



บทที่ 1

บทนำ

แคดเมียมจัดว่าเป็นโลหะพิษในยุคใหม่ มีการค้นพบแคดเมียมเมื่อปี 1817 และ มีการใช้แคดเมียมในทางอุตสาหกรรมน้อยมาก จนกระทั่งเมื่อประมาณ 50 ปี ที่ผ่านมามีการใช้มากขึ้น เนื่องจากมีการค้นพบคุณสมบัติที่ดีของแคดเมียม คือ ทนทานต่อการถูกกัดกร่อนและมีคุณสมบัติเหมาะสมทางเคมี และ ไฟฟ้า ประโยชน์หลักของแคดเมียมในปัจจุบัน คือ ใช้ในกระบวนการชุบโลหะด้วยไฟฟ้าและการชุบสังกะสี (electroplating and galvanization) นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในอุตสาหกรรมพลาสติก อุตสาหกรรมแบตเตอรี่ (nickle-cadmium-batteries) และ ยังใช้เป็นสี (cadmium yellow) ด้วย

แคดเมียมเป็นโลหะหนักแต่เนื้ออ่อน มีน้ำหนักอะตอม 112.4 อยู่ในกลุ่ม IIb ของตารางธาตุเช่นเดียวกับปรอท มีวาเลนซ์ 2 มีจุดหลอมเหลวต่ำจึงระเหิดกลายเป็นไอด้วยความร้อนได้ง่าย (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531) กล่าวได้ว่าแคดเมียมเป็นธาตุที่ค่อนข้างหายากในธรรมชาติ โดยมักพบแคดเมียมรวมกับกำมะถันเป็นแคดเมียมซัลไฟด์ และมักพบอยู่ในแร่สังกะสีซัลไฟด์ ในอัตราส่วน สังกะสีต่อแคดเมียม 100:1 ส่วน ดังนั้นในกระบวนการผลิตสังกะสี จึงมักจะทำให้แคดเมียมออกมาปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมด้วยเสมอ (Klaassen, 1990) พบว่า มีแคดเมียมอยู่บนผิวโลกประมาณ 0.15 ส่วนต่อล้านส่วน ในน้ำทะเล 0.15 ส่วนต่อพันล้านส่วน ในอากาศ 0.002-0.02 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร

แคดเมียมกับมนุษย์และสิ่งแวดล้อม

ในปัจจุบันแคดเมียมมีบทบาทสำคัญในเชิงพิษวิทยา ในระดับเดียวกับ ตะกั่วและปรอท เนื่องจากความก้าวหน้าที่ของอุตสาหกรรมทำให้มีแคดเมียมปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมมากขึ้น พบว่าที่โรงงานแบตเตอรี่มีระดับแคดเมียมในอากาศอยู่ในระดับ 4-5 มิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เมตร (Adams

et al., 1969) ซึ่งระดับแคดเมียมในอากาศของสถานที่ทั่วไปมีขนาดน้อยกว่า 0.02 ไมโครกรัม ต่อลูกบาศก์เมตร ส่วนระดับแคดเมียมในอากาศในท้องถิ่นชนบทมีเพียง 0.001 ถึง 0.005 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร (Kneip et al., 1970) ดังนั้นจึงเห็นได้ว่าคนงานในโรงงานอุตสาหกรรมมีโอกาสได้รับแคดเมียมได้สูงกว่าคนกลุ่มอื่น อย่างไรก็ตามก็ดีสำหรับคนทั่วไปมีโอกาสรับแคดเมียมที่ปนเปื้อนกับอาหารได้มากที่สุด ในอาหารทั่วไปมักมีแคดเมียมปนเปื้อนในระดับน้อยกว่า 0.05 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักเปียก ซึ่งทำให้ได้รับแคดเมียม ในระดับ 50 ไมโครกรัมต่อวัน ส่วนในน้ำดื่มจะมีแคดเมียมปนเปื้อนน้อยมาก สำหรับในบุหรี่ พบว่าในบุหรี่ 1 มวนจะมีแคดเมียม 1 ถึง 2 ไมโครกรัม ในจำนวนนี้ 10% จะถูกดูดซึมทางปอด (Elinder et al., 1983) ผู้ที่สูบบุหรี่วันละ 1 ซอง จะได้รับแคดเมียมสูง ถึง 1 มิลลิกรัม ต่อปีจากการสูบบุหรี่อย่างเดียว ในอาหารพวก กุ้ง ปู หอย ตับ และไตของสัตว์ จะมีระดับของแคดเมียมสูงกว่าอาหารชนิดอื่นคือ สูงกว่า 0.05 ไมโครกรัม ต่อ กรัม สำหรับอาหารจำพวกข้าวและเมล็ดพืช ที่ถูกปนเปื้อนด้วยแคดเมียมในดินและน้ำ อาจมีระดับแคดเมียมสูงถึง 1 ไมโครกรัม ต่อ กรัม ซึ่งพบว่าแคดเมียมจะถูกดูดซึมโดยพืชได้ดีกว่าตะกั่ว (WHO, 1977a) ปัจจัยที่ทำให้มีระดับแคดเมียมในดินสูงขึ้นมาจากแคดเมียมในบรรยากาศ แคดเมียมที่มีอยู่ในน้ำ สำหรับฉีดพ่น และแคดเมียมในปุ๋ย Anderson และ Hablin (1981) พบว่าระดับของแคดเมียมในดินและเมล็ดพืชจะสูงขึ้นทุกปี จากการใส่ปุ๋ยฟอสเฟตติดต่อกันมากกว่า 15 ปี

