): Effect of Kolla and Benzene Acute Toxicity on Plasma TNF- α and IL-6.

Parameters Conditions	TNF- α	IL-6
	pg/ml	pg/ml
Control group Mean± SD	29.4± 1.7	16.4± 1.2
Kolla group Mean± SD P≤	233.9± 5.8 0.001	167.6± 3.72 0.001
Benzene group Mean± SD P≤	279.58± 7.3 0.001	179± 4.0 0.001

خامساً: مناقشة النتائج

تشير الدراسات إلى أن التأثيرات السمية العصبية الحادة للتعرض للمذيبات العضوية في الإنسان وحيوانات التجارب متشابهة. فقد وجد أن التأثيرات السمية الحادة لاستنشاق المذيبات التي لوحظت في حيوانات التجارب تعكس تلك التي تظهر عند الإنسان - أي التخدير، تثبيط الجهاز العصبى المركزى (CNS)، توقف التنفس، فقدان الوعي، والموت. أيضاً، أدى التعرض الحاد التجريبي للمتطوعين لمذيب عضوى واحد أو عدة مذيبات عضوية إلى إعاقة الوظيفة

الحركية العصبية (Psychomotor Function Impairment)، والتي تم قياسها بوقت رد الفعل أو المهارة اليدوية أو الاتساق الحركي أو توازن الجسم. كما لوحظ أن التأثيرات المخدرة لجميع المذيبات (بغض النظر عن التركيب الكيميائي) شائعة في التركيزات العالية، وتؤدي إلى زيادة حدوث العديد من الأعراض المرتبطة بالجهاز العصبي المركزي، وذلك في التركيزات التي تزيد عن حدود التعرض المهني. وقد يتسبب استنشاق العمال للمذيبات في حدوث آثار تتراوح من التسمم الشبيه بالكحول إلى التخدير والوفاة من فشل الجهاز التنفسي، مع مجموعة من الأعراض الوسيطة التي تشمل النعاس والصداع والدوخة وعسر الهضم والغثيان. ويبدو أن التأثيرات العكسية الحادة للتعرض للمذيبات العضوية في الإنسان ناتجة عن خصائص المركب الأم (Parent Compound)^(٢٧).

وفي الدراسة الحالية، نجد أن التسمم الحاد (Acute Toxicity) الناتج عن إدمان المستنشقات: الكله (التولوين: ٤/ الهيكسان: ١/ الأسيتون: ١)، والبنزين قد أدى إلى زيادة معدلات بلازما الدم من الدوبامين والنورإبينفرين، في حين أدى إلى انخفاض معدل السيروتونين في بلازما الدم.

وترجع هذه التغيرات إلى التأثير السمي الحاد المباشر للمذيبات على الجهاز العصبي المركزي، حيث أولئك الذين يستنشقون عن عمد مذيبات متطايرة، عادة ما يعرضون أنفسهم لفترة قصيرة (حوالي ١٥ دقيقة) لتركيزات بخار عالية للغاية، تصل إلى ١٥٠٠٠ جزء في المليون^(٢٨).

ويسهم عدد من العوامل في التأثيرات الحادة للمذيبات العضوية، فخلال المراحل الأولى لامتناس جرة مستنشقة من أبخرة المذيبات، يرتبط توزيعها على أعضاء الجسم المختلفة بتدفق الدم، ونتيجة لذلك يكون دخولها إلى المخ بسرعة. علاوة على ذلك، تتراكم المذيبات العضوية في الأنسجة التي تحتوي على نسبة عالية من الدهون، بسبب طبيعتها المحبة للدهون، مما يجعل المخ والأعصاب مستودعات محتملة لهذه المركبات، وفي بعض الحالات، لمستقلباتها (نواتج الأيض) السامة^(٢٩).

وقد جاءت نتائج الدراسات الخاصة بتأثير استنشاق المذيبات العضوية (التولوين، والبنزين) على الموصلات العصبية الدوبامين والسيروتونين في المخ متعارضة، حيث يشير بعضها إلى انخفاض معدل اطلاق الدوبامين خارج الخلايا وانخفاض مستقلباته (نواتج الأيض)

مع زيادة إفراز السيروتونين، وبالتالي انخفاض معدل هرمون الدوبامين والنورإبينفرين وزيادة السيروتونين في بلازما الدم^(٣٠)، وفي حين أشارت دراسات أخرى إلى أن التعرض الحاد للإنسان وحيوانات التجارب إلى المذيبات المتطايرة يؤدي إلى زيادة الكاتيكولامينات في المخ، وأن التولوين (المكون الرئيسي في الكله) يؤدي إلى زيادة الدوبامين وأن هذه الزيادة تعتمد على الكمية المستنشقة (الجرعة)، فكلما زاد تركيز الجرعة المستنشقة زاد إطلاق الدوبامين والنورإبينفرين في المخ، وينطبق هذا أيضًا على البنزين، حيث تغيرت مستويات النورإبينفرين والدوبامين والسيروتونين في مناطق المخ المختلفة. وبالتالي يتم تحفيز إطلاق الكاتيكولامين الطرفي وزيادة تركيز البلازما من الإبينفرين والنورإبينفرين والدوبامين، ويعزز هذه النتيجة انخفاض معدل السيروتونين في بلازما الدم^(٣١). وتتفق التقارير السابقة في أن استنشاق المذيبات يعمل على تغيير معدل إطلاق الناقل العصبي الدوبامين ومستقبلاته في مناطق المخ المختلفة، وتغيرها بالزيادة أو النقصان يعتمد على كثافة وعدد مرات التعرض^(٣٢).

