



บทที่ 1

บทนำ

เนื่องจากความก้าวหน้าของวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี รวมถึงการพัฒนาการทางด้านอุตสาหกรรม ในปัจจุบันจึงมีการนำโลหะหนักชนิดต่าง ๆ มาใช้กันมากขึ้น เช่น ตะกั่ว , ปรอท , แคดเมียม , โคบอลต์ , ทองแดง , แมงกานีส , สังกะสี ฯลฯ และโลหะหนักบางชนิดที่นำมาใช้เมื่อร่างกายได้รับมากเกินไป จะก่อให้เกิดอันตรายต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ซึ่งขึ้นกับคุณสมบัติของสารแต่ละตัว และความมากน้อยที่เข้าสู่ร่างกาย

เนื่องจากการพัฒนาการทางด้านอุตสาหกรรมดังกล่าวแล้ว โอกาสที่มนุษย์จะได้รับหรือสัมผัสกับโลหะหนักในลักษณะได้รับร่วมกันจึงมีมากขึ้นด้วย แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา มีการศึกษาถึงผลของโลหะต่าง ๆ ชนิดเดียว ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรีย ซึ่งเป็น organelle ที่สำคัญในการสร้างพลังงาน ดังนั้นเพื่อต้องการทราบถึงผลของการได้รับโลหะหนักร่วมกัน จะมีผลอย่างไรต่อหน้าที่ต่าง ๆ ของไมโทคอนเดรีย เช่น กระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอริเลชัน กระบวนการกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียโดยแคลเซียม , การทำงานของ enzyme monoamine oxidase ซึ่งเป็น enzyme ที่มีอยู่บริเวณ outer membrane ของไมโทคอนเดรีย และ ATPase enzyme จึงได้ทำการวิจัยครั้งนี้ขึ้น โดยโลหะหนักที่ใช้ในการวิจัยนี้ ในปัจจุบันพบว่า มีปนเปื้อนอยู่มากในสิ่งแวดล้อม คือ แมงกานีส , แคดเมียม , ปรอท ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้จะใช้แมงกานีสร่วมกับแคดเมียม และปรอทร่วมกับแคดเมียม

ในที่นี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติและพิษวิทยาทั่ว ๆ ไปของโลหะหนักที่นำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้

แคดเมียม

แคดเมียมเป็น nonessential heavy metal ซึ่งมีค่า half-time ประมาณ 30 ปี ในเนื้อเยื่อมนุษย์ มีน้ำหนักอะตอม 112.4 มีจุดหลอมเหลวต่ำ ระเหิดกลายเป็นไอง่าย

แคดเมียมเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทานเข้าไป หรือโดยการสูดดม พบว่าการสูดดมหรือเป็นสาเหตุหนึ่งซึ่งทำให้ร่างกายได้รับแคดเมียมเข้าไปในลักษณะ low-dose exposure (1) ได้มีรายงานหลายฉบับกล่าวไว้ว่าผู้ที่สูดดม มีระดับของแคดเมียมในเลือดสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้สูดดม (2, 3, 4, 5) พบว่าในบุหรี่ 1 มวน จะมีแคดเมียม 1 มคก.

ปัจจุบันได้มีการนำแคดเมียมมาใช้แทนอลูมิเนียม เหล็ก สเตนเลส และสังกะสี ในการฉาบวัสดุอุปกรณ์ที่เป็นโลหะ เช่น เครื่องไฟฟ้า , อุปกรณ์การผลิต , พลาสติก , นีวีซี , ท่อโลหะทองแดง , น้ำยาเครื่องไม้ , สี และน้ำยากันสนิม

ในปีพ.ศ. 2463 ที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่าผู้ที่อาศัยอยู่บริเวณแม่น้ำจิงซู อำเภอโตยามา เกิดอาการพิษจากแคดเมียมขึ้น ซึ่งเรียกว่า อิต-อิต เนื่องจากการปล่อยน้ำเสียซึ่งมีแคดเมียม ผลมอยู่ไปปะปนกับน้ำที่ชาวบ้านใช้ปลูกพืชผักที่รับประทาน

แคดเมียมที่ร่างกายได้รับเข้าไป ส่วนใหญ่จะไปสะสมที่ตับและไต นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิดโรคที่กระดูกด้วย นอกจากนี้อาจเกิดพยาธิสภาพของทางเดินหายใจ และปอดได้เมื่อได้รับเป็นเวลานาน

ผลของแคดเมียมต่อกระดูก

ผลต่อกระดูกเนื่องจากพิษของแคดเมียมพบขึ้นก่อนที่จะพบการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของไต ซึ่งอธิบายว่าการเกิดโรคที่กระดูกก่อน เนื่องจากที่ไตจะมีการสร้าง metallothionein ขึ้นมาจับกับ Cd^{2+} ดังนั้น Cd^{2+} ส่วนที่ไม่ได้จับกับ metallothionein จะไปจับและออกฤทธิ์ที่กระดูก โรคที่กระดูกที่เกิดจากพิษของแคดเมียมคือ การเกิดกระดูกพรุน (osteoporosis) ซึ่งภายหลังอาจเปลี่ยนเป็น osteomalacia ได้ (6) เหตุผลหนึ่งที่จะสนับสนุนการเกิดโรคที่กระดูกคือ มีการศึกษาพบว่า แคดเมียมในขนาดเล็กน้อยเพียง 25 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้งการ

