



บทที่ 1

บทนำและการสอบสวนเอกสาร

1.1 คำนำ

บอแรกซ์เป็นสารเคมีชนิดหนึ่งซึ่งอาจพบเจือปนในอาหาร โดยทำให้อาหารน่ารับประทานขึ้น เป็นสารที่มีราคาถูกและหาซื้อได้ทั่วไป จึงมีผู้นิยมนำมาผสม เพื่อปรุงแต่งรสอาหารกันอย่างแพร่หลาย การบริโภคอาหารที่มีบอแรกซ์เจือปนอยู่ติดต่อกันนานๆ จะทำให้มีการสะสมของบอแรกซ์ในร่างกาย และถ้าปริมาณสูงพออาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้ ส่วนเอทธานอลก็เป็นเครื่องดื่มที่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย ในร่างกายเอทธานอลจะถูกเผาผลาญส่วนใหญ่โดยตับ ให้มาอยู่ในสภาพของ acetaldehyde ซึ่งมีพิษต่อตับ และอวัยวะอื่นๆ มาก ในภาวะปกติการได้รับสารบอแรกซ์และเอทธานอลจะทำให้มีการรบกวนต่อระบบเอ็นไซม์และขบวนการสังเคราะห์สารโมเลกุลใหญ่ต่างๆ ในเซลล์ ผลดังกล่าวจะเด่นชัดขึ้นเมื่อเรามีความต้องการใช้ขบวนการสังเคราะห์สารต่างๆ เพิ่มขึ้นกว่าในภาวะปกติ เช่นในกรณีที่มีการงอกยแพร่ของตับ ดังนั้นการศึกษาถึงผลของบอแรกซ์และเอทธานอลต่อการงอกยแพร่ของตับจึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจ จากผลการศึกษานี้สามารถใช้เป็น model ที่จะทดสอบความเป็นพิษของบอแรกซ์และเอทธานอลในภาวะที่มีการงอกยแพร่ของตับในคนได้.

## 1.2 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับบอแรกซ์

สารประกอบของโบรอนที่สำคัญได้แก่บอแรกซ์ ( $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) และกรดบอริก ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) บอแรกซ์เป็นผลึกสีขาวละลายได้ในน้ำ ในภาวะที่เป็นกรด บอแรกซ์สามารถเปลี่ยนกลับเป็นกรดบอริกได้ ในปัจจุบันบอแรกซ์มีความสำคัญเกี่ยวข้องกับชีวิตประจำวันอย่างมากเนื่องจากเป็นสารที่ได้ปรุงแต่งรสอาหาร ในประเทศไทยมีหลักฐานว่ามีการใช้บอแรกซ์เจือปนในอาหารมาเป็นเวลานาน กรมวิทยาศาสตร์กระทรวงอุตสาหกรรมเคยออกประกาศชี้แจงอันตรายอันอาจเกิดจากการใช้บอแรกซ์ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2498 ( วิทยาศาสตร์, กรม. 2517 ) แต่หลังจากนั้นยังคงมีการใช้บอแรกซ์เจือปนในอาหารอยู่ตลอดมา จากรายงานวารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ปี พ.ศ. 2503 สามารถตรวจพบบอแรกซ์ถึง 78.75 % จากตัวอย่างผงชูรสทั้งหมด 865 ตัวอย่าง ( สนิท. 2503 ). ในปี พ.ศ. 2516 จากผลการตรวจอาหาร 116 ตัวอย่างเช่น แมงกะพรุน, ลูกชิ้น, กุ้ง, แหนมสด, ไม้ไอศกรีม, หมูยอ, และหัวไชโป๊. พบว่ามีบอแรกซ์อยู่ 66 ตัวอย่าง ( วิทยาศาสตร์การแพทย์, กรม. 2516 ) ในปี พ.ศ. 2517 จากผลการตรวจอาหาร 34 ตัวอย่างพบบอแรกซ์ 31 ตัวอย่าง, ผลการตรวจแมงกะพรุนและกุ้งสด ที่จะส่งไปขายต่างประเทศ 22 ตัวอย่างพบบอแรกซ์ 12 ตัวอย่าง ( วิทยาศาสตร์การแพทย์, กรม. 2517 ) ในปี พ.ศ. 2518 จากผลการตรวจผงชูรส 14 ตัวอย่างพบบอแรกซ์ 1 ตัวอย่าง ( วิทยาศาสตร์การแพทย์, กรม. 2518 ) ในปี พ.ศ. 2520 จากตัวอย่างอาหาร 11 ตัวอย่าง ซึ่งได้แก่ หับหิมกรอบ, ลอดช่อง, ครองแครง, รวมมิตร, และสาเกเม็คใหญ่สามารถตรวจพบบอแรกซ์ทุกตัวอย่างในปริมาณต่างๆ กัน ตั้งแต่ 0.007 ถึง 1.185 % ( วิทยาศาสตร์การแพทย์ กรม. 2520 ) ในต่างประเทศเคยใช้กรดบอริกผสมในแป้งฝุ่นสำหรับเด็ก ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อโรคและเชื้อราและใช้เป็นสารถนอมอาหาร ส่วนบอแรกซ์ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อโรคและใช้ในการทำความสะอาด ต่อมาพบว่าทั้งกรดบอริกและบอแรกซ์สามารถทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ใช้ โดยทำให้เกิดอาการผิวหนังอักเสบเป็นผื่นแดง, คัน, ทำให้ผมร่วง ถ้ารับประทานเข้าไปจะทำให้เกิดอาการอาเจียร, ท้องร่วง, และเป็นไข้ ( Arena, 1963, Belish et al, 1969, George, 1965, Tom, 1970, Wong et al, 1964 )