وقد أشار تقرير لمنظمة الصحة العالمية^(٣٣) إلى أن المذيبات العضوية بعد امتصاصها تخضع لعملية التحول الحيوي (الذي يحدث بشكل أساسي في الكبد)، أو تتراكم في الأنسجة الغنية بالدهون مثل تلك الموجودة في الجهاز العصبي. ويتكون التمثيل الغذائي في الكبد بشكل عام من تفاعلات مؤكسدة يتم تحفيزها بواسطة نظام سيتوكروم أوكسيديز متعدد الوظائف (P-450) متبوعًا بالاقتران مع حمض الجلوكورونيك أو الجلوتاثيون أو الجلايسين، حيث يتم عادة إزالة السموم من المذيب العضوي من خلال تكوين مركبات قابلة للذوبان في الماء والتي تفرز عن طريق البول أو الصفراء. ومع ذلك، قد ينتج التمثيل الغذائي أيضًا نواتج بسيطة تفاعلية تكون أكثر سمية من المركب الأصلي. وتكون هذه النواتج (المستقلبات) قادرة على الارتباط تساهميًا بالجزيئات الكبيرة الأساسية (مثل البروتينات والحمض النووي الريبوزي والحمض النووي دي أوكسي ريبوزي) وتنتج تأثيرات سامة. يُعتقد أن هذا النوع من التنشيط الأيضي للمذيبات يتم بواسطة نظام السيتوكروم (P-448)، وهو الأكثر انتشارًا في الأنسجة خارج الكبد.

وقد تمت دراسة التأثيرات البيولوجية للتعرض للبنزين على نطاق واسع في الإنسان وفي نماذج حيوانات التجارب، وتشير الدراسات إلى أن البنزين الممتص يتوزع في عدة أجزاء من الجسم. ويتم تخزين المركب الأم بشكل تفضيلي في الدهون ونخاع العظام. ويتحول البنزين

إلى نواتج تسمى نواتج الأيض (مستقلبات البنزين والفينول والكاتيكول والهيدروكينون)، حيث إن استقلاب البنزين ضروري لتطور التأثيرات السامة للمركب. وتشير الأدلة إلى أن أكسدة البنزين بواسطة (CYP2E1) في الكبد هي الخطوة الأولى في بدء تسمم البنزين^(٣٤).

تشير البيانات من كل من الإنسان وحيوانات التجارب إلى أن البنزين و/ أو مستقلباته سام للجينات، بما في ذلك الانحرافات الصبغية والكروماتيدية، والتبادلات الكروماتيدية الشقيقة، والنواة الدقيقة، في الخلايا الليمفاوية المحيطة وخلايا نخاع العظم. كما قد ينتج عن البنزين أيضًا إجهاد تأكسدي في الأنسجة المستهدفة، ويمكن أيضًا أن تشارك مستقلبات البنزين في دورة الأكسدة والاختزال، مما يؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (الشوارد الحرة) التي يمكن أن تتفاعل أيضًا مع المكونات الجزيئية، مثل: البروتينات والحمض النووي الريبوزي والحمض النووي دي أوكسي ريبوزي^(٣٥)، وتؤدي إلى تلف الحمض النووي، وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية.

أما بالنسبة للكله، حيث المادة الأساسية هي التولوين، فقد أثبتت الدراسات أن التولوين يمتص بسرعة من خلال الرئتين وبمجرد امتصاصه، يتم توزيعه على الأعضاء الغنية بالدهون، ويتم استقلاب معظم التولوين المستنشق (٩٥٪) في الكبد خلال السيتوكروم (P-450) إلى كحول البنزويل وحمض البنزويك، والذي يتفاعل بعد ذلك مع الجلایسین لتكوين حمض الهيبيوريك^(٣٦). ولكن لم يُظهر التولوين بمفرده ومستقلباته أي سمية جينية في عدد كبير من الدراسات مع أو بدون تنشيط التمثيل الغذائي^(٣٧). ولكن من الواضح أن التعرض لخليط من المذيبات قد ينتج تأثيرات مختلفة عن تلك التي لوحظت مع التولوين بمفرده.