เปลี่ยนแปลงของวิตามินดี ให้อยู่ในรูป active form ได้อย่างสมบูรณ์ โดยไปมีผลยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา 1-hydroxylation ของ 25-hydroxycholecalciferol แต่พบว่าการยับยั้งปฏิกิริยานี้ไม่เกิดขึ้น เมื่อสัตว์ทดลองได้รับแคลเซียมในปริมาณมากและเรื้อรัง อาจเนื่องจากการชักนำให้เกิดการสร้าง metallothionein ในร่างกาย (7)

ผลของแคลเซียมต่อไต

พิษของแคลเซียมที่ไตจะเกิดขึ้นพร้อมกับการตรวจพบแคลเซียมในปัสสาวะ มีรายงานการศึกษาถึงพิษของแคลเซียมต่อไต โดย Yoshinori Itokawa และคณะ (8) พบว่าแคลเซียมทำให้เกิดพยาธิสภาพบริเวณ glomerulus และบริเวณ tubule โดยลด glomerular filtration และทำให้การทำงานของ tubular ผิดปกติ มีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีหลายอย่าง เช่นมีการขับออกของแคลเซียมและฟอสฟอรัสทางปัสสาวะลดลง ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้น (9) พบโปรตีนในปัสสาวะ เช่น β_2 -microglobulin α -microglobulin, retinal binding protein โปรตีน 3 ตัวนี้เป็นโปรตีนซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นตัวสำหรับขับออกความบกพร่องของ tubular, ค่า creatinine clearance เพิ่มขึ้น (10,11,12,13,14) มีรายงานว่ามียคนที่ได้รับพิษจากแคลเซียมตายจากภาวะ uremia พบว่า Fanconi syndrome และ Azotemia เป็นอาการแสดงออกของพยาธิสภาพขั้นสุดท้ายของไต (15,16)

การเกิดพิษของแคลเซียมที่ไต จะเห็นช้ากว่าที่กระดูก เนื่องจากมีรายงานการศึกษาไตมีความสามารถในการป้องกันตัวเอง โดยการสร้างโปรตีน ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ซึ่งเรียกว่า metallothionein เพื่อจับกับแคลเซียม อาการพิษและหน้าที่ที่ผิดปกติ ที่ไตนั้นเกิดขึ้นเนื่องจากไตไม่สามารถสร้าง metallothionein พอที่จะจับกับแคลเซียมแล้ว นอกจากนี้ในคนงานที่ expose แคลเซียมมาเป็นเวลาเฉลี่ย 10 ปี พบว่ามีระดับของ kallikrein ซึ่งถูกสังเคราะห์บริเวณ distal part ลดลงด้วย (17)

ผลของแคลเซียมต่อดับ

ดับเป็นอวัยวะหนึ่งที่มีการสะสมแคลเซียม เมื่อได้รับแคลเซียมดับจะสร้าง metallothionein ขึ้น เช่นเดียวกับที่ไต พิษของแคลเซียมต่อดับทำให้เกิดการ

เปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่างและหน้าที่ การทดลองศึกษาในหนูเมื่อให้แคดเมียมขนาด 2.5 มก./กก. โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ปรากฏว่าแคดเมียมมีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ hepatic Kuffer cell, parenchymal cell รวมถึงไมโทคอนเดรียและ smooth endoplasmic reticulum (18)

นอกจากนี้พบว่าปริมาณแคดเมียมที่อยู่ในตับเมื่อแบ่งเป็นเปอร์เซ็นต์ของทั้งหมดที่พบในตับ จะอยู่ในนิวเคลียส 7-17 %, ในไมโทคอนเดรีย 7-15 %, ในไมโครโซม 5-20% อีก 60-88% ในส่วน soluble fraction (19)

ผลการวิจัยของ Teare และ คณะ (19) ถึงผลของแคดเมียมต่อหน้าที่ของตับ พบว่าการให้แคดเมียมคลอไรด์ 1.5 มก./กก. ทางช่องท้อง จำนวน 5 ครั้ง/สัปดาห์ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แก่หนูตัวผู้ มีผลยับยั้ง hepatic microsomal aniline hydroxylase และ O-demethylase activity และขณะเดียวกันมีผลลดระดับ cytochrome P-450 นอกจากนี้การศึกษาของ Muller และคณะ (20) ต่อหน้าที่ของไมโทคอนเดรียในหนูทดลองโดยให้แคดเมียมอะซีเตทขนาด 25 มก./กก. ทางปาก 5 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ปรากฏว่าลดปริมาณของ cytochrome c oxidase ในตับถึง 50% และการได้แคดเมียมในขนาดต่ำ ๆ เป็นระยะเวลาาน มีผลต่อ metabolism ของ carbohydrate ด้วย (21)