ได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงผลของบอแรกซ์ต่อสิ่งที่มีชีวิต พบว่าโบรอนมีส่วนกระตุ้นการสร้าง RNA ในตับหนู ( Wesser, 1967 ) บอเรต ( เกลือของกรด

บอริค ) มีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ urate oxidase จากไตัว ( Truscoe, 1968 ) บอริคอาจทำให้เกิดภาวะขาด riboflavin ในหนูเนื่องจากบอริคทำให้โปรตีนจับกับ riboflavin ได้น้อยลง ( Role et al, 1972 ) ในหนูที่ได้รับสารละลายบอริคซึ่งมีโบรอน 140 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเพียงครั้งเดียวจะมีผล ทำให้ระดับเอนไซม์ fructose 1,6-diphosphatase ในตับสูงขึ้นภายในเวลา 4 ชั่วโมง และยังไม่มีผลห้าม anaerobic glycolysis ใน homogenate ของตับและสมอง ( Akagi et al, 1963 ) โบรอนมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ alkaline phosphatase ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน glucose-6-phosphate ไปเป็นกลูโคส ( Zittle et al 1950 ) แต่เอนไซม์ hexokinase ซึ่งเร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยนกลูโคสไปเป็น glucose-6-phosphate ไม่ถูกกด จะทำให้มีการสร้าง lactic acid น้อยลง ( Akagi et al, 1963 ) บอริคสามารถผ่านเข้าสู่เม็ดเลือดแดงได้ทำให้มีผลในการลด reduction ของ methemoglobin เนื่องจากบอริคสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ glyceraldehyde phosphate dehydrogenase ซึ่งเป็นตัวเร่งการสร้าง NADH ( Kaneshima et al, 1968 ) และบอริคยังสามารถจับกับ NAD<sup>+</sup> และ NADH ( Johnson et al, 1976 ) ทำให้ขาด NADH สำหรับการ reduce methemoglobin ทำให้มีการคั่งของ methemoglobin ซึ่งจะเป็สาเหตุที่ทำให้เม็ดเลือดแดงตายในเวลาต่อไป ( Jandel et al, 1960 และ Jandel et al, 1961 ) บอริคสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase จากยีสต์โดยบอริคจะจับกับ NAD-enzyme complex ทำให้เอทานอลไม่สามารถจับกับเอนไซม์ ( Gonedy, 1961, Smith and Johnson, 1976 ) และบอริคสามารถจับกับ NAD<sup>+</sup> ได้ดีกว่า NADH ( Johnson et al, 1976 ) ทำให้เชื่อว่าบอริคมีพิษต่อเซลล์โดยการก่ปฏิกิริยาที่ต้องใช้ pyridine nucleotide เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

จากการหาค่า LD50 พบว่าในหนูพันธุ์ Sprague-Dawley LD50 ของบอริคมีค่า 4.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในเพศผู้และ 4.98 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในเพศเมีย LD50 ของกรดบอริคมีค่า 3.45 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในเพศผู้และ 4.08 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมในเพศเมีย ในหนูพันธุ์ Long-Evans เพศผู้

LD 50 ของบอแรกซ์มีค่า 6.08 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมและ LD50 ของกรดบอริกมีค่า 3.16 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม การได้รับบอแรกซ์หรือกรดบอริกในปริมาณสูงๆ เป็นเวลานานติดต่อกันจะทำให้การเจริญเติบโตของหนูลดลง หนูกินอาหารได้น้อยลง, ผิวหนังที่ฝ่าเท้าและหางลอก ( Weir and Fisher, 1971 ) ในคนที่ถึงแก่กรรมเนื่องจากได้รับกรดบอริกในปริมาณสูงพบว่ามี intracytoplasmic inclusions อยู่ในตับอ่อน เชื่อว่าการที่มี inclusions เกิดขึ้น จะเป็นสาเหตุที่ทำให้เนื้อเยื่อของตับอ่อนส่วนที่สร้างน้ำย่อยเกิดการเปลี่ยนแปลงในทางเสื่อม ( Fisher, 1951 )