وحيث إن الكله تتكون من الهيكسان والأسيتون بالإضافة إلى التولوين، فقد أثبتت الدراسات أن الهيكسان (n- hexane) مادة سامة للأعصاب البشرية تؤدي إلى حدوث اعتلال عصبى حسي أو حركى طرفى لدى العمال الذين يستنشقون بشكل مزمن تركيزات عالية في مكان العمل، ويُعتقد أن ٥،٢- هيكسانديون "2,5-Hexanedione"، وهو منتج استقلابي له إمكانات سمية عصبية أكبر من المركب الأصلي، وهو مسئول عن اعتلال الأعصاب الطرفية للإنسان^(٣٨). وقد عثر على نواتج استقلاب التولوين (حمض الهيبيوريك)، والهيكسان (٥،٢- هيكسانديون) في بول العمال المعرضين لهذين المذبيين في مكان العمل^(٣٩). أما بالنسبة للأسيتون فقد أظهرت التعرضات البشرية تهيج الأغشية المخاطية، وتهيج العين (الدموع)،

وسيلان اللعاب، والدوخة، ولم يتم الإبلاغ إلا عن حالات قليلة من التسمم الصناعي. ولكن هناك بعض الأدلة على أن الكيتونات شائعة الاستخدام (الأسيتون، الميثيل إيثيل كيتون، وميثيل أيزوبوتيل كيتون) قد يقويان سمية ن- هيكسان والمذيبات الأخرى^(٤٠). وقد أثبتت الدراسات أن مخاليط المذيبات التي تحتوى على التولوين ومذيبات أخرى مثل الهيكسان والأسيتون والزيلين والميثيل إيثيل كيتون، أو بعض منها، لها سمية تؤدي إلى تلف الكروموسومات وإلى الأكسدة الفوقية للدهون التي قد تلعب دورًا مهمًا في تنشيط الجينات المسرطنة الأولية المؤهبة للتحول إلى ورم خبيث^(٤١)، وهو ما يتوافق مع نتائج الدراسة الحالية.

وفى الدراسة الحالية، أظهرت النتائج تلف الحمض النووى الذى تم قياسه بفحص المذنب (DNA Comet Assay) فى مجموعتى الكلة والبنزين، وكان التلف أكثر شدة ووضوحًا فى مجموعة البنزين.

كما تم أيضًا تقييم تلف الحمض النووى عن طريق قياس ٨- هيدروكسى-٢ ديوكسى جوانوزين (8-OHdG)، وهو واحد من بين أنواع عديدة من الحمض النووى المتأكسد، ويعد وجوده علامة بيولوجية لتلف الحمض النووى التأكسدى، ويتكون عن طريق إضافة هيدروكسى (OH) فى موضع الكربون (C-8) من ديوكسى جوانوزين، وهو مكون فسيولوجى يُعزز بواسطة المسرطنات الكيميائية. وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة كبيرة فى معدلاته فى مجموعة البنزين ($P \leq 0.001$) ومجموعة الكله ($P \leq 0.01$) مقارنة بالمجموعة الضابطة. وتأتى هذه النتائج متوافقة مع نتائج تلف الحمض النووى بطريقة الكوميت ومعززة لها. كما تأتى هذه النتائج متوافقة أيضًا مع نتائج دراسة لتقييم تلف الحمض النووى التأكسدى فى العمال المعرضين لاستنشاق البنزين والتولوين، حيث وجد ارتفاع فى مستويات (8-OHdG) وكان هذا الارتفاع مرتبط بتركيز البنزين فى هواء مكان العمل، وأن الزيادات كانت كبيرة فى مجموعات التعرض المتوسطة والعالية، فى حين أن التعرض للتولوين لم يغير مستويات (8-OHdG)، بل زاد من تكوين النويات الصغيرة، وهو مقياس لتلف الحمض النووى، وكان التلف مرتبطًا بالتركيزات العالية^(٤٢). ويشير تنوع استجابات التولوين إلى المواد الأخرى المضافة إليه (ن- هيكسان والأسيتون).

يُعد بروتين الكاسباس-٣ (Caspase-3) عضوًا فى عائلة "بروتياز"، وهو أحد وسطاء "موت الخلايا المبرمج" (Apoptosis) ويلعب التنشيط المتسلسل للكاسباز دورًا رئيسيًا فى تحفيز

الانقسام المحدد للعديد من البروتينات الخلوية الرئيسية، ولا غنى عنه لتكثيف الكروماتين وتجزئة الحمض النووي في جميع أنواع الخلايا. وبالتالي، يعد ضروريًا لعمليات معينة مرتبطة بتفكيك الخلية وإخضاعها للموت المبرمج^(٤٣). وقد سجلت الدراسة الحالية ارتفاعًا ملحوظًا في فاعلية نشاط الكاسباز عند التعرض للبنزين ($P \leq 0.001$)، والكله ($P \leq 0.01$)، وهذا يتوافق مع دراسة "FatemehZolghadr, et al."^(٤٤) الذين أشاروا إلى أن أدنى تركيز من البنزين قد أدى إلى أكبر زيادة في نشاط كاسباز ٧/٣ خلال الساعات الأولى من التعرض. ومن ناحية أخرى، يمكن أن يؤدي تعرض الخلايا لتركيزات أعلى من البنزين ومستقبلاته إلى موت الخلايا بعد ٢٤ ساعة من التعرض بشكل رئيسي من خلال مسارات موت الخلايا المبرمج. كما ذكر "Ufuk Taş, et al."^(٤٥) أن نشاط الكاسباز-٣ زاد بشكل ملحوظ في الأنسجة المعرضة للتولوين، فقد ثبت أن التولوين يسبب زيادة نشاط الكاسباز-٣، مما يؤدي إلى زيادة كبيرة في "موت الخلايا المبرمج" في العديد من أنواع الأنسجة.