ผลของแคดเมียมต่อระบบไหลเวียนโลหิตและระบบโลหิต

มีการทดลองในสัตว์ทดลองที่ให้แคดเมียมพบว่าแคดเมียมเป็น predisposing factor หรือ etiologic agent ในการทำให้เกิดความดันโลหิตสูง , หลอดเลือดอุดตัน , hemopoietic anomalies

หลักฐานการศึกษาที่สนับสนุนการเกิดความดันโลหิตสูง เนื่องจากแคดเมียมได้คือแคดเมียมมีผลทำให้ระดับ kallikrein ที่สร้างบริเวณ distal tubule ลดลง โดยระบบนี้เป็นระบบหนึ่งซึ่งคิดว่าเป็นระบบต้านความดันโลหิตสูงของไต (17)

แคดเมียมในกระแสโลหิตจะจับกับโปรตีนคือ serum globulin , hemoglobulin หรือ erythrocytic metal binding protein นอกจากนี้พบว่า แคดเมียมสามารถชักนำให้เกิดภาวะโลหิตจางโดยมีผู้ให้เหตุผลถึงสาเหตุของการเกิดโลหิตจาง เนื่องจาก

1. แคลเซียมเร่งการทำลายเม็ดเลือดแดง
2. แคลเซียมเพิ่มปริมาตรของพลาสมา
3. การขาดเหล็กในไขกระดูก

ผลของแคลเซียมต่อระบบการเจริญเติบโต

แคลเซียมสามารถผ่านรกได้ มีการทดลองศึกษาในหนูพบว่า ปริมาณแคลเซียมที่พบในรกจะสูงกว่าในเลือดของแม่ (22) และมีผลทำให้ขนาดของ fetus เล็กกว่าปกติและมีภาวะโลหิตจางด้วย โดยคิดว่าการเกิดภาวะ 2 ชนิดนี้ มีความสัมพันธ์กัน (23) มีการศึกษาอธิบายถึงพิษของแคลเซียมต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตว่า เมื่อให้แคลเซียมร่วมกับน้ำและอาหารจะลด food intake และ water intake และแคลเซียมมีผลรบกวนต่อการผ่านของเหล็กเข้าสู่รก Parizek และคณะ (24) ได้แสดงให้เห็นว่า sodium selenite ป้องกันการทำลายรกของหนูทดลองจากแคลเซียมได้ Ferm และ Carpenter ได้แสดงให้เห็นว่าสังกะสี สามารถป้องกันผลของแคลเซียมต่อรกของหนูถีบจักร นอกจากนี้พบว่า วิตามินซีและเหล็กจะลดผลการยับยั้งการเจริญเติบโตและภาวะโลหิตจาง (25)

ผลของแคลเซียมต่อระบบอื่น ๆ (26)

พิษของแคลเซียมต่อระบบอื่น ๆ นอกจากที่ได้กล่าวมาแล้วคือ พิษเฉียบพลันของแคลเซียม โดยได้รับในขนาดสูงก่อให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อที่ปอด และระบบทางเดินอาหาร และพิษเรื้อรัง ทำให้หน้าที่ของปอดผิดปกติ , การทดลองในหนูถึงพิษต่อไขกระดูกพบว่า แคลเซียมทำให้มีการสะสมไขมันที่ไขกระดูก นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาว่าแคลเซียมก่อให้เกิดการตายของเซลล์บริเวณลูกอ๊อดทะเล และเกิดมะเร็งที่ Ledig cell

การรักษาพิษของแคลเซียม (26)

แคลเซียมเป็นโลหะหนักที่จะไปจับกับหมู่-SH ของโปรตีนในร่างกาย การใช้ BAL หรือ penicillamine อาจจะช่วยแก้พิษของแคลเซียมได้ ในกรณีที่ได้รับแคลเซียม โดยจะเพิ่มการขับออกของแคลเซียมทางน้ำดี แต่อย่างไรก็ตามการใช้ chelating agent จะไม่ได้ผลในกรณีที่ได้รับแคลเซียมมาเป็นเวลานานแล้ว มีผู้กล่าวว่า Cd-BAL complex ที่เกิดขึ้นจะถูกพาไปที่ไต และแยกออกจากกัน ทำให้มีแคลเซียม

อิสระผสมที่โตมากขึ้นอีก ดังนั้นเพื่อป้องกันการเกิดพิษจากแคดเมียมที่ตีที่สุดคือ การ
ป้องกันการได้รับสารนี้เข้าสู่ร่างกาย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปรอท

