

การสอบสวน เอกสาร



ตะกั่วในสิ่งแวดล้อม

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1940 เป็นต้นมาตะกั่วได้เพิ่มปริมาณขึ้นในสิ่งแวดล้อมอย่างรวดเร็ว (Boulakia, 1972) และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นจนถึงเกณฑ์มลพิษ ของตะกั่วได้ การเพิ่มขึ้นนี้ส่วนใหญ่มาจากตะกั่วจากท่อไอเสียเครื่องยนต์ ซึ่งเป็นผลจากการเผาไหม้ของสารประกอบ TEL (Tetraethyl lead) ในน้ำมันเชื้อเพลิง (Chow and Earl, 1970) ปริมาณตะกั่วในเมืองจากอากาศ และน้ำฝนจะสัมพันธ์กับปริมาณของยวดยานพาหนะบนท้องถนน (Lazrus *et al.*, 1970) Patterson (1965) รายงานว่าปริมาณตะกั่วจะลดลงเมื่อมีระยะห่างจากถนนมากขึ้น ต้นไม้และดินใกล้ถนนจะได้รับตะกั่วมากกว่า และระดับตะกั่วจะสูงมากในบริเวณใกล้กับโรงงานถลุงแร่ Motto, *et al.* (1970); Raymond and Forbes (1975); Goldsmith and Scanlon (1977) ก็ รายงาน เช่นเดียวกันว่าระดับตะกั่วใน เนื้อ เยื่อพืช ไล่เตียนดินและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมขนาดเล็กขึ้นอยู่กับระยะห่างจากถนนและความหนาแน่นของยวดยานพาหนะ Chattopadhyay *et al.*, 1977 ก็พบว่าคนที่อยู่ในชนบทจะมีระดับตะกั่วในร่างกายต่ำกว่าคนที่อยู่ใน เมืองใหญ่ ๆ และต่ำกว่าคนที่อยู่ใน บริเวณที่มีการถลุงแร่ตามลำดับ

ปกติในธรรมชาติจะมีปริมาณของตะกั่วในบรรยากาศประมาณ $0.0005 \mu\text{g}/\text{m}^3$ เมื่อเทียบกับปริมาณตะกั่วในอากาศที่อยู่ใน เมืองหลวงซึ่งมีค่าเฉลี่ยสูงถึง $0.79 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Casarett and Doull, 1975) และเคยมีรายงานว่าใน เขตที่มีจราจรหนาแน่นจะมีตะกั่วในอากาศสูงถึง $38.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Casarett and Doull, 1975) ถ้าอากาศที่เราหายใจเข้าไปมีตะกั่วในปริมาณ $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ เราจะได้รับตะกั่วจากกายหายใจประจำวันประมาณ $11.4 \mu\text{g}/\text{วัน}$ (Schroeder, 1965a) ได้มีการตรวจสอบหาปริมาณตะกั่วในอากาศในเขตกรุงเทพมหานครตั้งแต่ สามย่าน ปทุมวัน ราชประสงค์ เพชรินิจิต จนถึงสำโรง พบว่ามีตะกั่วตั้งแต่ $0.0-600.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ และ เฉพาะย่านจากหน้าโรงพยาบาลนต์สยามไปจนถึง เซ็นทรัลชิดลม พบว่ามีปริมาณตะกั่วสูงถึง

100-108 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (เพริศพรหม กภษาธารณาและคณะ, 2519) จึงนับว่าเป็นค่าที่เสี่ยงต่ออันตรายต่อสุขภาพได้โดยง่าย เพราะระดับตะกั่วในอากาศที่เสี่ยงต่ออันตรายต่อสุขภาพมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 2-3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Casarett and Doull, 1975 ; เปี่ยมศักดิ์, 2520) ตะกั่วที่อยู่ในน้ำจัดตามธรรมชาติจะมีปริมาณ 1-10 $\mu\text{g}/\text{l}$. และในน้ำฝนเคยมีรายงานในสหรัฐอเมริกาว่ามีค่าเฉลี่ยถึง 34 $\mu\text{g}/\text{l}$. ซึ่งบางแห่งสูงถึง 300 $\mu\text{g}/\text{l}$. (Casarett and Doull, 1975) อย่างไรก็ตามจะเป็นตัวช่วยลดปริมาณตะกั่วในอากาศในบริเวณนั้น ๆ ได้ และตะกั่วในน้ำก็จะตกตะกอนเองโดยธรรมชาติอีกด้วย ในสหรัฐอเมริกาได้บังคับคุณภาพของน้ำมาตรฐานที่ใช้ดื่มว่า จะต้องมิตะกั่วในน้ำน้อยกว่า 50 $\mu\text{g}/\text{l}$. แต่ตะกั่วในน้ำที่ใช้ดื่มอาจจะสูงขึ้นถ้าท่อน้ำประปานั้นมีตะกั่วเป็นส่วนผสมอยู่ (Casarett and Doull, 1975) สำหรับน้ำในแม่น้ำเจ้าพระยาตอนล่างนั้น ได้มีการสำรวจพบว่ามีปริมาณตะกั่วสูงกว่าความเข้มข้นเฉลี่ยในน้ำของโลก และมีแนวโน้มว่ามีความเข้มข้นในสัปดาห์สูงขึ้นในระยะ 4-5 ปีที่ผ่านมา (เปี่ยมศักดิ์, 2520) ในดินธรรมชาติจะมีตะกั่วอยู่ในช่วง 2-200 ppm และมีค่าเฉลี่ย 16 ppm ซึ่งขึ้นกับระยะห่างจากถนนและระยะที่ลึกจากผิวดิน ตัวอย่างจากหน้าดินในเมืองหลวง พบว่ามีตะกั่วสูงถึง 300 $\mu\text{g}/\text{g}$. (Chisolm, 1971; Casarett, and Doull, 1975)