ผลของไบรอนต่อระบบสืบพันธุ์ พบว่าการได้รับบอแรกซ์ครั้งเดียว จำนวนมาก คือประมาณ 50% w/v ของบอแรกซ์หรือกรดบอริกในน้ำกลั่น ( Weir and Fisher, 1971 ) หรือประมาณ 450 มิลลิกรัมไบรอนต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ( Dixon et al, 1976 ) จะไม่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ของหนูพันธุ์ Sprague-Dawley ถ้าได้รับต่ำกว่าขนาดที่ทำให้มีผลเรื้อรังคือ ประมาณ 6.0 มิลลิกรัมไบรอนในน้ำกลั่น 1 ลิตรให้หนูกิน 90 วันติดต่อกันจะไม่มีผลต่อระบบสืบพันธุ์ ( Dixon et al, 1976 ) แต่ถ้าให้ในขนาด 1,750 หรือ 5,250 ส่วนในล้านส่วนของไบรอนผสมในอาหารให้หนูกิน 90 วันติดต่อกัน จะมีผลทำให้อัตราการตกไข่ลดลง, น้ำหนักรังไข่ลดลง ( Weir and Fisher, 1971 ) ถ้าเป็นขนาดที่ทำให้มีผลเรื้อรัง โดยให้ไบรอนในขนาด 1,170 ส่วนในล้านส่วนของอาหารให้หนูกิน 2 ปี ติดต่อกัน ( Weir and Fisher, 1971 ) หรือให้ไบรอนขนาด 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมผสมในอาหารให้หนูกิน 2 ปีติดต่อกัน ( Krasovskii et al, 1976 ) จะทำให้อัตราและรังไข่ฝ่อ ( Weir and Fisher, 1971 ) จำนวน spermatozoa ลดลง ความสามารถในการเคลื่อนไหวของ spermatozoa ลดลง ความทนทาน ต่อสภาพที่เป็นกรดของ spermatozoa ลดลง ( Krasovskii et al, 1976 )

เนื่องจากบอแรกซ์สามารถสร้าง hydrogen bond โดยจับกับหมู่ -OH ของสารประกอบที่มีหมู่ -OH มาก ดังนั้นการให้ D-glucose เข้าไปพร้อมกับบอแรกซ์ จะลดความเป็นพิษของบอแรกซ์แบบเฉียบพลันได้เนื่องจาก D-glucose มีหมู่ -OH มาก ทำให้บอแรกซ์ส่วนใหญ่ไปจับกับหมู่ -OH ของ D-glucose จึงเหลือบอแรกซ์จำนวนน้อยลงที่จะมีผลต่อเซลล์ ( Easterday and Farr, 1961, Easterday and Hamel, 1963 )



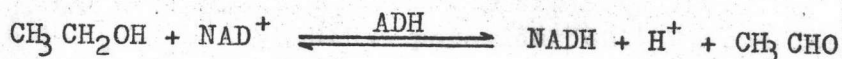
### 1.3 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับเอทานอล

เอทานอล ( $C_2H_5OH$ ) เป็นของเหลวใสไม่มีสีในธรรมชาติได้จากการหมักน้ำตาลโดยยีสต์ เนื่องจากเอทานอลมีผลต่อระบบประสาททำให้ผู้ดื่มคลายความเครียด จึงทำให้เครื่องดื่มที่มีเอทานอลผสมอยู่เป็นที่นิยมอย่างแพร่หลาย (Lieber, 1976) เอทานอลถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร โดยจะถูกดูดซึม จากกระเพาะอาหาร ประมาณ 20% ที่เหลือถูกดูดซึมทางลำไส้เล็ก ความเข้มข้นของเอทานอลที่จะถูกดูดซึมได้ดีที่สุดคือ 10 - 20 % ในน้ำ ประสิทธิภาพของการดูดซึมขึ้นกับองค์ประกอบหลายอย่าง เช่น ปริมาณที่ดื่ม ความเข้มข้น และชนิดของเครื่องดื่มที่มีเอทานอล ปริมาณอาหารที่มีอยู่ในกระเพาะอาหารและความสามารถของผนังกระเพาะอาหารและลำไส้ที่จะให้ เอทานอลซึมผ่าน หลังจากถูกดูดซึมแล้วเอทานอลจะแพร่ไปทั่วร่างกายทางกระแสโลหิตอย่างรวดเร็ว (Pawan, 1972) เอทานอลต่างจากอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตหรือไขมันตรงที่ไม่สามารถสะสมอยู่ในร่างกาย แต่จะถูกกำจัดออกไปอย่างรวดเร็ว ประมาณ 90% จะถูกกำจัดโดยตับ ที่เหลือจะถูกกำจัดผ่านทางไต ปอด และผิวหนัง การเผาผลาญอย่างสมบูรณ์ของเอทานอลไปเป็นน้ำกับคาร์บอนไดออกไซด์จะให้พลังงาน 7.1 กิโลแคลอรีต่อกรัม แต่แคลอรีที่ได้จากเอทานอลเป็นพลังงานที่สูญเปล่า มีส่วนน้อยเท่านั้นที่เกิดประโยชน์ต่อร่างกาย ส่วนใหญ่จะกลายเป็นพลังงานความร้อน การดื่มเครื่องดื่มที่มีเอทานอลผสมอยู่จึงทำให้รู้สึกอึดอัด ซึ่งจะมีผลทำให้รับประทานอาหารได้น้อยลง อันจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่นำไปสู่ภาวะขาดอาหาร (Lieber, 1976)

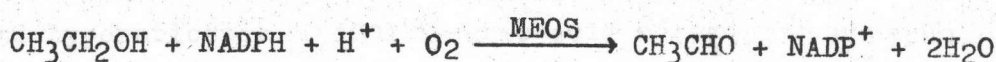
การเผาผลาญของเอทานอลในร่างกาย

เอทานอลที่ถูกกำจัดโดยตับอาศัยการทำงานของเอนไซม์ที่สำคัญ 3 ชนิดคือ

1. alcohol dehydrogenase (ADH) เป็นเอนไซม์ที่พบอยู่ในส่วนของ cytosol ADH ส่วนใหญ่อยู่ในตับ พบจำนวนเล็กน้อยที่ไต (Leleir and Munoz, 1938) ผนังทางเดินอาหาร (Spencer et al, 1964) สมอง (Raskin and Sokoloff, 1968 Raskin and Sokoloff, 1970) และหัวใจ (Forsyth et al, 1976) การเผาผลาญเอทานอลส่วนใหญ่อาศัยการทำงานของเอนไซม์ตัวนี้ (Lieber, 1975, Lieber, 1976) จึงสมการ