ปรอทเป็นธาตุโลหะสีขาวคล้ายเงิน มีน้ำหนักอะตอมเท่ากับ 200.61 สามารถแตกตัวเป็นไอออนบวกได้ เมอร์คิวรัส (Hg^+) และเมอร์คิวริก (Hg^{2+}) ไอออนนี้สามารถรวมตัวได้กับสารอินทรีย์ (organic) หรือสารอนินทรีย์ (inorganic) ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ปรอทในบรรยากาศมีอยู่ 3 รูปแบบคือ รูปของเกลืออนินทรีย์ สารประกอบอินทรีย์ และรูปของโลหะ ซึ่งสามารถระเหยกลายเป็นไอได้ง่าย สารปรอทที่ปะปนอยู่ทั่วไปนั้น มาจากธรรมชาติ โรงงานอุตสาหกรรมรวมถึงผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ เช่น ยารักษาโรค และเครื่องสำอางค์ ฯลฯ (26, 27)

ในปี 2506 ที่เมืองมินามาตา ประเทศญี่ปุ่น ผู้คนรวมทั้งสัตว์เลี้ยงในแถบนี้ ได้เป็นโรคซึ่งเกิดจากพิษของสารปรอท ที่ถ่ายเทมากับน้ำเสียของโรงงานอุตสาหกรรม และพบว่าในเลือดของคนป่วยมีความเข้มข้นของปรอทถึง 1,300 PPM ได้เรียกโรคที่เกิดจากพิษของปรอทนี้ว่า "โรคมินามาตา"

พิษของปรอทที่เข้าสู่ร่างกาย จะมีอันตรายมากขึ้นกับองค์ประกอบหลายอย่างคือทางที่ปรอทเข้าสู่ร่างกาย , อวัยวะที่ปรอทไปสะสม , ปริมาณปรอทที่เข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ยังขึ้นกับรูปแบบของสารปรอทที่เข้าสู่ร่างกายว่าเป็นรูปโลหะปรอท, ปรอทอินทรีย์ , หรือปรอทอนินทรีย์ (28)

การดูดซึม

ปรอทเข้าสู่ร่างกายโดย

- การสูดดมผงหรือไอระเหยของปรอทเข้าสู่ปอด
- การรับประทานอาหารหรือน้ำดื่มซึ่งมีการปนเปื้อนของปรอท
- เข้าทางผิวหนัง

ทางที่ปรอทเข้าสู่ร่างกายมากที่สุดคือ ทางระบบทางเดินหายใจ ในระบบทางเดินอาหาร ลำไส้เล็กเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมปรอทมากที่สุด ปรอทอนินทรีย์ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารได้ประมาณ 7% ส่วนปรอทอินทรีย์ถูกดูดซึมได้ดีมาก (95%) ทางระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากปรอทอินทรีย์ละลายได้ดีในไขมัน มีรายงานการศึกษาว่า แบคทีเรียอยู่ในระบบทางเดินอาหาร มีผลทำให้การดูดซึมของปรอทจากทางเดินอาหารน้อยลง (17) นอกจากนี้ Clarkson, T.W. และคณะ (19) ได้ทำการทดลอง

ในหนู mice โดยให้ 1% polythiol resin ร่วมกับอาหาร ปรากฏว่า polythiol resin สามารถลดการดูดซึมปรอทถึง 50%

การกระจายของปรอทไปสู่อวัยวะต่าง ๆ นั้น ขึ้นกับองค์ประกอบคือ รูปแบบของปรอท และวิถีทางที่เข้าสู่ร่างกาย โลหะปรอทในกระแสโลหิตสามารถผ่าน blood brain barrier และ blood liver barrier ง่ายกว่ารูปแบบอื่น ส่วนที่ไตจะมีการสะสมของปรอทในรูปอินทรีย์มากกว่าโลหะปรอท (29)

ปรอททุกรูปแบบสามารถผ่านรกได้ มีการทดลองศึกษาในหนูเมื่อให้ methyl mercury ขนาด 2 มก./กก. ครั้งเดียว พบว่าระดับของปรอทในสมองของตัวอ่อนสูงกว่าในตัวแม่มากกว่า 4 เท่า นอกจากนี้ methyl mercury ขับออกทางน้ำนม พบว่าสมองเป็นอวัยวะที่มีอัตราเร็วการ uptake ของปรอทต่ำที่สุด (30)

ในเม็ดเลือดแดง โลหะปรอทจะถูกออกซิไดซ์เป็นเมอร์คิวริก (Hg^{2+}) อย่างรวดเร็ว และปรอทอินทรีย์จะเปลี่ยนเป็นปรอทอนินทรีย์ได้ในร่างกาย ซึ่งความเร็วในการเปลี่ยนรูปแบบนั้นจะต่าง ๆ กัน ขึ้นกับคุณสมบัติของสารประกอบแต่ละชนิด

เมื่อร่างกายได้รับสารปรอทที่ไตและตับจะมีการสร้าง metallothionein ซึ่งเป็นโปรตีนมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เพิ่มขึ้นถึง 6 เท่า ค่าครึ่งชีวิตทางชีววิทยา (biologic half life) ของปรอทอนินทรีย์ในคนประมาณ 40 วัน และ 70-75 วัน สำหรับปรอทอินทรีย์ (methyl mercury) (28,31,32)