พิษตะกั่ว การดูดซึมและการกำจัดตะกั่วออกจากร่างกาย

ในภาวะปกติถ้าเรากินสารตะกั่วเข้าไปในร่างกาย ตะกั่วจะถูกดูดซึมประมาณ 5-10% อีก 90-95% จะถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว การดูดซึมตะกั่วในร่างกายถูกควบคุมโดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการดูดซึมของแคลเซียมและฟอสฟอรัส ถ้าตะกั่วที่กินเข้าไปอยู่ในระดับ 9.24-13.56 mg พบว่าจะไม่มีการสะสมตะกั่วเพิ่มขึ้นในร่างกาย แต่ถ้าถึงระดับ 18.16-22.21 mg. ของตะกั่วที่กินเข้าไป พบว่าจะมีการสะสมตะกั่วในร่างกายขึ้น (Casarett and Doull, 1975) การดูดซึมตะกั่วจากอากาศที่หายใจเข้าไปจะขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างรวมทั้งขนาดของฝุ่นละอองตะกั่ว และอัตราการหายใจเป็นต้น ในภาวะปกติตะกั่วที่หายใจเข้าไปจะเก็บอยู่ที่ปอดประมาณ 37% (Casarett and Doull, 1975) และตะกั่วที่สะสมที่ปอดจะถูกดูดซึมประมาณครึ่งหนึ่งของที่มีอยู่ภายในเวลาไม่ถึง 1 ชั่วโมง (Morgan and Holmes, 1978) ถ้าระดับตะกั่วในอากาศอยู่ในระดับ 2-3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ พบว่าตะกั่วในเลือดจะไม่เพิ่มขึ้น (Casarett and Doull, 1975)

ปริมาณตะกั่วในร่างกายจะลดลงเรื่อย ๆ โดยการกำจัดทางปัสสาวะและอุจจาระ ซึ่งพบว่ามีค่าเท่ากันในการลดปริมาณตะกั่วในร่างกาย การกำจัดในรูปน้ำดีพบว่ามีความสูงกว่การกำจัดในรูปอื่น นอกจากนี้ตะกั่วยังถูกกำจัดออกจากร่างกายทางน้ำนม เหงื่อ และทางเส้นผมอีกด้วย (Casarett and Doull, 1975) ได้มีการศึกษาพบว่าการสำเียงตะกั่วจากแม่ไปยังลูกอ่อนในท้องโดยผ่านทางรก ส่วนลูกที่คลอดออกมาแล้วจะรับตะกั่วจากแม่ได้โดยผ่านทางน้ำนม และพบว่าตะกั่วถูกกำจัดออกทางน้ำนมแม่มากกว่าที่ผ่านปทางรก (Kostial and Momcilovic, 1974) จากการตรวจหาปริมาณตะกั่วในเส้นผม พบว่าจะเพิ่มขึ้นจากชนบทไปยังในเมือง และไปยังบริเวณที่มีการถลุงแร่คือ มีค่าเฉลี่ย 9.1, 15.3 และ 48.5 ppm ตามลำดับ และยังพบความสัมพันธ์ของตะกั่วในเลือดและในเส้นผมอีกด้วย (Chattopadhyay et al., 1977) จากการศึกษาในหนูอายุ 2 สัปดาห์ พบว่ามีความสามารถในการกำจัดตะกั่วได้เพียง 15% ของที่ได้รับภายใน 6 วัน ขณะที่หนูที่โตเต็มที่จะกำจัดตะกั่วได้ถึง 55% (Jugo et al., 1975)

เมื่อมีการดูดซึมตะกั่วในร่างกาย ตะกั่วมีแนวโน้มที่จะสะสมในกระดูกมากกว่า เนื้อเยื่ออื่น ๆ คือมากกว่า 90% ของที่มีอยู่ในร่างกาย ปริมาณตะกั่วที่สะสมในอวัยวะต่าง ๆ จะลดลงในเอออดต้า ตับ ไต ตับอ่อน ปอด ม้าม อัณฑะ หัวใจ และสมองตามลำดับ (Casarett and Doull, 1975) ปริมาณตะกั่วในเลือดและในปัสสาวะของคนปกติทั่วโลกมีค่าเฉลี่ย 17 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ของเลือดและ 35 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ของปัสสาวะตามลำดับ ซึ่งถ้ามากกว่า 80 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. ของเลือดและมากกว่า 150 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. ของปัสสาวะ ถือว่าเป็นค่าที่เสี่ยงต่ออันตรายต่อสุขภาพ (Casarett and Doull, 1975) ระดับตะกั่วในเลือดของเด็กที่ถือเป็นขีดอันตรายคือ 40 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. ของเลือด (Waldron and Stofen, 1974) ระดับตะกั่วในเลือดของเด็กที่อยู่ในบริเวณที่มีการถลุงแร่และถลุงถนด้วยกากแบตเตอรี อ. พระประแดง จ.สมุทรปราการ พบว่ามีระดับตะกั่วในเลือดอยู่ในช่วง 0.15-5.40 ppm และค่าเฉลี่ย 1.25 ppm และปลาที่อยู่ในสระข้างบริเวณนี้ก็มีตะกั่วสูงถึง 16-33 ppm ในถัง 26.5 ppm ในผักบุ้ง 13.2 ppm ในโหระพา 36.5 ppm และผักกะเจต 20.8 ppm (เปี่ยมศักดิ์, 2520) มีผู้พบว่าในลูกหมูที่ดูดนมแม่และหนูที่ยังเติบโตไม่เต็มที่ อัตราการดูดซึมตะกั่วจากทางเดินอาหารมีมากกว่าในหนูที่โตเต็มที่แล้ว (Kostial et al., 1971) แต่ค่า LD_{50} ของสารตะกั่วในหนูที่ยังเจริญไม่เต็มที่มีค่าน้อยกว่าหนูที่โตเต็มที่เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (Goldenthal, 1971; Kostial et al., 1974) และยังพบว่าการ