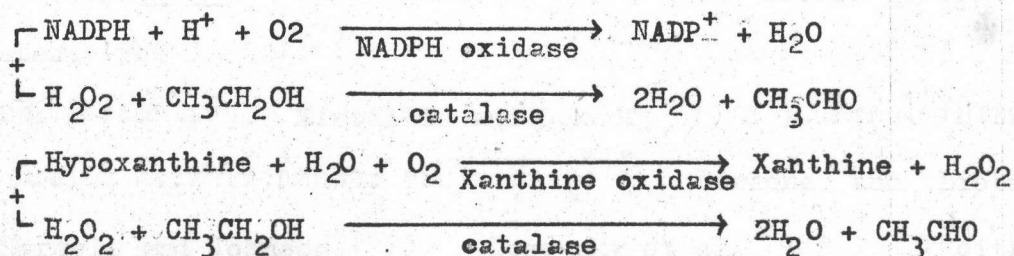


2. Microsomal Ethanol Oxidizing System (MEOS) เป็นเอ็นไซม์ที่พบอยู่ในส่วนของ microsome ในตับของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ปกติทำหน้าที่สลายยาต่างๆ รวมทั้งสามารถช่วยการเผาผลาญเอทานอลให้เป็น acetaldehyde ได้ (Lieber and DeCarli, 1968 a, Lieber and DeCarli, 1968b, Lieber and DeCarli, 1970, Orme-Johnson and Ziegler, 1965) ดังสมการ



การที่เชื่อว่า MEOS สามารถเผาผลาญเอทานอลได้เนื่องจากเมื่อให้ยาที่สามารถกระตุ้นให้ MEOS activity เพิ่มขึ้นเช่น barbiturate จะทำให้เอทานอลถูกกำจัดจากกระแสโลหิตได้เร็วขึ้น (Mezey and Robles, 1974) การดื่มเอทานอลติดต่อกันนานๆ จะสามารถชักนำให้ MEOS activity เพิ่มขึ้นได้ (Lieber, 1970)

3. Catalase เป็นเอ็นไซม์ที่พบอยู่ในส่วนของ peroxisomes สามารถกระตุ้นการเผาผลาญเอทานอลได้เมื่อมี  $\text{H}_2\text{O}_2$  อยู่ด้วย (Keilin and Hartree, 1936, Keilin and Hartree, 1945, Lieber, 1975a) ดังสมการ



ในภาวะปกติในร่างกายปฏิกิริยานี้จะเกิดขึ้นน้อยเนื่องจาก  $\text{H}_2\text{O}_2$  มีจำกัด (Goodman and Tephly, 1968) ปฏิกิริยานี้จึงถูกจำกัดด้วยอัตราการสร้าง  $\text{H}_2\text{O}_2$  มากกว่าจำนวน catalase ที่มีอยู่ (Boveris and Oshino, 1972) และ  $\text{H}_2\text{O}_2$  ที่เกิดขึ้น

ในตับทั้งหมดก็ไม่ได้นำไปใช้ในปฏิกิริยา peroxidation โดย catalase แต่เพียงอย่างเดียว (Oshino et al., 1973)

เอทานอลมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ อย่างกว้างขวาง การที่ระดับ NADH ในเซลล์สูงขึ้นเนื่องจากการสลายเอทานอลไปเป็น acetaldehyde จะทำให้เกิดความผิดปกติในขบวนการเผาผลาญที่เกี่ยวข้องกัน NADH เช่นทำให้เกิดภาวะ hyperlactacidemia เนื่องจาก pyruvate ถูกเปลี่ยนเป็น lactate ได้มากขึ้น lactate จำนวนมากๆ จะมีผลไปลดความสามารถของไตในการขับถ่าย uric acid ทำให้มีอาการของ second hyperuricemia และการที่มี uric acid คั่งอยู่ในเลือดมากจะทำให้เกิดภาวะ acidosis (Lieber, 1975) NADH ที่เพิ่มขึ้นยังทำให้  $\alpha$ -glycerophosphate เพิ่มขึ้น ทำให้มีการสะสมของ triglyceride ในตับ (Nikkila and Ojala, 1963) และยังมีผลกระตุ้นให้มีการสร้าง fatty acid เพิ่มขึ้น (Gordon, 1972 และ Lieber and Schmid, 1961) ในขณะที่เดียวกัน fatty acid ก็ถูกสลายน้อยลงเนื่องจากการทำงานของ citric acid cycle ถูกกดเพราะ mitochondria สามารถใช้ hydrogen ที่ได้จากการสลายเอทานอลแทน hydrogen ที่เกิดจากการสลายของ 2-carbon จาก fatty acid (Kiessling and Pilstron, 1971, Svoboda and Manning, 1964) ดังนั้นจะทำให้มีการสะสมของไขมันในตับทั้งจากไขมันที่สร้างขึ้นในร่างกายและจากอาหารที่รับประทานเข้าไป (Ashworth et al., 1965, Lieber et al., 1965, Lieber et al., 1966, Lieber et al., 1969 และ Lieber, 1966) การได้รับเอทานอลจำนวนมากๆ เพียงครั้งเดียวก็มีผลเพิ่มปริมาณไขมันในกระแสโลหิต (Mistillis and Ockner, 1972) และถ้าได้รับเอทานอลติดต่อกันนานๆ ก็จะทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงได้ (Borazona and Lieber, 1970, Harnell and Johnson, 1973, Losowsky et al., 1963) การที่ citric acid cycle ถูกกดและการที่มี fatty acid ในเลือดมากจะทำให้มีสารพวก ketone อยู่ในกระแสโลหิตมาก (Lefevre et al., 1970, Williamson et al., 1969) การที่มี NADH เพิ่มขึ้นจะกีดการเปลี่ยน gluconate ไปเป็น  $\alpha$ -ketoglutarate โดยเอ็นไซม์ glutamic dehydrogenase ทำให้ลด gluconeogenesis จาก amino acid ซึ่งปกติจะเข้าสู่ citric acid cycle (Frieden, 1959) ทำให้เกิด ภาวะ