ในร่างกาย methyl mercury บางส่วนจะถูกเปลี่ยนเป็นสารปรอทอนินทรีย์ มีรายงานการศึกษาพบว่า เมื่อ methyl mercury ถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารปรอทอนินทรีย์ จะมีการสะสม 20% ในรูปปรอทอนินทรีย์ที่ตับ , 50% ที่ไต , 30-35% ที่น้ำดี และน้อยกว่า 5% ในสมอง (33) ได้มีผู้ศึกษาสนับสนุนสมมุติฐานว่า gut flora มีผลต่อกระบวนการ metabolism ของ methyl mercury ทำให้มีการสะสมของปรอทในเนื้อเยื่อลดลง โดยการให้ปรอทร่วมกับยาปฏิชีวนะ กับกลุ่มที่ไม่ให้ยาปฏิชีวนะ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาปฏิชีวนะมีการสะสมปรอทที่ไต , สมอง , ปอด , เลือด และกล้ามเนื้อลายมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ และขับออกมาน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะ (34) ซึ่งพบว่าแบคทีเรียในทางเดินอาหาร มีผลต่อกระบวนการ enterohepatic recycling ของ methyl mercury (35)

นอกจากนี้มีการทดลองในลิง พบว่า แบคทีเรียที่ทางเดินอาหารเป็นแหล่งใหญ่สำหรับกระบวนการ demethylation ของ methyl mercury (36)

ปรอทที่ร่างกายได้รับเข้าไปบางส่วนจะถูกขับออกทันที โดยผ่านทางไต และทางลำไส้ใหญ่ นอกจากนี้ขับออกทางน้ำดี , เหงื่อ , และน้ำลาย แต่ในปริมาณที่น้อย ปรอทในรูปของ methyl mercury ส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางอุจจาระ พบน้อยในปัสสาวะ (33)

Clarkson และคณะ (10) ศึกษาพบว่า เมื่อให้ polythiol resin ในหนู mice อัตราการขับออกของปรอท เพิ่มขึ้นถึง 2 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งคิดว่าผลดังกล่าวเกิดขึ้นเนื่องจาก resin ไปมีผลต่อ enterohepatic cycle

กลไกการเกิดพิษของปรอท(28)

การเกิดพิษของปรอทมีกลไกการเกิดทางชีวเคมีอย่างเดียวกัน โดยอิออนของปรอทสามารถรวมกับหมู่ sulfhydryl (-SH) ในโปรตีน, เอนไซม์, cysteine, โคเอนไซม์ และ glutathione ซึ่งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเป็นแบบไม่ย้อนกลับ (irreversible reaction) เนื่องจากบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นบริเวณที่มีหมู่ -SH มาก ดังนั้นบริเวณนี้จึงเป็นบริเวณแรกที่ปรอทจับอยู่ และถูกทำลาย มีผลทำให้ permeability และกระบวนการส่งผ่านของสารโดยวิธี active transport เลี้ยวไปในกรณีที่ปรอทสามารถเข้าไปจับกับหมู่ -SH ใน cytoplasm , mitochondria , lysosome หรือ nucleus จะมีผลทำให้กระบวนการทางชีวเคมีต่าง ๆ ถูกรบกวนมากขึ้น

พิษของปรอทต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ

การเกิดพิษของปรอทต่ออวัยวะต่าง ๆ นั้น ขึ้นกับรูปแบบของปรอทที่ร่างกายได้รับเข้าไป สิ่งที่จะกล่าวต่อไปคือ ผลของปรอทรูปแบบต่าง ๆ ต่อการทำงานของระบบประสาท , ไต และระบบอื่น ๆ

ระบบประสาท

ระบบประสาทเป็นแหล่งแรก (primary site) ที่เกี่ยวข้อง หลังจากได้รับไอของโลหะปรอทและปรอทอินทรีย์ มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยโลหะปรอทจะมีผลเด่นในแง่ของการเกิดโรคประสาทที่มีภาวะแปรปรวนทางจิต (neuropsychiatric) ซึ่งได้แก่ excessive shyness , นอนไม่หลับ , อารมณ์แปรปรวน และเครียด ส่วนปรอทอินทรีย์มีผลเด่นต่อ sensorimotor มากกว่า โดย sensory neuron จะมีความรุนแรงมากกว่า motor neuron(28)

ปรอทในรูปไอของโลหะปรอทและปรอทอินทรีย์ สามารถแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทส่วนกลางได้ในปริมาณต่าง ๆ กัน พบว่าบริเวณที่มีการถูกทำลายมากหลังจากได้รับ methyl mercury คือบริเวณ cerebellum , ส่วน cortex ของ occipital lobe และ parietal lobe(38)