สะสมตะกั่วในสมองและกระดูกของหนูที่กำลังเติบโตจะมีค่าสูงกว่าในหนูที่โตเต็มที่แล้ว แต่ที่สะสมในไตจะมีค่าต่ำกว่า ส่วนความเป็นพิษของตะกั่วในหนูที่กำลังเติบโตจะรุนแรงกว่าในหนูที่โตเต็มที่ (Shields et al., 1939; Jugo, 1977)

คนที่ เป็นโรคพิษตะกั่วเฉียบพลัน (acute plumbism) จะพบได้น้อย ส่วนมากมักจะพบในเด็กที่อยู่ในเขตเสื่อมโทรมย่านสลัมที่มักจะหิวโหิวส่วน เคษสื่อบ้านหรือภาชนะที่ทำสื่ซึ่งมีตะกั่วเช็ดปนเข้าปาก อาจพบในคนที่มีการรับประทานอาหาร เครื่องดื่มที่มีตะกั่วเช็ดปนเช่น เหล้าเถื่อน หรือรับประทานอาหารที่บรรจุในภาชนะเคลือบสารตะกั่วอยู่เป็นประจำ (Chisolm, 1968; 1971; Casarett and Doull, 1975) ทำให้เกิดอาการเจ็บปวดหน้าอกอย่างรุนแรง หิวน้ำบ่อย ลิ้นรับรสโลหะ (metallic taste) คลื่นไส้ อาเจียรมีสารสีชาวคล้ายน้ำนมของตะกั่วคลอไรด์ปนออกมา อุดจระจะเป็นสีดาของตะกั่วซิลไฟด์ อ่อนเพลีย กล้ามเนื้อไม่มีแรง เม็ดเลือดแดงแตกสลายโดยเฉียบพลัน (acute hemolytic) เนื้อเยื่อไตถูกทำลายในที่สุด (Casarett and Doull, 1975; ไพโรจน์ และมุกดา, 2508) ที่ร้ายแรงก็คือ เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (encephalopathy) ได้มีการสำรวจพบว่าสาเหตุใหญ่ที่เด็กบางคนมีพฤติกรรมและสภาพจิตใจผิดปกติจนเกิดเป็นปัญหาที่ร้ายแรงขึ้นนั้น ก็เนื่องมาจากความเป็นพิษของสารตะกั่วที่สะสมในสมอง จนทำให้เยื่อหุ้มสมองอักเสบ (Chisolm, 1971) สำหรับค่า threshold ของตะกั่วในสมองที่แสดงอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบคือ 2 - 3 μg ต่อเนื้อเยื่อสมอง 1 กรัม (Casarett and Doull, 1975) อาการต่าง ๆ เหล่านี้จะเห็นได้ชัดก็ต่อเมื่อระดับตะกั่วในเนื้อเยื่อต่าง ๆ มีมากพอที่จะทำให้เกิดอาการได้ นอกจากนี้ความเป็นพิษของตะกั่วยังทำให้เกิดอัตราการเติบโตลดลง (Mylroie et al., 1977; 1978)