وفي السياق ذاته تُظهر الدراسة الحالية زيادة معدلات السيتوكين (عامل نخر الورم "TNF- α " وإنترلوكين-٦ "IL-6") زيادة ملحوظة في بلازما الدم لكل من مجموعة الكلّه ومجموعة البنزين ($P \leq 0.001$)، مقارنة بالمجموعة الضابطة.

وعامل نخر الورم "TNF- α " هو سيتوكين متعدد الوظائف يلعب أدوارًا مهمة في الأحداث الخلوية المتنوعة مثل بقاء الخلية وانتشارها والتمايز والموت. وباعتباره السيتوكين المؤيد للالتهابات، يتم إفراز عامل نخر الورم عن طريق الخلايا الالتهابية، والتي قد تكون متورطة في التسرطن المرتبط بالالتهاب. وباعتباره السيتوكين الرئيسي المعزز للالتهابات، فإن عامل نخر الورم قادر على العمل كمحفز داخلي للورم. في الواقع، أظهرت التقارير الحديثة أن عامل نخر الورم متورط في جميع جوانب التسرطن: التحول الخلوي، والبقاء، والانتشار، والغزو، وتكوين الأوعية، والورم الخبيث. ويعتبر إنترلوكين-٦ (IL-6) المحفز الرئيسي لإنتاج بروتينات المرحلة الحادة (Acute Phase Proteins)، بينما تؤثر السيتوكينات الأخرى على المجموعات الفرعية لبروتينات طور الحاد. ولا يتسبب إنترلوكين-٦ في تفاعلات المرحلة الحادة فحسب، بل يؤدي أيضًا إلى تطوير استجابات مناعية خلوية وخلطية محددة، بما في ذلك تمايز الخلايا البائية (B Cells) في نهاية المرحلة، وإفراز الجلوبيولين المناعي وتنشيط الخلايا التائية

(T Cells)، والتحول الرئيسي من الالتهاب الحاد إلى الالتهاب المزمن، حيث إن إنترلوكين-6 مهم للانتقال بين الالتهاب الحاد والمزمن^(٤٦).

تشير العديد من الدراسات إلى زيادة مستوى مصد الدم من السيتوكينات المنشطة للالتهابات إنترلوكين-6، إنترلوكين-8، عامل نخر الورم (TNF- α) وإنترفيرون- γ (IFN- γ) أو زيادة التعبير في الجينات المقابلة، حتى في مستويات منخفضة من التعرض للبنزين. وقد كانت هناك تغيرات معنوية في الأشخاص العاملين المعرضين، حيث كان هناك انخفاض كبير في كرات الدم البيضاء (WBC) بمختلف أنواعها بما في ذلك الخلايا الليمفاوية، وحيدة الخلية، والعدلات (Neutrophils)، ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء. وكانت مستويات الإنترلوكين-6 والبروتين المتفاعل-S في المصل أعلى بشكل ملحوظ في العمال المعرضين عنها في غير المعرضين. وتُظهر المؤشرات التلف في النظام المكون للدم بسبب التعرض المستمر لأبخرة منتجات البترول، والذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في الإنترلوكين-6. وقد لوحظت زيادة في المؤشرات الحيوية المسببة للالتهاب مرتبطة بالتعرض للبنزين حتى عند استنشاق الجرعات المنخفضة، مما يشير إلى دور محتمل للبنزين في إحداث التهاب مزمن^(٤٧). كما تسبب التعرض للتولوين في زيادة ملحوظة في مصد الدم من "TNF- α " و"IL-6"^(٤٨).

وتشير الدلائل المتزايدة إلى أن الاعتماد على المستنشقات ينطوي على حالة من الإجهاد المزمن المرتبط بتنشيط الخلايا المناعية في الجهاز العصبي المركزي وإطلاق الوسائط المسببة للالتهاب، خاصة في بعض مناطق المخ مثل النواة المتكئة "Nucleus Accumbens" والقشرة الأمامية "Frontal Cortex"، حيث اللذة والمكافأة^(٤٩).

الخلاصة

يسهم عدد من العوامل في التأثيرات الحادة للمذيبات العضوية، فخلال المراحل الأولى لامتناس جرة مستنشقة من أبخرة المذيبات، يرتبط توزيعها على أعضاء الجسم المختلفة بتدفق الدم، وطبيعتها المحبة للدهون، حيث تتراكم المذيبات العضوية في الأنسجة التي تحتوي على نسبة عالية من الدهون، مما يجعل المخ والأعصاب مستودعات محتملة لهذه المركبات، وفي بعض الحالات، لمستقبلاتها (نواتج الأيض) السامة.