การระบาดของโรคที่เกิดจากแคดเมียม

ได้เคยมีการระบาดของพิษแคดเมียมในอดีตหลายครั้ง เช่น ในสหรัฐอเมริกาเคยมีผู้ล้มป่วยถึง 208 คน เนื่องจากได้รับพิษของแคดเมียมจากการดื่มน้ำมะนาวในภาชนะที่ฉาบด้วยโลหะแคดเมียม ความเป็นกรดของมะนาวสามารถละลายแคดเมียมออกมาจากภาชนะจนทำให้น้ำมะนาวมีแคดเมียมเข้มข้น 100-250 ส่วนต่อล้านส่วน

เหตุการณ์ระบาดของพิษแคดเมียมที่เกิดขึ้นครั้งแรก และรู้จักกันดี เกิดที่เมืองโทยามา ตอนเหนือของประเทศญี่ปุ่น ใน พ.ศ. 2463 โรคอิไต-อิไต เป็นโรคที่ทำให้มีความเจ็บปวดทรมาน เพราะแคดเมียมทำให้กระดูก และไตพิการ ทำให้ความดันโลหิตสูง จากการสำรวจผู้ป่วยพบว่าคนที่ได้นับแคดเมียมเข้าไป มีถึง 280 คน ที่เสียชีวิต

โรคอิต-อิต เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากการสะสมพิษแคดเมียม ระยะแรกมีอาการปวดบริเวณสะโพก แขน ขา ระยะต่อมาจะพบโปรตีนในปัสสาวะ จากนั้นแคดเมียมจะสลายออกจากกระดูก ระยะสุดท้ายซึ่งรุนแรงที่สุด จะเกิดหลังได้รับแคดเมียมสะสมนาน 20-30 ปี พบว่าผู้ป่วยจะสูญเสียแคลเซียมออกจากปัสสาวะเป็นจำนวนมาก กระดูกเปราะง่าย ซึ่งผู้ป่วยจะสูญเสียชีวิตได้ในระยะนี้

สาเหตุของโรคอิต-อิต มาจาก โรงงานถลุงแร่สังกะสีที่อยู่ต้นน้ำของแม่น้ำ ได้ทิ้งกากแร่ซึ่งมีแคดเมียมปนลงสู่แม่น้ำ น้ำเสียดังกล่าวเข้าสู่ไร่นา ทำให้แคดเมียมถูกดูดซึมเข้าในเมล็ดพืช ในขณะที่เกิดการระบาดของโรค ข้าวและน้ำมันถั่วเหลืองมีแคดเมียมเจือปน 0.4-3.36 ส่วนต่อล้านส่วน

การดูดซึม การกระจายตัว และการขับถ่ายของแคดเมียม

แคดเมียมที่ถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร จากการทดลองพบว่าการดูดซึมเพียง 1.5% ในสัตว์ทดลอง (Engstrom and Nordberg, 1979) ส่วนในมนุษย์พบว่ามีค่าประมาณ 5% (Rahola et al., 1972) ส่วนการดูดซึมจากทางเดินหายใจมีค่าสูงกว่า พบว่าในผู้สูบบุหรี่มีการดูดซึมแคดเมียมในรูปไอได้ 10 ถึง 40% (Friberg et al., 1974)

แคดเมียมที่ถูกดูดซึมแล้วจะถูกขนส่งไปตามกระแสเลือด โดยจับกับ albumin และเม็ดเลือด หลังการกระจายตัวพบว่ากว่า 50% ของแคดเมียมจะอยู่ที่ตับและไต โดยที่ตับและไตจะมี metallothionein ซึ่งเป็นโปรตีนที่ประกอบด้วย cysteine อยู่ในอัตราส่วน 1 ต่อ 3 และมีความสามารถจับกับแคดเมียมและสังกะสีได้ดี แคดเมียมสามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง Metallothionein สูงขึ้นได้ ซึ่งการเพิ่มขึ้นนี้อาจเป็นการป้องกันไม่ให้แคดเมียมไปจับกับสารโมเลกุลใหญ่ตัวอื่นในร่างกาย (Goering and Klaassen, 1983, 1984)