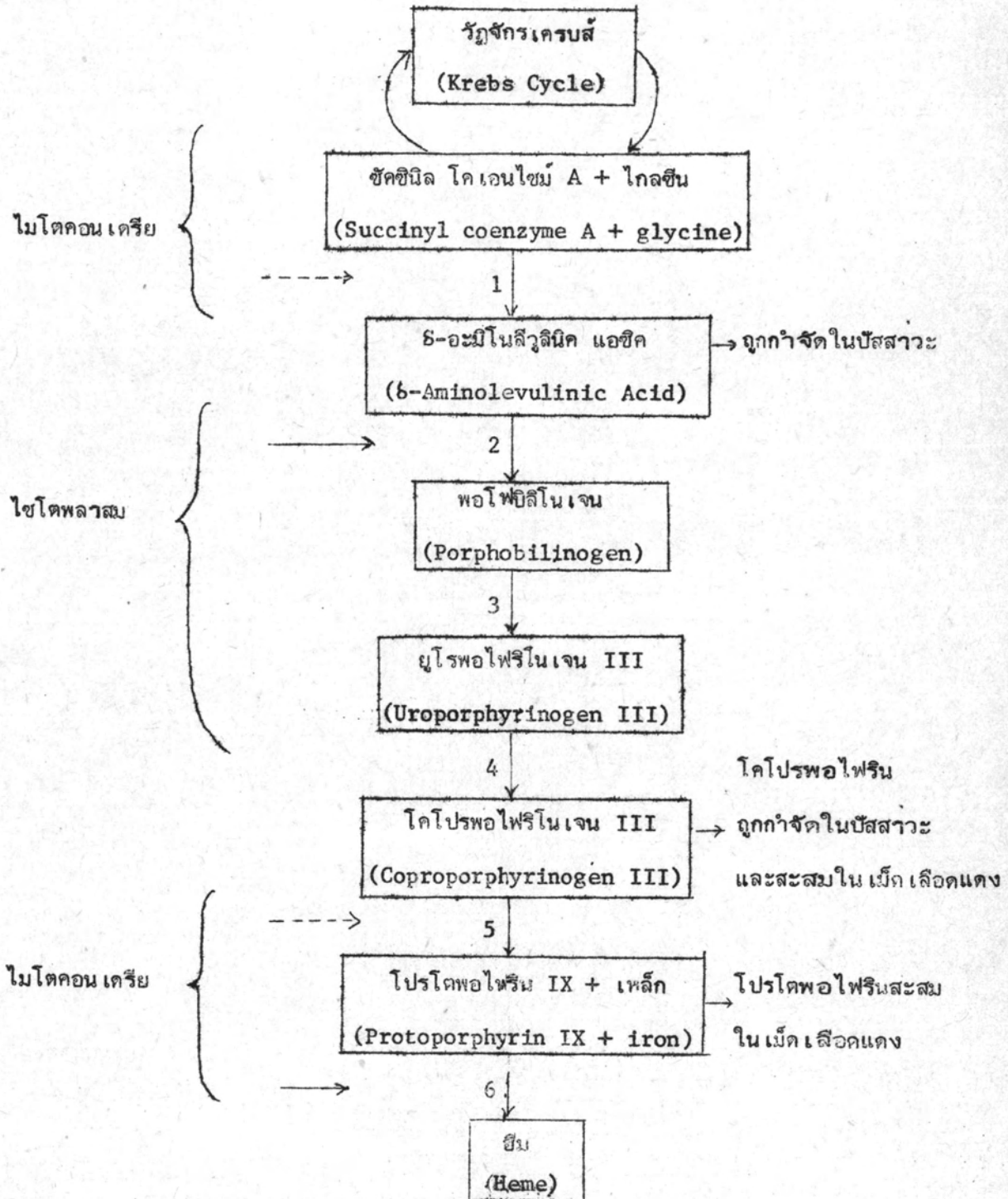
สำหรับคนที่ เป็นโรคพิษตะกั่วเรื้อรัง ซึ่งระดับตะกั่วในเลือดมีค่า 60 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ของเลือด จะไม่แสดงอาการพิษออกมา แต่ก็สามารถทำให้มีผลต่อไปเป็นระยะเวลานาน เช่น อายุสั้นลง ความดันโลหิตสูง เนื้อเยื่อไตถูกทำลาย (Casarett and Doull, 1975; Seth et al., 1976; ไพโรจน์และมุกดา, 2508) อาการที่พบส่วนใหญ่จะเป็นอาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น ปวดท้องแบบโคลิกก็ (colicky pain) คือมีอาการเกร็งนิ้วมือ นิ้วเท้า และโค้งตัว (Berk et al., 1970; ไพโรจน์และมุกดา, 2508) นอกจากนี้ยังมีอาการทางประสาท เช่น ปวดศีรษะ นอนไม่หลับในผู้ใหญ่ ตกใจง่าย ผื่นคัน มีอาการชักกระตุกในเด็ก (Berk et al.,

1970; ไพโรจน์และมุกดา, 2508)

พิษของตะกั่วต่อระบบประสาท คือ ทำลายเนื้อเยื่อสมอง เซลล์ประสาท และเส้นโลหิตต่าง ๆ ในสมอง ตะกั่วไปทำให้ผนังเส้นเลือดฝอยมีเพอมีอะบิลิตี้เพิ่มขึ้น เป็นผลทำให้หน้าและลำกระดูกต่าง ๆ เข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น จึงเกิดอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง ความจำเสื่อม ตาบอด ชัก กระตุก อัมพาต จิตเสื่อม และอาจตายได้ และถ้าเราได้รับตะกั่วในระดับ 3-7 mg/kg จะทำให้ตายอย่างรวดเร็ว (Waldron and Stofen, 1974; Casarett and Doull, 1975)

พิษของตะกั่วต่อไต ตะกั่วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ไมโทคอนเดรีย และเกิดอินคลูชันในนิวเคลียสของเซลล์ไต โดยเฉพาะเซลล์บริเวณหลอดไตส่วนต้น ทำให้ไม่สามารถดูดสารบางอย่างกลับไปได้ อีก สิ่งพบสารพวกกรดอะมิโน กลูโคส และ เกสโตฟอสเฟตมากขึ้นในปัสสาวะ ซึ่งเรียกอาการนี้ว่า ฟานโคนี อินโทรม (Fanconi syndrome) และทำให้เกิดไฮโปฟอสฟาทีเมีย (hypophosphatemia) ตามมาคือ ปริมาณฟอสเฟตในเลือดลดลง กระดูกจะกร่อน (Chisolm, 1971)