กลูโคสในเลือดต่ำ ( Freindel et al, 1962 และ Lumeng and Davis, 1970 )  
 เนื่องจาก acetaldehyde เป็นสารที่มีความไวต่อปฏิกิริยามากจึงอาจทำให้เกิดพิษโดยตัวมันเอง เช่นไปก่อกการทำงานของ shuttle system ในการพา NADH และ NADPH เข้าสู่ mitochondria ก่อกการทำงานของ oxidative phosphorylation acetaldehyde มีผลเพิ่ม MEOS activity เชื่อว่าเนื่องมาจากการที่มีเอ็นไซม์ acetaldehyde dehydrogenase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เร่งการสลาย acetaldehyde ไป เป็นน้ำ และคาร์บอนไดออกไซด์ส่วนใหญ่ มีอยู่ใน mitochondria ระดับ acetaldehyde ที่สูงขึ้นในเลือดภายหลังการได้รับเอทานอลจึงมีผลไปกระตุ้นการสร้างเอ็นไซม์ acetaldehyde dehydrogenase ทำให้ MEOS activity เพิ่มขึ้นด้วย ( Lieber, 1975 ) นอกจากนี้ acetaldehyde ยังมีผลก่อกการทำงานของ CoA ในปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับ trans-acetylation เชื่อว่าเกิดจากการสร้าง semimercaptide หรือ mercaptide bond ระหว่าง acetaldehyde กับหมู่ -SH ของ CoA ทำให้ active site ของ CoA ถูกปิดกั้น ( Ammen et al, 1969 )

การดื่มเอทานอลติดต่อกันนานๆ อาจชักนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง จากสภาพคัมที่มีไขมันสะสมอยู่มากไปสู่ภาวะคัมอีกเสบเนื่องจากการตายของเซลล์ ( Schaffner and Pepper, 1970 ) และจะกลายเป็นคัมแข็งในที่สุด ( Lieber, 1975 b ) โดยมีการเพิ่มการสะสมของเนื้อเยื่อ fibrous ในตับ ( Feinman and Lieber, 1972 ) เชื่อว่าเอทานอลอาจมีพิษโดยตรงต่อ subcellular functions ซึ่งนำไปสู่ภาวะการมีไขมันสะสมอยู่มากในตับโดยการมีผลโดยตรงต่อ cell membrane, mitochondria และ endoplasmic reticulum ( French, 1968 และ Iseri et al, 1966 ) คนที่ดื่มเอทานอลติดต่อกันนานๆ จะมีโอกาสเป็นมะเร็งของตับได้มากกว่าคนปกติ เนื่องจากเอทานอลมีผลทำลาย mucous membrane ซึ่งอาจเป็นการเพิ่มความไวในการตอบสนองต่อสารที่ทำให้เกิดมะเร็ง ( Elzay, 1969 ) พบว่าคนที่เป็นคัมแข็ง จะมีโอกาสเป็นมะเร็งของตับ 8 ถึง 30% ( Lee, 1966 และ Leevy et al, 1964 )

เอทานอลมีผลลดการสังเคราะห์โปรตีนในตับอ่อน ( Sardesai and Orten, 1968 ) และในตับ ( Merland and Sjetnan, 1976, Rothschild et al, 1975 )