ค่าครึ่งชีวิตของแคดเมียมในร่างกายเท่ากับ 16 ปี (Baselt and Cravey, 1989) ส่วน Klaassen (1990) รายงานว่า ค่าครึ่งชีวิตของแคดเมียมในร่างกายเท่ากับ 10-30 ปี ดังนั้นกรณีที่ได้รับแคดเมียมจากสิ่งแวดล้อมอย่างต่อเนื่อง ก็จะมีระดับของแคดเมียมในเนื้อเยื่อสูงขึ้น

ตลอดช่วงชีวิต Klaassen และ Kotsonins (1977) พบว่า หลังจากฉีดแคดเมียมเข้าทางหลอดเลือดดำแก่สัตว์ทดลองเพียงหนึ่งครั้ง แคดเมียมจะถูกขับออกทางน้ำดีมากกว่าทางปัสสาวะ แต่ถ้าให้แคดเมียมหลายครั้ง การขับถ่ายแคดเมียมทางน้ำดีจะลดลงอย่างมาก เนื่องจากมีการจับกับ metallothionein (Klaassen, 1978) อย่างไรก็ตาม จะเห็นว่าการขับถ่ายของแคดเมียมทางอุจจาระสำคัญกว่าทางปัสสาวะ

พิษเฉียบพลันของแคดเมียม

พิษเฉียบพลันมักเกิดจากการสูดดมฝุ่นหรือควันของแคดเมียม และ จากการกินเกลือของแคดเมียม พิษในระยะแรกจะมีอาการระคายเคืองเฉพาะที่ ในกรณีกินแคดเมียมจะมีอาการคลื่นไส้, อาเจียน, มีน้ำลายออกมาก, ท้องเสียและมีอาการปวดท้อง ในระยะสั้นพบว่า ความเป็นพิษของแคดเมียมจะสูงขึ้นเมื่อได้รับโดยการสูดดม อาการพิษจะเกิดภายในไม่กี่ชั่วโมง ซึ่งประกอบด้วย การระคายเคืองของทางเดินหายใจส่วนบน, ปวดหน้าอก, คลื่นไส้, วิงเวียน และท้องเสีย ความเป็นพิษอาจรุนแรงถึงขั้นเกิด ปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) หรือ โรคถุงลมโป่ง (emphysema) ร่วมกับการเกิดเนื้อเส้นใยรอบหลอดลม (peribronchial fibrosis)

พิษเรื้อรังของแคดเมียม

พิษที่เกิดจากการได้รับแคดเมียมเป็นระยะเวลานาน จะแตกต่างกันไปแล้วแต่ทางที่ได้รับ พบว่าพิษต่อไตจะเกิดทั้งการได้รับแคดเมียมทางการกินและการหายใจ ส่วนพิษต่อปอดจะเกิดเมื่อได้รับแคดเมียมทางการหายใจเท่านั้น

ปอด : พิษต่อปอด ขึ้นอยู่กับ เวลาและปริมาณ ของแคดเมียมที่ได้รับ อาการหลอดลมอักเสบเรื้อรังจะนำไปสู่การเกิดเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของทางเดินหายใจส่วนล่าง และอาจเกิด emphysema ได้ด้วย อาการความผิดปกติทางปอดที่เกิดขึ้น คือ หายใจขัดและมีการลดลงของ vital capacity (Goyer, 1986) Chowdbury และ Louria (1976) พบว่า แคดเมียม



ลระดับของ α -1-antitrypsin อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างของระดับ α -1-antitrypsin ในระหว่างคนงานที่ได้รับแคดเมียมโดยมีอาการ emphysema ร่วมด้วยหรือไม่ (Lauwerys et al., 1979)

ไต : เมื่อระดับแคดเมียมในไตสูงขึ้น 200 ไมโครกรัม ต่อ กรัม จะเกิดภาวะไตอักเสบขึ้น คาดกันว่าที่แคดเมียมในระดับต่ำไม่มีพิษต่อไต เป็นเพราะแคดเมียมจับกับ Metallothionein ผลของแคดเมียมต่อไตส่วนต้นทำให้เกิด proteinuria, aminoaciduria, glucosuria และทำให้การดูดกลับของฟอสเฟตจากท่อไตลดลง