ومن نتائج الدراسة الحالية، نجد أن سمية الكله والبنزين في مراحلها الحادة، قد ترجع في المقام الأول إلى التأثيرات المباشرة على الجهاز العصبي المركزي، وإلى زيادة الكاتيكولامينات (الدوبامين والنورابينفرين) في المخ، وبالتالي يتم تحفيز إطلاق الكاتيكولامين الطرفي وزيادة تركيز البلازما من الإبينفرين والنورابينفرين والدوبامين، وتعمل الكاتيكولامينات كناقلات عصبية وهرمونات حيوية للحفاظ على توازن الجسم من خلال الجهاز العصبي اللا إرادي (Autonomic Nervous System). وتؤدي المستويات المرتفعة من الكاتيكولامين في بلازما الدم إلى ارتفاع ضغط الدم الذي يمكن أن يؤدي إلى الصداع والتعرق وخفقان القلب وألم في الصدر والقلق، وكلها أعراض يعاني منها متعاطو المستنشقات.

كما أظهرت النتائج السمية الجينية من تأثير التسمم الحاد بكل من الكله والبنزين، فقد تبين تلف الحمض النووي، مع زيادة ملحوظة في نشاط الكاسباس-3 الذي يؤدي إلى زيادة كبيرة في "موت الخلايا المبرمج" في العديد من أنواع الأنسجة، وكان البنزين الأشد تأثيرًا، تليه الكله.

وفي السياق ذاته تُظهر الدراسة الحالية أن استنشاق الكله أو البنزين يؤدي إلى زيادة معدلات السيتوكين (عامل نخر الورم، وإنترلوكين-6) زيادة ملحوظة في بلازما الدم، لكل من مجموعة الكله ومجموعة البنزين، مقارنة بالمجموعة الضابطة، مما يُعد مؤشرًا على احتمالية الإصابة بالأورام.

ونستنتج مما سبق أن الاستنشاق الحاد للكله أو البنزين له تأثير سام بنسب متفاوتة على الجهاز العصبي المركزي، والجينات، ويُحفز عملية الموت المبرمج للخلايا، وإطلاق الوسائط المسببة للالتهاب، مما يؤدي إلى عواقب صحية خطيرة. ولذلك من الضروري إعطاء اهتمام أكبر لتطوير برامج الوقاية والعلاج من "تعاطي المستنشقات"، وهي غير موجودة حاليًا، لكن هناك حاجة ملحة إليها.

المراجع

- 1- Baydala L., Inhalant abuse, Canadian Paediatric Society, First Nations, Inuit and Métis Health Committee, Paediatr Child Health, 15(7), 2010, pp.443-448.
- 2- Flanagan, R.J. ; Streete, P.J.; Ramsey, J.D., Volatile Substance Abuse, Practical Guidelines for Analytical Investigation of Suspected Cases and Interpretation of Results, Technical Series No. 5, 1997.
- 3- Dirgha Raj Joshi and Nisha Adhikari, An Overview on Common Organic Solvents and Their Toxicity, Journal of Pharmaceutical Research Inter- national, 28(3), 2019, pp.1-18.
1-18, Article no.JPRI.49840. ISSN: 2456-9119- Anand S.S., Philip B.K., Mehendale H.M., Volatile Organic Compounds, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), 2014, pp. 967- 970. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00358-4>
- 4- Charles Wm. Sharp and Mary Lee Brehm, Review of Inhalants: Euphoria to Dysfunction, NIDA Research Monograph 15, National Institution on Drug Abuse, DHHS Publication No. (ADM) 85-553, Printed October 1977, Reprinted 1985.
- 5- Haresh Tulsidas, Glue Sniffing: A Review, Proceedings of Singapore Healthcare, Volume 19, Number 4, 2010, pp. 312-318.
Zabedah Md Yunus, et al., Profile of Solvent Abusers (Glue Sniffers) in East Malaysia, The Malaysian Journal of Pathology, 23(2), 2001, pp. 105-109.
- ٦- نسرین البغدادی (مشرفاً)، وآخرون، أطفال الشوارع في مصر: لقطة ٢٠١٤، المركز القومي للبحوث الاجتماعية والجنائية، وزارة الشؤون الاجتماعية، القاهرة ٢٠١٦، ص ص ١٠٥ - ١٠٧، ص ١٦٠.
- ٧- نجوى خليل (مشرفاً عاماً)؛ ايناس الجعفرأوى (باحثاً رئيسياً ومحرفاً)؛ وآخرون، المسح القومي الشامل لظاهرة تعاطي وإدمان المواد المؤثرة في الحالة النفسية في مصر، القاهرة ٢٠١٧، المجلس القومي لمكافحة وعلاج الإدمان، المركز القومي للبحوث الاجتماعية والجنائية، صندوق مكافحة وعلاج الإدمان والتعاطي، ص ١٣٠.
- 8- Ehab R. Abdelraouf; Fateheya M. Metwally; Hend Rashad; Saida Hammad, Genotoxicity and Oxidative Stress Among Spray Painter, Life Science Journal, 9 (2), 2012, pp. 20-24. (ISSN: 1097-8135).
<http://www.lifesciencesite.com>
- 9- Haresh Tulsidas, op. cit.
Zabedah Md Yunus, et al., op. cit.
- 10-Imed Gargouri; Moncef Khadhraoui; Catherine Nisse; A. Leroyer; Boubaker Elleuch, Exposure to Organic Solvents in the Shoe Industry in Sfax (Tunisia), Environnement, Risques & Santé, 14(6), 2015, pp. 511-518. DOI:10.1684/ers.2015.0819
 - Mansour R. Azari; Vajihe Hosseini; Mohammad Javad Jafari; Hamid Soori; Parisa Asadi; Seid Mohammad Ali Mousavion, Evaluation of Occupational Exposure of Shoe Makers to Benzene and Toluene Compounds in Shoe Manufacturing Workshops in East Tehran, Tanaffos, 11(4), 2012, pp. 43-49.
 - Sema Burges; Onur Erdem; Gonca Ce Akmak; Nurten Erdem; Asuman Karakaya; Ali Esat Karakaya, Cytogenetic analysis of Buccal Cells from Shoeworkers and Pathology and Anatomy Laboratory Workers Exposed to n-Hexane, Toluene, Methyl Ethyl Ketone and Formaldehyde, Biomarkers, 7 (2), 2002, pp. 151-161.
 - Khaldoun Nijem; Petter Kristensen; Syvert Thorud; Awni Khatib; et al., Solvent Exposures at Shoe Factories and Workshops in Hebron City, West Bank, International Journal of Occupational and Environmental Health, July 2001.