พิษของตะกั่วต่อระบบเลือด ตะกั่วที่อยู่ในเลือดจะอยู่รวมกับเม็ดเลือดแดงอย่างหลวม ๆ (Casarett and Doull, 1975) ตะกั่วจะไปรบกวนเมตาโบลิซึมของพอร์พรีน (porphyrin) ซึ่งมีผลไปยับยั้งการสังเคราะห์ฮีม (heme) และการสร้างเม็ดเลือดแดง ตะกั่วจะไปลดประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ซึ่งต้องการหมู่ซัลไฟดริล (sulfhydryl group, SH) อีลระในการทำงานของมัน ตัวอย่างเช่น ๑ อะมิโนลิวูลินิก แอซิด ซินเทเทส และ ดีไฮเดรเลส (๑-amino levulinic acid synthetase and dehydrase) โคโปรพอร์พรีโนเจน ออกซิเดส (coproporphyrinogen oxidase) และฮีม ซินเทเทส (heme synthetase) โดยตะกั่วจะไปทำปฏิกิริยากับหมู่ซัลไฟดริล ทำให้หมู่ซัลไฟดริลที่เอนไซม์ต้องการมีไม่เพียงพอ (Chisolm, 1971; Casarett and Doull, 1975) ดังสังเกตแลดูการสังเคราะห์ฮีมที่ได้แสดงไว้ในรูปที่ 1 จะเห็นว่า การสังเคราะห์ฮีมถูกยับยั้งด้วยตะกั่ว มีผลทำให้เกิดการสะสมของสารตัวกลางขึ้นในขบวนการสังเคราะห์ ตะกั่วจะไปยับยั้งตรงตำแหน่งที่ 2 และ 6 และอาจยับยั้งตรงตำแหน่งที่ 1 และที่ 5 อีกด้วย ดังนั้นจะมีผลทำให้เกิดโรคโลหิตจาง ระดับฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตต่ำ อายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง จำนวนเม็ดเลือดแดงน้อยลง นอกจากนี้ยัง



รูปที่ 1 แสดงการสังเคราะห์ฮีม ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของฮีโมโกลบิน



เกิดการแตกสลายของเม็ดเลือดแดงซึ่งมีผลโดยตรงต่อเม็ดเลือดแดงที่โตเต็มที่ แต่ไม่ขึ้นกับผลของตะกั่วต่อการสังเคราะห์ฮีโม (Chisolm, 1971; Casarett and Doull, 1975) ดังนั้นในกรณีที่ร่างกายได้รับตะกั่วมากจะพบ ALA (Amino Levulinic Acid) ในเลือดและปัสสาวะมากขึ้น ทั้งนี้เพราะการทำงานของ ALA ลดลงมาก (Chisolm, 1971; Casarett and Doull, 1975) การเพิ่มปริมาณ ALA ในปัสสาวะจะสังเกตเห็นได้หลังจากตะกั่วในเลือดสูงถึง 30 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$. ของเลือด (Chisolm, 1971)

นอกจากตะกั่วมีผลต่อระบบต่าง ๆ ดังกล่าวแล้วยังมีผลเสียหายต่อเซลล์สืบพันธุ์ของหญิงและชาย โดยเฉพาะมีผลร้ายต่อการตั้งครรภ์และการเจริญเติบโตของตัวอ่อนในครรภ์ (Waldron and Stofen, 1974) ตะกั่วยังมีผลทางอ้อมโดยทำให้ความสามารถในการต้านทานโรคไข้ไทฟอยด์ต่ำลงอีกด้วย (เปี่ยมศักดิ์, 2520)

การวินิจฉัยพยาธิสภาพของโรคพิษตะกั่วไม่ว่าจะแสดงอาการให้เห็นชัดหรือไม่ก็ตาม มักนิยมใช้การตรวจหา ALA ในปัสสาวะหรืออาจจะตรวจหาปริมาณตะกั่วในเลือด นอกจากนี้จะพบว่าในเลือดของผู้เป็นโรคพิษตะกั่วจะพบว่ามีเบโซฟิลิก สตีปปลิง เออริโธโรบลาสต์ (Basophilic stippling erythroblast) มาก จำนวนเรติคูลิวโลไซท์ (reticulocytes) เพิ่มขึ้น และเมื่อตรวจเหงือกผู้ป่วยจะมีรอยสีดำที่ขาของเส้นตะกั่ว (lead line) แต่ใช้เป็นเกณฑ์วินิจฉัยได้ยากในปัจจุบัน เนื่องจากมีการรักษาลูซภาพพืกันดีขึ้นและเส้นสีดำบนเหงือกอาจเกิดจากโลหะอื่นได้เช่นกัน (Casarett and Doull, 1955; มุกดาและไพโรจน์, 2508) ระดับตะกั่วในเลือดและปัสสาวะที่จะวินิจฉัยในผู้ป่วยที่เป็นโรคพิษตะกั่วได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

การบำบัดรักษาโรคพิษตะกั่ว

ยาที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคพิษตะกั่วที่ใช้กันในปัจจุบันได้แก่ แคลเซียมไดโอดีเตียม เอดิเตท (CaNa_2EDTA) ไตเมอแคปปรอล (BAL) และเพนิซิลลามีน (Penicillamine) ซึ่งมีคุณสมบัติในการรวมตัวกับตะกั่วได้ดี ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่เรียก "สารคีเลท"