ระบบหัวใจและหลอดเลือด : Schroeder และ Balassa (1961) รายงานว่าการให้แคดเมียมในระดับต่ำ ๆ (5 ppm) กับหนูขาวชักนำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ ต่อมา Perry และ Erlanger (1974) ก็รายงานผลในทำนองเดียวกัน และเสนอว่าปัจจัยที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงคือ การคั่งของโซเดียม การมีระดับของ renin ในเลือดสูง การกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัวโดยตรง และการเพิ่มขึ้นของ cardiac output และท้ายที่สุด Carmignani และ Boscolo (1984) รายงานว่า หนูขาวที่ได้รับแคดเมียมระดับต่ำเป็นเวลา 190 วัน จะมีความดันโลหิต และแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นส่วนอัตราการเต้นของหัวใจลดลง สำหรับการศึกษาเชิงระบาดวิทยา พบว่าผู้ที่ตายเนื่องจากความดันโลหิตสูงจะพบว่ามีระดับของแคดเมียมในไตสูงกว่าผู้ที่ตายจากสาเหตุอื่น

การศึกษาผลของแคดเมียมต่อหัวใจ

มีการศึกษาถึงผลของแคดเมียมต่อหัวใจมานานพอสมควร โดยมีการแสดงว่า แคดเมียมมีผลต่อทั้ง electrical และ mechanical activity ของหัวใจที่แยกออกมาจากกบ (Kleinfeld et al., 1965) สุนัข (Kleinfeld, Stein, and Aguillardo, 1966) และหนูขาว (Kleinfeld and Stein, 1968) การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญประกอบด้วย การลดลงของ action potential duration การลดลงของ action potential amplitude การลดลงของแรงบีบตัว และมีการเพิ่มขึ้นของ P-Q interval ใน electrocardiogram

Toda (1973a) ได้ศึกษาผลของแคลเซียม ต่อ SA nodal pacemaker fiber ที่แยกจากหัวใจกระต่าย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยทางไฟฟ้าต่าง ๆ ซึ่งนำไปสู่การลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนการศึกษาในหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากกระต่าย พบว่าแคลเซียมมีผลลด action potential และ มีการเกิด early repolarization เร็วขึ้น รวมทั้งมีการลดลงของ resting potential และมีการลดลงของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย (Toda, 1973b)

สำหรับกลไกที่แคลเซียมลดการทำงานของหัวใจนั้น จากการศึกษาค้นคว้ามีมากกว่าหนึ่งกลไก โดยกลไกแรก คือ แคลเซียมมีผลแข่งขันกับแคลเซียมในการผ่าน calcium channel (Kleinfeld et al., 1965; Kleinfeld, Stein, and Aguillardo, 1966; Kleinfeld and Stein, 1968; Toda, 1973a; Toda, 1973b; Hawley and Kopp, 1975; Pilati, Ewing, and Paradise, 1982; Pater and Sauviat, 1988; Shepherd, Kavalier, and Spielman, 1991) ส่วนอีกกลไกหนึ่งคือ แคลเซียมจับกับ sulfhydryl group ของโปรตีนภายในเซลล์ (Toda, 1973a; Toda, 1973b; Hawley and Kopp, 1975; Pilati et al., 1982) ทั้งสองกลไกมีผลทำให้เซลล์ทำงานลดน้อยลง นอกจากนี้ในการศึกษาผลของแคลเซียมต่อ metabolite ต่างๆ ภายในเซลล์ของหัวใจ ยังพบว่าแคลเซียมมีผลลดระดับของเอนไซม์ glutathione peroxidase (Jamall and Smith, 1985; Jamall, 1987) และมีผลลดสารที่ให้อพลังงาน ซึ่งมีผลลดการทำงานของเซลล์หัวใจด้วย (Kopp et al, 1983; Prentice et al., 1984)

ในการวิจัยครั้งนี้ มุ่งที่จะศึกษาถึง ผลในการแก้ไขภาวะที่แคลเซียมลดการทำงานของหัวใจ โดยใช้สารที่มีคุณสมบัติเพิ่มปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ คือ norepinephrine, epinephrine, isoproterenol, ouabain, CaCl_2 (แคลเซียมคลอไรด์) และ serotonin รวมทั้งสารที่มีคุณสมบัติเพิ่มการทำงานของ Sulfhydryl protein คือ cysteine และ dithiothreitol นอกจากนี้ยังศึกษาถึงผลของแคลเซียมในภาวะที่ขาดสารสื่อประสาทของระบบประสาทซิมพาเทติก โดยคาดว่าผลการทดลองที่ได้คงมีประโยชน์ต่อ การศึกษาถึงผลของแคลเซียมต่อหัวใจในขั้นต่อไปได้