- 11-Ehab R. Abdelraouf; Fateheya M. Metwally; Hend Rashad; Saida Hammad, op. cit.
- 12- Paints & Coatings Solvents Air Monitoring Applications, <https://www.sigmaaldrich.com> › air-testing › paints-and
- 13-Javid Dehghan Haghighi; Maryam Hormozi; Abolfazl Payandeh, Blood Serum Levels of Selected Biomarkers of Oxidative Stress Among Printing Workers Occupationally Exposed to Low-Levels of Toluene and Xylene, *Toxicology and Industrial Health*, 38(1), 2022, 074823372210925. DOI:10.1177/07482337221092501
- 14-Acetone, 2017. https://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/acetone.html
- 15-Stacy Sampson and Alicia Sparks Akers, What is Acetone, and Does It Have Risks? July 22, 2021. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/what-is-acetone>
- 16-Benzene as Contaminant, June 24th, 2016. <https://www.andersonprocesssolutions.com/benzene-as-contaminant/>
- Mitra Gholami; Hamid Reza Nassehinia; Ahmad Jonidi-Jafari; Simin Nasser; Ali Esrafil, Comparison of Benzene & Toluene Removal from Synthetic Polluted Air with Use of Nano PhotocatalyticTiO₂/ ZNO Process, *Journal of Environmental Health Science & Engineering*, 12(45), 2014, pp. 1- 8. <http://www.ijehse.com/content/12/1/45>
- 17-Barton C., Benzene, *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, 2014, pp. 415- 418. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00364-X>
- Mitra Gholami; Hamid Reza Nassehinia; Ahmad Jonidi-Jafari; Simin Nasser; Ali Esrafil, *Ibid.*
- 18-Dopamine ELISA Kit, Abnova, Catalog Number KA1887. www.abnova.com
- 19-Norepinephrine ELISA Kit, Abnova, Catalog Number KA1891. www.abnova.com
- 20-Serotonin ELISA Kit, Enzo, Catalog # ADI-900-175. www.enzolifesciences.com
- 21-TNF- α (Human), Cat. No.: EK-072-28, Phoenix Pharmaceuticals, Inc. www.PhoenixPeptide.com
- Hauner, H.; Bender, M.; Haastart, B.; Hube, F., Plasma Cocentration of Soluble TNF- α Receptors in Obese Subjects, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, Dec, 22(12), 1998, pp. 1239-1243.
- 22-Human IL-6 ELISA Kit, Thermo Scientific, www.thermoscientific.com/pierce
- Chan and Perlstein, Eds., *Immunoassay, A Practical Guide*, Chan and Perlstein, Eds., Academic Press, New York, 1987, p. 71.
- 23-Human Caspase-3 (active), invitrogen ELISA Kit, Catalog # KHO1091. www.invitrogen.com
- Boatright, K. M.; et al., Mechanism of Caspase Activation, *Curr. Opin> Cell Biol.*, 15, 2003, pp. 725-731.
- 24-Oxidative DNA Damage ELISA Kit (8-OHdG Quantitation), Catalog No. STA-320, Cell Bio Labs, INC.
- Patel, P. R.; Bevan, R. J.; Mistry, N.; Lunec, J., J., *Free Radic. Biol. Med.*, 42, 2007, pp. 552-558.
- 25-Peggy, L. Olive and Judit, P. Banath, The Comet Assay: A Method to Measure DNA Damage in Individual Cells, *Nature Protocols*, Vol.1, 2006, pp. 23-29.
- 26-Diane Kiernan (Ed.), *Natural Resources Biometrics, One-Way Analysis of Variance*, Milne Open Textbooks, Milne Library Publishing, Chapter 5, 2012.