อาการพิษที่เกิดขึ้นกับ sensorimotor neuron จากปรอทอินทรีย์ มีผลทำให้เกิดความรู้สึกคันผิว (paresthesia) เกิดการหดตัวของ visual field นอกจากนี้เมื่อได้รับในระดับสูงจะสูญเสียการได้ยิน , การไต่กลิ่น , การรับรส ซึ่งผลดังกล่าวนี้จะไม่เกิดขึ้นจากพิษของโลหะปรอท ส่วนพิษที่เกิดกับ motor neuron จะทำให้เกิดอัมพาต (paralysis), เกิดการสูญเสียรีเฟล็กซ์ และการเกิดพิษอย่างรุนแรงจะทำให้เกิดสมองเสื่อม โคม่า และตายในที่สุด การทดลองให้ลิงได้รับ methyl mercury 5 มก./กก. ปรากฏว่ามีผลเกิดการรบกวนการมองเห็นอย่างทันทีและภายใน 30 วัน ปรากฏว่าอาการรุนแรงขึ้น ถึงขั้นตาบอด(36) ในปี 1984 Piilivi และคณะพบว่า การได้รับปรอทอินทรีย์นาน ๆ มีการเปลี่ยนแปลง verbal intelligence และความจำ อาการอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นได้จากพิษของปรอททั้ง 2 รูปแบบที่กล่าวถึง คือ การสั่นกระตุก (tremor) อาการเริ่มแรกจะเกิดขึ้นที่มือก่อนแล้วค่อยเป็นไปทั่วร่างกาย ความรุนแรงของโรคจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาที่ได้รับสารนี้เข้าไป

Soleo และคณะ ได้ทำการศึกษาการเกิด depress ในกลุ่มคนงานพบว่าคนงานที่ได้รับปรอทอินทรีย์ ในระดับต่ำ ๆ เป็นระยะเวลานาน จะมีอาการมากกว่ากลุ่มที่ได้รับเป็นครั้งคราว (39)

นอกจากนี้ ปรอททั้ง 3 รูปแบบ มีผลต่อระบบประสาทส่วนปลายด้วยเช่นกัน ในปี 1980 Zedda และคณะ(40) ได้พบว่าคนงานในโรงงานอุตสาหกรรมเกี่ยวกับ

หลอดฟลูออเรสเซนซ์ ได้รับไอของปรอท ซึ่งมีความเข้มข้น 0.027 มก./ลบ.ม. มีอาการทางระบบประสาทส่วนปลายเกิดขึ้น

ระบบไต

ไตเป็นอวัยวะที่มีการสะสมปรอทเป็นบริเวณแรก และมีความเข้มข้นสูง เมื่อร่างกายได้รับปรอทเข้าไป ไตจะมีการสร้างโปรตีนโมเลกุลต่ำ ที่เรียกว่า metallothionein ขึ้น เพื่อจับกับปรอทแต่อย่างไรก็ตาม ถ้าร่างกายได้รับปรอทมากเกินไป ก็จะมีปรอทอิสระที่ไม่จับกับโปรตีนดังกล่าว ดังนั้นจึงมีผลต่อการทำงานของไต และส่วนอื่น ๆ ของร่างกายด้วย พิษเรื้อรังของปรอท ทำให้การทำงานของไตผิดปกติ มีการทำลายบริเวณ glomerular และ tubular จะพบโปรตีนในปัสสาวะ , ระดับ urinary-n-acetyl-B-D-glucosaminidase (N A G) สูงขึ้น(41)

ระบบอื่น ๆ

ระบบอื่น ๆ ของร่างกายที่เกิดพิษจากปรอทได้แก่ ปอด สาเหตุจากการที่ปอดถูกระคายเคืองโดยไอโลหะปรอท ทำให้เกิดเนื้อปอดอักเสบ (pneumonitis) ได้ ผลต่อบริเวณผิวหนังที่เป็นเมือกในปาก ทำให้มีแผลที่เหงือก เหงือกบวมและอักเสบ ฟันร่วง น้ำลายไหลไม่หยุด เกิดการอักเสบที่ทางเดินอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็ก

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว ปรอทยังมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์บางชนิด เช่น เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับวิถีทางสลายกลูโคส (glycolytic pathway) และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์โปรตีน นอกจากนี้ปรอทขัดขวางทำให้การส่งกรดอะมิโนผ่านเยื่อหุ้มสมองน้อยลง (28)

การรักษาพิษจากปรอท

การให้ BAL (dimercaptopropanol) มีผลทำให้เพิ่มการขับออกของปรอทอินทรีย์มากขึ้น แต่การให้ BAL จะไม่ได้ผลในกรณีของปรอทอินทรีย์ เช่นสารประกอบ alkylmercury ในกรณีของปรอทอินทรีย์ อาจใช้ chelating agent ตัวอื่น เช่น penicillamine หรือ N-acetyl-D-L penicillamine จากที่กล่าวมาข้างต้นว่า polythiol resin สามารถลดการดูดซึมของปรอทได้ถึง 50% และเพิ่มการขับออก โดยขัดขวาง enteroheptic cycle ดังนั้นการให้ polythiol resin คงจะมีประโยชน์ในการรักษาพิษจากปรอทได้ดี