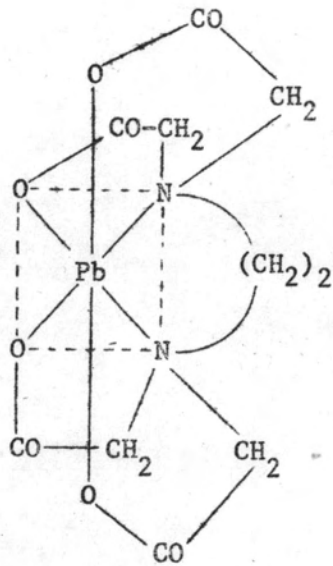
ตารางที่ 1 การวินิจฉัยพยาธิสภาพของโรคพิษตะกั่วทางคลินิก (จาก Casarett, L.J.; and Doull, J., 1975)

พารามิเตอร์ (Parameter)	
ฮีโมโกลบิน	< 13 g %
ตะกั่วในเลือด	> 60-80 g/100 ml.
ตะกั่วในปัสสาวะ	> 0.15 mg/lit
ตะกั่วในปัสสาวะ หลังจากให้ CaNa_2EDTA	> 2 mg. ใน 24 ชั่วโมง
โคโปรพอโฟรินในปัสสาวะ	> 80 $\mu\text{g}/100 \text{ mg}$ ครีเอตินีน (Creatinine)
อะมิโนสิวลิติก แอซิดในปัสสาวะ	> 2.0 mg/100 mg ครีเอตินีน (Creatinine)
พอโฟบิลินเจนในปัสสาวะ	> 0.15 mg/100 mg ครีเอตินีน (Creatinine)

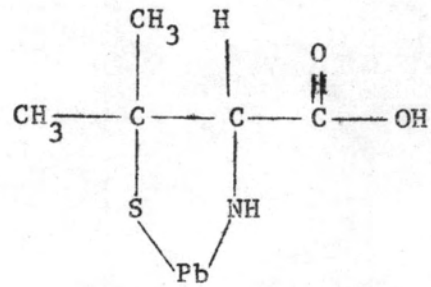
บทบาทของสารคีเลตและหลักทางเคมีของการเกิดคีเลชัน (Chelation)

คีเลตเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้จากการรวมตัวกันระหว่างอะตอมของโลหะกับ โคนเนอร์อะตอม (donor atoms) ของลิแกนด์ (ligand) จำนวน 2 อะตอมหรือมากกว่า นั้น โดยทั่วไปแล้วโคนเนอร์อะตอมของลิแกนด์ส่วนมากได้แก่อะตอมของ N, O, S และ P ตะกั่วสามารถเกิดคีเลตที่คงตัวกับ N, O และ S ตะกั่วจะจับกับอะตอมของ N และ O ใน Pb-EDTA คีเลต แต่จะจับกับอะตอมของ S ใน Pb-BAL คีเลต และจับกับอะตอมของ S และ N ในเพนนิซิลลามีนคีเลต ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2 ซึ่งจะเห็นได้ว่า Pb-EDTA จะมีความคงตัวมากที่สุด เนื่องจากมีจำนวนวงแหวนของการจับระหว่างโลหะและลิแกนด์มากกว่านั้น ตะกั่วสามารถจับกับ EDTA ได้ถึง 6 อะตอม และได้วงแหวนของคีเลตถึง 5 วงแหวนด้วยกัน ดังรูปที่ 2 a และมีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี (Chisolm, 1968)

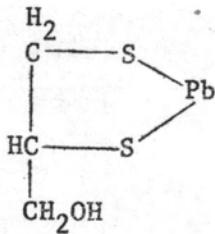
ตะกั่วคีเลต (Lead Chelates)



(a) PbEDTA

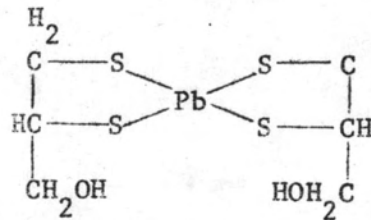


(b) Pb-penicillamine



(c) Pb-mono-BAL complex

(non polar)



(d) Pb-bis-BAL complex

(polar, water soluble anion)

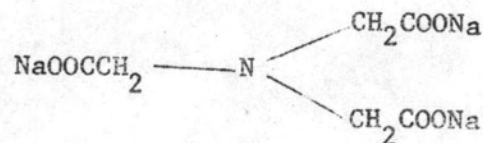
รูปที่ 2 คีเลตซึ่งเกิดขึ้นจากการรวมตัวระหว่าง Pb และ EDTA, BAL และ เพนิซิลลามีน (จาก Chisolm, J.J., Jr., 1968)

EDTA เป็นสารที่ไม่มีความเฉพาะเจาะจงในการรวมตัวกับโลหะอื่นเพื่อให้ได้คีเลต สำหรับ CaNa_2EDTA นั้น Ca จะถูกแทนที่ได้ด้วยโลหะหนักเช่น Pb เพื่อเกิดคีเลตที่มีความคงตัวมากกว่า (Chisolm, 1968) และ CaNa_2EDTA จะจับกับ Pb ที่อยู่นอกเซลล์เท่านั้น (Castellino and Aloj, 1965) ดังนั้นตะกั่วที่อยู่นอกเซลล์จะถูกขับออกมาค่อนข้างรวดเร็วและเป็นจำนวนมากในระยะเริ่มแรกของการรักษา ต่อมาตะกั่วที่อยู่ในเซลล์จะถูกขับออกจากเซลล์อย่างช้า ๆ จากการทดลองในหนูพบว่าตะกั่วที่อยู่ในกระดูกจะหายไปในระยะที่ CaNa_2EDTA เริ่มเข้าสู่กระแสเลือด แต่ตะกั่วที่อยู่ในเนื้อเยื่ออ่อนจะลดลงหลังจากหยุดให้ยาแล้ว (Chisolm, 1968) จากการศึกษาของ Foreman et al., (1953); Foreman and Toujillo (1954) มีการแสดงให้เห็นว่า EDTA ไม่ถูกเมตาโบไลซ์ (metabolized) ในร่างกายของหนูและของคน Hammond and Aronson (1960) ยังแสดงให้เห็นว่า EDTA ไม่สามารถกำจัดตะกั่วออกจากเม็ดเลือดแดงได้