- 27–The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Organic Solvent Neurotoxicity, Current Intelligence Bulletin 48, DHHS (NIOSH) Publication Number 87-104, March 1987, Last Reviewed June 6, 2014.
- Ikeda, M., Public Health Problems of Organic Solvents, *Toxicology Letters*, Volumes 64–65, December 1992, pp. 191-201.
[https://doi.org/10.1016/0378-4274\(92\)90189-Q](https://doi.org/10.1016/0378-4274(92)90189-Q)Get rights and content
 - Browning E., *Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*, Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Publishing Company, 1965.
- 28–Hathaway, G. J. and Proctor NH, Proctor and Hughes' *Chemical Hazards of the Workplace*. 5th edn. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2004, pp. 681–682.
- 29–Beverly M. Kulig, *Methods and Issues in Evaluating the Neurotoxic Effects of Organic Solvents in Behavioral Measures of Neurotoxicity: Report of a Symposium*, Russell RW, Ebert Flattau P, Pope AM, Editors, National Research Council (US) U.S. National Committee for the International Union of Psychological Science; Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
- 30–Jinhee Kim; Juhee Lim; Seong-Hee Moon; Kwang-Hyeon Liu; Hyun Jin Choi1, Toluene Inhalation Causes Early Anxiety and Delayed Depression with Regulation of Dopamine Turnover, 5-HT1A Receptor, and Adult Neurogenesis in Mice, *Biomol Ther.*, 28(3), 2020, pp. 282-291.
- Aysha A. Alshareef and Maha Ibrahim, Neurological and Biological Toxicity of Subchronic Exposure to Inhaled Benzene in Male Rats, *J. Biochem. Tech.*, 11 (2), 2020, pp. 52-59. ISSN: 0974-2328.
- 31–Beckley JT; Evins CE; Fedarovich H; Gilstrap MJ; Woodward JJ., Medial Prefrontal Cortex Inversely Regulates Toluene-Induced Changes in Markers of Synaptic Plasticity of Mesolimbic Dopamine Neurons, *J. Neurosci.*, 33(2), 2013, pp. 804–813. [PubMed: 23303956].
- Jacob T Beckley and John J Woodward, Review, Volatile Solvents as Drugs of Abuse: Focus on the Cortico-Mesolimbic Circuitry, *Neuropsychopharmacology*, 38, 2013, pp. 2555–2567.
 - U.S. Department of Health and Human Services, Organic Solvents (Acute Exposure to Solvents, Anesthetics, or Sedatives "SAS" Toxidrome), Report to the Toxic Chemical Syndrome Definitions and Nomenclature Workshop, DHS, NLM, May 2012, Last Updated August 16, 2021.
 - Riegel A. C.; Zapata A.; Shippenberg T. S.; French E. D., The Abused Inhalant Toluene Increases dopamine Release in the Nucleus Accumbens by Directly Stimulating Ventral Tegmental Area Neurons, *Neuropsychopharmacology*, 32, 2007, pp. 1558–1569. doi: 10.1038/sj.npp.1301273.
 - U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Benzene, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, August 2007.
 - Riegel AC. and French ED., An Electrophysiological Analysis of Rat Ventral Tegmental Dopamine Neuronal Activity During Acute Toluene Exposure, *Pharmacol Toxicol.*, 85(1), 1999, pp. 37-43.
 - Stengard K.; Hoglund G.; Ungerstedt U., Extracellular Dopamine Levels Within the Striatum Increase During Inhalation Exposure to Toluene: A Microdialysis Study in Awake, Freely Moving Rats, *Toxicol. Lett.*, 71, 1994, pp. 245–255. doi: 10.1016/0378-4274(94)90111-2.
- 32–Apawu A. K.; Mathews T. A.; Bowen S. E., Striatal Dopamine Dynamics in Mice Following Acute and Repeated Toluene Exposure. *Psychopharmacology (Berl.)*, 232, 2015, pp. 173–184. doi: 10.1007/s00213-014-3651-x.
- 33–WHO, Nordic Council of Ministers, *Organic Solvents and the Central Nervous System*, EH5. Copenhagen, Denmark: World Health Organization and Nordic Council of Ministers, 1985, pp. 1-39.