พบว่าโปรตีนที่ถูกกีดการสังเคราะห์คือ albumin ซึ่งมีผลเหมือนกับในภาวะที่เป็นโรคบางชนิดซึ่งทำให้ albumin มีระดับต่ำลง ( Jeejeebhoy et al, 1972 และ Rothschild et al, 1975 ) เอชซานอลที่มีความเข้มข้นสูงๆ จะสามารถทำอันตรายต่อระบบ ทางเดินอาหารได้ โดยจะทำให้เกิดการอักเสบที่เยื่อผิวของผนังทางเดินอาหาร เนื่องจากสารไขมันที่คาบอยู่ที่เยื่อผิวทางเดินอาหารถูกละลายออกด้วยเอชซานอล ทำให้เยื่อผิวทางเดินอาหารมีโอกาสสัมผัสโดยตรงกับกรดเกลือที่สร้างมาจากกระเพาะอาหาร ทำให้เกิดการอักเสบขึ้น ( Eastwood and Kirchner, 1974 ) ในภาวะที่ได้รับเอชซานอลในขนาดที่ทำให้มีผลอย่างเฉียบพลัน จะมีผลเพิ่มการผลิต gastrin จากกระเพาะอาหาร ( Woodward et al, 1957 ) และลดการผลิตน้ำย่อยจากตับอ่อนในส่วนที่เป็นน้ำ และ bicarbonate ( Tiscornia et al, 1973 ) แต่ในภาวะที่ได้รับเอชซานอล ในขนาดที่ทำให้มีผลอย่างเรื้อรังจะมีผลกระตุ้นการผลิตน้ำย่อยจากตับอ่อน ในส่วนที่เป็นโปรตีน ( Sales, 1971 ) การดื่มเอชซานอลติดต่อกันนานๆ จึงทำให้ร่างกายถูกซึมอาหารบางอย่างได้ลดลง เช่น วิตามิน B<sub>1</sub> ( Tomasle et al, 1968 ) และ B<sub>12</sub> ( Lindenbaum and Lieber, 1969 )

การดื่มเอชซานอลมากๆ จะมีผลกระทบต่อการทำงานของหัวใจ อาจทำให้หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอทั้งๆ ที่ลิ้นหัวใจยังคงปกติ ( Talbott, 1975 ) ซึ่งเอชซานอลอาจมีผลห้ามหรือกระตุ้นการทำงานของหัวใจก็ได้ ( Lochner et al, 1969 ) เอชซานอลมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อซึ่งอาจทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแอ ปวดกล้ามเนื้อ หรือกล้ามเนื้อบวม ( Perkoff, 1971 ) เอชซานอลมีผลต่อระบบโครงกระดูก โดยทำให้มีการเพิ่ม การขับแคลเซียมออกมากับปัสสาวะ ทำให้ร่างกายปรับตัวโดยกระตุ้นการผลิต parathyroid hormone ซึ่งจะมีผลกระตุ้นให้ osteoclast และ osteocyte ดึงแคลเซียมออกจากกระดูกและกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง osteoclast เพิ่มขึ้น ถ้าร่างกายได้รับอาหารที่มีแคลเซียมไม่พอเพียงจะมีผลทำให้กระดูกอ่อนแอลงได้ ( Saville, 1975 ) เอชซานอลมีผลห้ามการสร้าง megakaryocyte ( Sullivan and Herbert, 1964 ) และลดการทำงานของ platelet ( Haut and Cowan, 1974 ) ทำให้เกิดการขาด folate ( Herbet et al, 1963 ) และทำให้ร่างกายมีโอกาสติดเชื้อได้มากขึ้นเนื่องจาก ความ

สามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันลดลง ( Eichner, 1973 )

เอทธานอลมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางโดย acetaldehyde ที่เกิดจากการสลายเอทธานอลจะมีผลแข่งกับ aldehyde อื่นๆ ภายในสมองในการทำปฏิกิริยากับเอ็นไซม์ aldehyde dehydrogenase acetaldehyde จำนวนมากๆ จึงมีผลลด metabolism ของ aldehyde อื่นๆ ในสมอง ทำให้มีผลต่อ metabolism ของ 5-hydroxytryptophan และ catecholamine ซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของเซลล์ประสาทโดยตรง ( Walsh et al, 1970 ) นอกจากนี้เอทธานอลยังมีผลลดการส่งผ่านของสารที่มีประจุไฟฟ้าในสมองอีกด้วย ( Israel et al, 1966 )

1.4 ความรู้ทั่วไปเกี่ยวกับการทำ partial hepatectomy ( การตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 )

การแบ่งตัวของเซลล์ที่โตเต็มที่แล้วในภาวะปกติจะมีน้อย แต่ความสามารถในการแบ่งตัวนี้อาจถูกกระตุ้นให้เพิ่มมากขึ้นได้ในบางสภาวะ เช่นในกรณีที่เซลล์จำนวนมากถูกทำลายโดยสารบางชนิด อาทิ คาร์บอนเตตราคลอไรด์ ในห้องทดลองนิยมกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวโดยการตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 ซึ่งจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลง หลายอย่างในตับส่วนที่เหลือ อาทิ มีการเพิ่มทั้งขนาดและจำนวนเซลล์ มีการเคลื่อนที่ของเซลล์เพื่อสร้างเป็นเนื้อตับใหม่แทนส่วนที่ถูกตัดออกไป การแบ่งเซลล์แบบ mitosis จะมีขึ้นในช่วงเวลา 24 ชั่วโมงหลังการตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 การเพิ่มจำนวนของเซลล์จะเป็นไปอย่างรวดเร็ว ในระยะเวลา 3 วันแรก หลังจากนั้นจนถึงประมาณวันที่ 14 จะเป็นการเปลี่ยนแปลง เพื่อให้เซลล์อยู่ในสภาพปกติ ( Higgin and Anderson, 1931 ) อัตราการงอกซดเชยของตับจะเป็นสัดส่วนกับจำนวนเนื้อตับที่ถูกตัดออกไป ( Bucher and Swaffield, 1964, MacDonald et al, 1962 ) และจะช้าลงเมื่อสัตว์มีอายุมากขึ้น ( Straube and Patt, 1961 ) การตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 จะทำให้คุณสมบัติบางอย่างของเซลล์เปลี่ยนไป เช่นคุณสมบัติของดีเอ็นเอ ( Eisenberg et al, 1962 ), ปริมาณไกลโคเจน และไขมันภายในเซลล์ ( Simek et al, 1970 ) และ metabolism ของสารบางอย่าง เช่นทำให้ระดับของ thyroxine และ triiodothyronine ลดลงอย่างรวดเร็ว ( Leffert and Alexander, 1976 ) แต่มีการสังเคราะห์สารโมเลกุลใหญ่บางอย่างเพิ่มขึ้น เช่น DNA, RNA และโปรตีน ( Majumdar et al, 1967, Van Lancker, 1970 )