เมื่อให้ CaNa_2EDTA โดยรับประทานเข้าไปจะมีเพียง 5% เท่านั้นที่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร แต่เมื่อฉีดเข้าช่องท้องพบว่าประมาณ 3% ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ ส่วนที่เหลือจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ (Chisolm, 1968) จากการศึกษาของ Jugo et al., (1975) พบว่า EDTA จะถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 50% ของยาที่ให้ภายใน 1 ชั่วโมง และถูกขับออกเกือบหมด คือประมาณ 90% ภายใน 24 ชั่วโมง และในหนูที่อายุน้อยจะถูกขับออกได้น้อยกว่าในหนูที่โตเต็มวัยเล็กน้อย Foreman et al., (1953); Berk et al., (1970) ได้กำหนดขนาดความเข้มข้นของ CaNa_2EDTA ที่ปลอดภัยสำหรับมนุษย์คือ 75 mg/Kg/hr. โดยให้ทีละช่วง ๆ ละ 5-7 วัน แล้วเว้นช่วง 2-3 วัน จึงเริ่มให้ใหม่ ทั้งนี้เนื่องจากการให้ EDTA เป็นเวลานาน ๆ หรือในระดับสูง จะมีพิษต่อไต เมื่อไตจะถูกทำลายและผนังลำไส้แล้วบวม นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการเสียสมดุลของแคลเซียมในเลือดอีกด้วย (Chisolm, 1968; 1971) จากการศึกษาของ Berk et al., (1970) และ Hammond (1973) รายงานว่าหลังจากให้ CaNa_2EDTA แล้ว จะมีการลดการกำจัด ALA และโคโพรพอเฟรินในปัสสาวะอย่างรวดเร็ว ส่วนประสิทธิภาพการทำงานของ ALA ในเลือดและตับจะลดลงเล็กน้อยและเมื่อวิเคราะห์หาปริมาณตะกั่วในปัสสาวะหนูหลังจากให้ CaNa_2EDTA แก่หนูที่ได้รับตะกั่ว พบว่าปริมาณตะกั่วในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (Hammond, 1971) หลัง

จากให้ CaNa_2EDTA แก่คนไข้ พบว่าความอ่อนเพลียและสภาพจิตใจที่เคยหนักจะหายไป และ
ยังพบว่าการใช้ CaNa_2EDTA ทางเส้นเลือดดำ ได้ผลรวดเร็วและมีประสิทธิภาพกว่าการใช้
โดยการรับประทาน (Berk *et al.*, 1970) Jugo *et al.*, (1975) ได้รายงานว่าปริมาณ
ตะกั่วที่จับกับ EDTA เพื่อกำจัดออกจากร่างกายขึ้นกับอายุของหนู ในหนูที่ยังไม่โตเต็มวัย
จะสะสมตะกั่วในร่างกายมากกว่าหนูตัวเต็มวัย และพบว่าการรักษาด้วย EDTA จะทำให้เพิ่ม
การสร้างอิม แต่ไม่มีผลโดยตรงในการรักษาภาวะการแตกสลายของเม็ดเลือดแดง
(Casarett and Doull, 1975)

NTA (Nitrilotriacetic acid) จัดเป็นสารคีเลทที่อ่อนขี้แงมีประสิทธิภาพชนิด
หนึ่ง และมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับ EDTA แต่ต่างกันตรงที่ NTA ถูกดูดซึมที่ทางเดินอาหารหนู
ได้อย่างดี ขณะที่ EDTA ถูกดูดซึมที่ทางเดินอาหารได้เพียง 5% (Foreman *et al.*,
1953; Chisolm, 1968) สำหรับ Na_3NTA (Trisodium nitrilo triacetate)
ก็เป็นสารที่ถูกนำมาใช้เกี่ยวกับผงซักฟอก : ซึ่งมีโอกาสเข้าไปมีบทบาทในสิ่งแวดล้อมของมนุษย์
ได้ (Nixon, 1971; Nixon, 1972; Nolen, 1972) สูตรโครงสร้างของ Na_3
NTA มีดังนี้



Pollard (1966) ได้ทำการทดลองถึงความเป็นพิษของ Na_3NTA พบว่า LD_{50}
ในหนูมีค่าน้อย 4,500 mg/kg. Nixon (1971) และ Mahaffey and Goyer
(1972) ได้ทำการทดลองในหนูพบว่า ถ้าให้หนูกินอาหารที่มีระดับ Na_3NTA หนอย่มากกว่า
7,500 ppm เป็นเวลา 90 วัน จะทำให้การเพิ่มน้ำหนักตัวในหนูช้าลง และไตถูกทำลาย
นอกจากนี้เขายังพบว่าอัตราส่วนของน้ำหนักไตต่อน้ำหนักตัวจะเพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มที่ได้รับ Na_3
NTA แต่จะเพิ่มน้อยกว่าในหนูกลุ่มที่ได้รับตะกั่วและ Na_3NTA พร้อม ๆ กัน และยังพบอีกว่า
ปริมาณตะกั่วในไตของหนูกลุ่มที่ได้รับ Na_3NTA จะน้อยกว่าในหนูกลุ่มเปรียบเทียบกับ (control)
Nolen (1971) ได้รายงานว่าถ้าให้หนูได้รับอาหารที่มี Na_3NTA หนอยู่ 0.1% และ 0.5%
ติดต่อกันเป็นเวลา 11 เดือน จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ ขณะเดียวกัน