- 34-U.S. Environmental Protection Agency, Toxicological Review of Benzene, (Noncancer Effects). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS), Washington DC, October 2002. CAS No. 71-43-2, EPA/635/R-02/001F
- U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Benzene, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, August 2007.
- 35-Ibid.
- 36-U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Toluene, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, June 2017.
- Glenn D. Ritchie; Kenneth R. Still; William K. Alexander; Alan F. Nordhol; Cody L. Wilson, John Rossi; David R. Mattie, A Review of the Neurotoxicity Risk of Selected Hydrocarbon Fuels, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 4, 2001, pp. 223-312.
- 37-Toluene Air Quality Guidelines, Chapter 5.14, Second Edition, WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark, 2000.
- 38-WHO, Nordic Council of Ministers, op. cit.
- 39-U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Toluene, op. cit.
- 40-Dick, F. D., Solvent Neurotoxicity, *Occup Environ Med*, 63, 2006, pp. 221-226. doi: 10.1136/oem.2005.022400
- 41-Ehab R. Abdelraouf and Fateheya M. Metwally; Hend Rashad; Saida Hammad, op. cit.
- 42-U.S. Department of Health and Human Services, Toxicological Profile for Benzene, op. cit.
- 43-Porter A. G. and Jänicke, R. U., Emerging Roles of Caspase-3 in Apoptosis Cell Death Differ, 6 (2), 1999 Feb., pp. 99-104. doi: 10.1038/sj.cdd.4400476.
- 44-Fatemeh Zolghadr; Majid Sadeghizadeh; Naser Amirzadeh; Saman Hosseinkhani; Shima Nazem, How Benzene and its Metabolites Affect Human Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell, *Toxicology Letters*, Volume 214(2), 17 October 2012, pp. 145-153.
- 45-Ufuk Taş; Fatih Ekici1; Fatih Koç; Erkan Söğüt; Murat Ayan; Tuncay Kuloğlu; Akgül Arıcı; Birsen Özyurt, Acute Cardiotoxic Effects of High Dose Toluene: An Experimental Study, *Anadolu Kardiyol Derg*, 4(13), 2013, pp. 3-8.
- 46-Ozaktay AC; Kallakuri S, Takebayashi T; et al., Effects of Interleukin-1 beta, Interleukin-6, and Tumor Necrosis Factor on Sensitivity of Dorsal Root Ganglion and Peripheral Receptive Fields in Rats, *Eur Spine J.*, 2006, pp. 1-9.
- 47-Azza Sajid Jabbar and Eman T. Ali, Impact of Petroleum Exposure on Some Hematological Indices, Interleukin-6, and Inflammatory Markers of Workers at Petroleum Stations in Basra City, *Journal of Environmental and Public Health*, Volume 2020, Article ID 7693891, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/7693891>
- Helen Guo; Stacy Ahn; Luoping Zhang, Benzene-Associated Immuno-suppression and Chronic Inflammation in Humans: A Systematic Review, *Occup Environ Med.*, oemed-2020-106517, Published online 2020 Sep 16. doi: 10.1136/oemed-2020-106517.
- 48-Omaima I. Abdel Hamid ; Ayat M. Domouky; Yara M. El-fakhara, Molecular Evidence of the Amelioration of Toluene Induced Encephalopathy by Human Breast Milk Mesenchymal Stem Cells, *Scientific Reports*, 12, 2022, 9194. <http://www.nature.com/scientificreports>
- 49-Manuel F. Giraldo-Velásquez; Iván N. Pérez-Osorio; Alejandro Espinosa-Cerón; Brandon M. Bárcena; Gladis Frago; Mónica Torres-Ramos; Nayeli Pérez-Martínez; Edda Sciutto, Intranasal Methylprednisolone Ameliorates Neuroinflammation Induced by Chronic Toluene Exposure, *Pharmaceutics*, 14(6), 2022, 1195. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061195>

Assesment of the Toxic Effects of Kolla and Benzene Abuse on Some Biochemical Parameters of Abusers

Inas El-Gaafarawi

The abuse of inhalants (volatile substances) presents a challenge to drug abuse research. Although abuse is common and associated with adverse outcomes that may exceed those of other psychoactive drugs, inhalants remain the least studied class of psychoactive substances. It is also apparent that many individuals who abuse them are exposed to complex mixtures of solvents that may produce effects different from those observed with a single substance. However, the toxicity of the mixtures still needs to be studied.

This research aims to evaluate the toxic effects of intentional acute inhalation of each of Kolla (a mixture of toluene, hexane, and acetone) and benzene on some biochemical parameters of abusers, as they are the most commonly abused inhalants in Egypt, by measuring blood plasma levels of serotonin, dopamine, norepinephrine, tumor necrosis factor, interleukin-6, caspase-3, oxidative DNA damage, DNA Comet assay. The study sample included 22 male subjects, who were randomly selected from individuals with acute poisoning as a result of inhaling Kolla (12 subjects) and benzene (10 subjects) in order to provide information on the misuse of inhalants and the associated health effects.

The results showed an increase in the levels of dopamine and norepinephrine and a decrease in the level of serotonin in the blood plasma. The results also showed damage to the DNA, with a significant increase in the content of the blood plasma of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG). Also, a marked increase in caspase-3 activity and cytokine levels (tumor necrosis factor, interleukin-6) in blood plasma.

It could be concluded that intentional acute inhalation of Kolla or benzene has toxic effects in varying proportions on the central nervous system, genes, stimulates the process of programmed cell death (apoptosis) and the release of inflammatory mediators, which lead to serious health consequences. Therefore, it is necessary to give greater attention to the development of prevention and treatment programs for "inhalation abuse", which do not currently exist, but there is an urgent need for them.

Keywords: volatile substances - solvents - benzene - glue - acute poisoning- biochemical parameters of the body.