มีองค์ประกอบหลายอย่างที่ควบคุมการแบ่งเซลล์ภายหลังการตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 หนึ่งว่าได้รับจากหนูที่ถูกตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 สามารถกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์ในตับหนูปกติได้ ( Adibi et al, 1959 ) เชื่อว่าการตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 อาจทำให้จำนวนสารห้ามการแบ่งเซลล์ลดลงและมีสารกระตุ้นการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้น ( Pashkis, 1958 ) สารบางอย่างในกระแสโลหิตและจากเนื้อตับเอง อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ ( Alston and Thomson, 1963 ) แสดงว่าเนื้อที่ไหล

ผ่านตับอาจมีส่วนควบคุมการงอกของเซลล์ของตับ ( Weinbren, 1955 ) แต่จากการทำ heterotropic partial autografts พบว่าเลือดที่ไหลผ่านตับอาจไม่มีผลต่อการกระตุ้นให้มีการแบ่งตัวของเซลล์ตับ ( Leong et al, 1964 ) นอกจากนี้ยังพบว่า growth hormone มีผลกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ตับ ( Post et al, 1957 ) แต่ cortisone มีผลทำให้การงอกของเซลล์ตับช้าลงเนื่องจากมีผลห้ามการแบ่งตัวของเซลล์ตับ ( Einhorn et al, 1954, Roberts et al, 1952 ) และห้ามการสังเคราะห์ nucleic acid ( Hoffman et al, 1955 ) ส่วนการที่เซลล์ตับหยุดการแบ่งตัว เมื่อสามารถงอกของเซลล์ตับกับส่วนที่ถูกตัดออกไปนั้นยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน ( Buchner, 1963 )

ภายในเวลา 12 ชั่วโมง หลังการตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 ในหนูจะมี cytoplasmic ribosomes เพิ่มขึ้น 10 ถึง 12 เท่า เนื่องจากการสังเคราะห์ ribosomal RNA และ ribosomal protein เพิ่มขึ้น ( Rizzo et al, 1971 ) และ Rizzo and Webb, 1972 ) การตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 จะทำให้ การทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase เพิ่มขึ้นและจะเพิ่มสูงสุดในช่วงเวลา 12 ถึง 14 ชั่วโมง ( Rocand Busch, 1967, Tsukada and Lieberman, 1964 ) เชื่อว่าเนื่องจากการเพิ่มการสร้างเอนไซม์ชนิดนี้ การเพิ่มจำนวนของ ribosomal RNA สัมพันธ์กับการสังเคราะห์ ribosomal protein ( Chaudhuri and Lieberman 1968 ) และการสังเคราะห์ ribosomal protein ก็มีส่วนสัมพันธ์กับการสังเคราะห์ ribosomal RNA เนื่องจากสารที่สามารถลดการสังเคราะห์ ribosomal RNA จะสามารถ ลดการสังเคราะห์ ribosomal protein ได้ ( Bresnick, 1965 )

การตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 จะทำให้จำนวน RNA ในเซลล์เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อถึงชั่วโมงที่ 6 จะลดลงและเพิ่มสูงสุดอีกครั้งในชั่วโมงที่ 13 แล้วลดลงสู่ระดับปกติเมื่อถึงชั่วโมงที่ 35 ส่วนการสังเคราะห์โปรตีนจะเพิ่มขึ้นในเวลา 2 ชั่วโมงหลังจากนั้นจะลดลงเล็กน้อยแล้วเพิ่มสูงสุดอีกในช่วงชั่วโมงที่ 14 ถึง 15 ( Rabes and Brandle, 1969 ) โปรตีนที่สังเคราะห์ขึ้นส่วนใหญ่เป็น albumin และ fibrinogen ( Majumdar et al, 1967 )