แมงกานีส

แมงกานีสเป็นโลหะหนักสีขาวคล้ายเงิน มีน้ำหนักอะตอม 54.94 โดยปกติแมงกานีสเป็นธาตุที่จำเป็นสำหรับร่างกายในกระบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ เช่นเป็น co-factor สำหรับเอนไซม์ ในกระบวนการฟอสฟอริเลชัน กระบวนการสังเคราะห์ cholesterol , กรดไขมัน , mucopolysaccharide

ตัวอย่างเอนไซม์ที่จำเป็นต้องมีแมงกานีส เป็น co-factor เช่น phosphatases , kinase , thioesterases , decarboxylase , xanthine oxidase , vitamin K dependent-glutamyl carboxylase , arginase , dehydrogenase บางตัว , peptidase บางตัว , adeny cyclase , mitochondrial superoxide dismutase โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอนไซม์ glycosyl transferase ที่ใช้สำหรับการสังเคราะห์ mucopoly saccharide จำเป็นต้องใช้เฉพาะแมงกานีสตัวเดียวเท่านั้นในการเป็น co-factor (42,43,44)

ในทางอุตสาหกรรมแมงกานีสถูกนำมาใช้งานต่าง ๆ หลายชนิดเช่น ทำโลหะอัลลอยด์ ถ่านไฟฉาย, ขดลวดไฟฟ้า , เซรามิค , แก้ว , ลิ, oxidizing agent, อาหารเสริมในสัตว์ , ทำปัสสังเคราะห์ , ยารักษาเนื้อไม้ให้คงทน สารประกอบแมงกานีสบางตัวใช้เป็นยาฆ่าเชื้อโรค เช่น โปแตสเซียมเปอร์แมงกาเนต(28)

นอกจากนี้ในสมัยก่อนเคยนำแมงกานีสคลอไรด์มาใช้รักษาในคนไข้โรคจิตเภท (schizophrenia) แต่ในปัจจุบันได้เลิกใช้แล้ว เนื่องจากไม่ได้ผลในการรักษา(28)

ในชีวิตประจำวันร่างกายสามารถได้รับแมงกานีสจากอาหารเช่น ผัก , ถั่ว, ผลไม้ , ชา , เครื่องเทศบางชนิด และน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อน

ในภาวะปกติความเข้มข้นของแมงกานีสในเนื้อเยื่อต่างๆ จะแตกต่างกัน จากการศึกษาพบว่ากระดูกเป็นแหล่งเก็บแมงกานีสมากที่สุด ดังนั้นถ้าร่างกายขาดแมงกานีสจะมีผลที่กระดูกมาก นอกจากนี้ตับก็เป็นแหล่งซึ่งมีแมงกานีสเช่นกัน เนื่องจากเซลล์ที่ตับมีปริมาณของไมโทคอนเดรียค่อนข้างสูงและพบว่าแมงกานีสชอบสะสมบริเวณไมโทคอนเดรีย

ในทางพันธุกรรม มีการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า ในหนูที่ทำให้มีความผิดปกติ

ปกติเหมือนกับขาดแมงกานีส จะมีจุดบกพร่องทางพันธุกรรมเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของแมงกานีส(42)

ความสำคัญของแมงกานีสต่อระบบเม็ดเลือดมีการทดลอง *in vitro* โดย Comen(42) พบว่าแมงกานีสความเข้มข้น $10^{-2}M$ ยับยั้งการสร้าง lupus erythematosus cell และพบว่าในคนที่ เป็นโรคดังกล่าว อาการจะดีขึ้น เมื่อได้รับแมงกานีสเสริม การที่แมงกานีสให้ผลดังกล่าว คิดว่าแมงกานีสอาจมีส่วนร่วมในการสังเคราะห์ immunoglobulin

นอกจากที่กล่าวมาแล้ว Comen ได้ทำการทดลองถึงการให้ยาเช่น hydralazine กับลูกไก่อายุ 10 วัน ในขนาด 10 มก./วัน พบว่ามีการชักนำให้เกิด perosis ซึ่งเป็นโรคที่เกิดเนื่องจากการขาดแมงกานีสในลูกไก่ และเมื่อให้ แมงกานีสซีเตรท ร่วมด้วย ปรากฏว่าการเจริญเติบโตเป็นปกติ

จากที่กล่าวมานั้น เป็นการกล่าวถึงประโยชน์ของแมงกานีสต่อร่างกายอย่างไรก็ตาม เนื่องจากแมงกานีสมีคุณสมบัติเป็นโลหะหนัก ดังนั้นถ้าร่างกายได้รับในปริมาณที่มากเกินไป ย่อมก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายเช่นกัน โอกาสที่คนเราจะได้รับอันตรายจากแมงกานีส เช่น คนงานที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม หรือคนที่อยู่บริเวณที่มีการปล่อยของเสีย ซึ่งมีแมงกานีสลงในน้ำลำคลองและชาวบ้านนำน้ำนั้นมาใช้ดื่ม