Nixon *et al.* (1972) ก็ได้รายงานว่า ถ้าให้หนูได้รับอาหารที่มี Na_3NTA หนอยุ่ 0.15% หรือมากกว่า และอาหารที่มี Ca NTA หนอยุ่ 0.5% เป็นเวลา 2 ปี จะเกิดโรคเนฟโรไตติส (nephritis) และเนฟโรซีส (nephrosis) อย่างรุนแรง นอกจากนี้ Mahaffey and Goyer (1972) ก็รายงานว่า น้ำดื่มที่มี NTA หนอยุ่ 1% จะมีพิษมากในหนู และยังทำให้ปริมาณกลูโคสในเลือดสูงกว่าปกติ (hyperglycemia) แต่ถ้าน้ำที่ใช้ดื่มนั้นมี 1% NTA และมีตะกั่วหนอยุ่ด้วยในขนาด 200 ppm (1% $\text{NTA} + \text{Pb}$) จะไม่พบความผิดปกติในโกลเมอรูล (glomeruli) ไม่พบอินคลูชันในนิวเคลียสของเซลล์ไตซึ่งเป็นลักษณะที่จะบอถึงความเป็นพิษของตะกั่ว

เมื่อให้ Na_3NTA เข้าไปในร่างกายของกระต่าย ลิง และสุนัข พบว่าจะมีการขับถ่ายเหลืออยู่ในร่างกายไม่เกิน 3% ภายใน 72 ช.ม. ซึ่งส่วนใหญ่จะพบที่กระดูกและ Na_3NTA ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารของกระต่ายและลิงได้น้อยกว่าสุนัขและหนู พบว่าประมาณ 25% ของปริมาณ Na_3NTA ที่ได้ รับทั้งหมด จะพบในทางเดินอาหารของกระต่ายภายหลัง 72 ช.ม. (Michael and Wakim, 1971; Mahaffey and Goyer, 1972) Chu, *et al.*, (1977) ได้ศึกษาการสะสม Na_3NTA ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของหนู พบว่าปริมาณ NTA จะมีค่าสูงสุดในไตของหนูกลุ่มที่ได้รับตะกั่วมาก่อนและในกลุ่มเปรียบเทียบ และจะลดลงในลำไส้ กระจก ดับ ดับอ่อน และปอด ตามลำดับ ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับตะกั่วมาก่อนจะลดมากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ นอกจากนี้เขายังพบว่า NTA ถูกกำจัดออกจากร่างกายได้ถึง 80% ภายใน 6 ช.ม. ซึ่ง 60% ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ และอีก 20% ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ

จากที่กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่า CaNa_2EDTA และ Na_3NTA มีบทบาทสำคัญในการจับตะกั่วในร่างกายเพื่อให้เกิด "ซีเลท" ของ Pb-EDTA และ Pb-NTA แล้วกำจัดออกจากร่างกายอย่างมีประสิทธิภาพ โดยเฉพาะ CaNa_2EDTA ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการบำบัดรักษาโรคพิษตะกั่ว แต่ข้อมูลและประสิทธิภาพของ Na_3NTA เมื่อเทียบกับ CaNa_2EDTA ในการกำจัดสารตะกั่วออกจากร่างกายของหนูยังศึกษากันน้อยมาก โดยเฉพาะ เมื่อฉีดเข้าทางช่องท้อง จึงนับว่าเป็นเรื่องที่น่าสนใจที่จะศึกษา ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งที่จะศึกษาถึงการสะสมสารตะกั่วในร่างกายของหนูในช่วงเวลาต่าง ๆ กัน และผลของตะกั่วที่มีต่อการเติบโตในแต่ละช่วงเวลานั้น ๆ รวมถึงความผิดปกติที่จะเกิดขึ้นได้ เมื่อได้รับสารตะกั่วในช่วงเวลาหนึ่ง นอกจากนี้ยังมุ่งศึกษาถึงการกำจัดสารตะกั่วออกจากร่างกายหนู โดยดูปริมาณตะกั่วที่เหลืออยู่ใน

เนื้อเยื่อหรืออวัยวะของหนูในแต่ละช่วงเวลาที่ได้รับ CaNa_2EDTA และ Na_3NTA หลังจากสิ้นสุดการได้รับตะกั่ว และศึกษาผลของ CaNa_2EDTA และ Na_3NTA ที่มีต่อการเพิ่มน้ำหนักตัวและพฤติกรรมโดยทั่วไปของหนู เมื่อให้ CaNa_2EDTA และ Na_3NTA เป็นเวลานาน ๆ อวัยวะและเนื้อเยื่อที่ทำการศึกษาปริมาณการสะสมสารตะกั่ว คือ ตับ ไต สมอง กระดูก กล้ามเนื้อลาย และเลือด

003745