การตัดตับออกประมาณ 3 ใน 4 จะทำให้การสังเคราะห์ DNA เพิ่มขึ้นในชั่วโมง

ที่ 12 ถึง 14 และจะเพิ่มสูงสุดในชั่วโมงที่ 24 (Bray and Brant 1972, Buchner and Swaffield, 1964, Rabes and Brandle, 1969) นอกจากนี้ยังทำให้มีโปรตีนและเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ RNA เพิ่มขึ้น เช่น cytidylic reductase, thymidylic kinase, thymidylic synthetase และ deoxycytidylic deaminase ส่วน DNA polymerase เพิ่มขึ้นเล็กน้อย (Van Lancker, 1970) แม้ว่าการตัดต่อประมาณ 3 ใน 4 จะทำให้ปริมาณไกลโคเจนและไขมันในเซลล์เปลี่ยนแปลงได้ แต่จะไม่มียีนส์ของการสังเคราะห์ DNA (Simek et al, 1970) เชื่อว่าการสังเคราะห์สารโมเลกุลใหญ่ต่างๆ เพื่อทำให้มีการแบ่งเซลล์และการงอกของเซลล์ของตัวอ่อนกับองค์ประกอบหลายอย่าง (Leffert, 1974) จากรายงานของ MacManus และคณะ (Macmanus et al, 1974) พบว่ามีการเพิ่มของ cAMP ในเซลล์ในเวลา 90 นาทีหลังการตัดต่อประมาณ 3 ใน 4 และจะเพิ่มสูงสุดในเวลา 150 นาที จากนั้นระดับจะลดลงเท่าปกติในเวลา 8 ชั่วโมงแล้วเพิ่มสูงสุดอีกครั้งในเวลา 12 ชั่วโมง เชื่อว่า cAMP อาจจะเป็นสารตัวหนึ่งที่มีส่วนควบคุมการงอกของเซลล์ เนื่องจากถ้าให้สารที่สามารถลดระดับ cAMP ในเซลล์ไม่ว่าจะโดยการลดการสร้างหรือการสลาย cAMP ก็ตาม จะมีผลทำให้การงอกของเซลล์ลดลง

จากรายงานการศึกษาและค้นคว้าวิจัยของนักวิทยาศาสตร์หลายท่าน ที่ผ่านมา จะเห็นได้ว่ามีความสัมพันธ์กันระหว่างบอแรกซ์ เอทานอลและการทำ partial hepatectomy โดยบอแรกซ์สามารถจับกับ  $NAD^+$  และ  $NADH$  ซึ่งความสามารถในการจับกับ  $NAD^+$  มีมากกว่า  $NADH$  บอแรกซ์จึงมีผลลดการทำงานของเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ซึ่งต้องการ  $NAD^+$  เป็นตัวรับ hydrogen ในการเผาผลาญเอทานอลไปเป็น acetaldehyde ทำให้  $NADH$  เกิดขึ้นน้อยลง จึงอาจทำให้ความเป็นพิษของเอทานอลเนื่องจาก  $NADH$  ใน เซลล์มีระดับสูงขึ้นน้อยลง และอาจทำให้ความเป็นพิษเนื่องจาก acetaldehyde ลดลงด้วย แต่ในขณะเดียวกันอาจทำให้ระดับเอทานอลสูงอยู่ในร่างกายได้นานกว่าในสภาพ ที่ไม่ได้รับ บอแรกซ์เข้าไป และอาจมีผลทำให้ความเป็นพิษเนื่องจากเอทานอลโดยตรงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การทำ partial hepatectomy ยังทำให้จำนวนเนื้อตับลดลงทำให้จำนวนเอนไซม์ alcohol dehydrogenase ลดลงด้วย เนื่องจากเอทานอลเป็นสารที่มีคุณสมบัติในการ ดูดน้ำได้ดี และยังเป็นตัวทำละลายไขมันที่ดี เอทานอลจึงอาจมีพิษต่อเซลล์ได้มากกว่า ปกติ ในการมีผลรบกวนการทำงานและโครงสร้างของเซลล์ส่วนที่มีน้ำและไขมันประกอบอยู่ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง membrane system ต่างๆ อาทิ cell membrane, mitochondria, endoplasmic reticulum ซึ่งอาจทำให้การทำงานของเซลล์และการแบ่งตัวของ เซลล์ผิดปกติไปจากเดิมได้

นอกจากนี้ในการงอกซอกเซยของตับยังต้องการการผสมผสานของขบวนการสังเคราะห์ต่างๆ หลายอย่าง ซึ่งส่วนมากต้องการพลังงานทั้งในสภาพของ ATP และสารที่มี พลังงานสูงอื่นๆ การที่ระดับ  $NADH$  และ  $NAD^+$  อีกระดับลดลง รวมทั้งมีการคั่งของเอทานอล ซึ่งอาจถือเสมือนเป็นสารพิษชนิดหนึ่งที่ตับมีหน้าที่ที่จะต้องทำลาย จึงเป็นสิ่งที่ นอกจากจะรบกวน ชักขวางไม่ให้ขบวนการงอกซอกเซยของตับเป็นไปอย่างปกติแล้ว ยังเป็นการเพิ่มปริมาณ งานที่ตับจะต้องทำอีกด้วย ดังนั้นผลรวมของบอแรกซ์และเอทานอลในภาวะที่มีการงอกซอกเซยของตับจึงเป็นสิ่งที่น่าศึกษา เพราะอาจจะใช้เป็น model สำหรับการศึกษาในคนซึ่งอาจ จะได้รับบอแรกซ์ โดยการเจือปนในอาหารร่วมกับเอทานอลซึ่งอยู่ในสภาพของเหล้า หรือ เครื่องดื่มที่มีเอทานอลผสม รวมทั้งการที่ตับอยู่ในสภาพที่ถูกกระตุ้นให้มีการงอกซอกเซยเช่น ภายหลังจากการอักเสบของตับจากการติดเชื้อหรือได้รับสารพิษอื่นๆ