การดูดซึมและการขับถ่าย

ทางเข้าสู่ร่างกายของแมงกานีสที่สำคัญ คือ การสูดหายใจเอาผงหรือไอระเหยของแมงกานีสเข้าสู่ปอด และกระจายไปทั่วร่างกาย นอกจากการสูดหายใจแล้ว อาจจะเข้าโดยทางปากหรือดูดซึมทางผิวหนัง ปกติค่าเฉลี่ยของแมงกานีสในซีรัมประมาณ 2.5 มคก./ล. พบว่าในกรณีของคนที่เป็นโรคโลหิตจางเนื่องจากขาดธาตุเหล็ก มีผลทำให้การดูดซึมแมงกานีสเพิ่มขึ้น การทดลองฉีดแมงกานีสที่ติดสารรังสีเข้าไปในสัตว์ทดลองพบว่าแมงกานีสจะหายไปจากกระแสโลหิตอย่างรวดเร็ว และไปมีความเข้มข้นสูงในไมโทคอนเดรียของตับ และตับอ่อน การขับถ่ายแมงกานีสออกจากร่างกายส่วนใหญ่จะขับออกทางอุจจาระ และมีบางส่วนผ่าน enterohepatic circulation นอกจากนี้มีการขับออกทางเส้นผม และทางปัสสาวะ การทดลอง *in vitro* และ *in vivo* พบว่า เมื่อให้ methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) ซึ่งใช้เป็น antiknock ใส่ในแก๊สโซลีน และน้ำมันเชื้อเพลิง MMT จะถูกเมตาบอลิซ์อย่างรวดเร็วที่ตับได้เป็นอนินทรีย์ แล้วถูกขับออก(28)

พิษของแอมกานีสต่อระบบประสาท

เมื่อได้รับแอมกานีสมากเกินไป เป็นระยะเวลาาน จะมีผลทำลายระบบประสาทคือ(45)

- ระยะแรกเริ่ม (6เดือน-2ปี) จะมีไข้, ปวดศีรษะ, กล้ามเนื้อไม่มีแรง, เบื่ออาหาร, ไม่สนใจสภาพสิ่งแวดล้อม, ไม่รู้สึกดีใจหรือเสียใจ, นุ่ดน้อย, ความรู้สึกทางเพศลดลง

- ระยะกลาง อาการเป็นมากขึ้น ปวดกล้ามเนื้อบ่อยขึ้น ไม่ค่อยพูด และเวลาพูดจะเป็นโทนเสียงเดียวไม่มีเสียงสูงหรือต่ำ พูดซ้ำไม่ชัดเจน ไม่แสดงความคิดเห็นร้าย เวลาหัวเราะกล้ามเนื้อเกร็งไปทั่วใบหน้า เวลาเดินจะมีการกระตุก

- ระยะรุนแรง อาการกระตุกมากขึ้นมีการล้มกระตุกของปลายแขนปลายขา

จากอาการดังกล่าวมามีลักษณะเหมือนโรคพาร์คินสัน มีการสะสมแอมกานีสบริเวณ striatum มาก มีผลทำให้ระดับโดปามีนใน striatum ลดลง(46) Neft และคณะ (28) ทดลองฉีดแอมกานีสเข้าช่องท้องของลิง ปรากฏว่าระดับโดปามีน และ 5HT ใน caudate nucleus ลดลงอย่างชัดเจน มีรายงานว่าแอมกานีสกระตุ้นกระบวนการออโตออกซิเดชั่น ดังนั้นระดับของโดปามีนจึงลดลง(44)และพบว่าแอมกานีสมีความแรงในการกระตุ้นกระบวนการนี้มากกว่าโลหะหนักตัวอื่น ๆ

ต่อมามีการศึกษาในหนู โดย Kapitunik และคณะแสดงให้เห็นว่าแอมกานีสมีผลทำให้ระดับ cytochrome p-450 ใน striatum ของสมองหนูเพิ่มขึ้น นอกจากนี้แอมกานีสมีผลทำให้ระดับ cytochrome b, c₁, c และ e ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ(46)

ต่อระบบเม็ดเลือด

การตรวจทางโลหิตวิทยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากแอมกานีสมีจำนวนเม็ดเลือดแดงมากกว่าปกติ (polycythemia) เล็กน้อย และเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดลง(27)

ต่อการทำงานของปอด

มีรายงานว่า การได้รับแอมกานีสอย่างเฉียบพลันทำให้เกิดเนื้อเยื่อปอดอักเสบพยาธิสภาพที่พบคือ epithelial necrosis และตามด้วย mononuclear-

proliferation

ต่อการทำงานของตับ

เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่มีไมโทคอนเดรียมาก แอมงกานีสจะถูกสะสมมาก
อาการทางคลินิกคือทำให้เกิดอาการตับแข็ง ซึ่งพบได้บ่อย

จากที่กล่าวมาแล้วยังมีรายงานว่าแอมงกานีสรบกวนการสังเคราะห์ DNA ใน
เซลล์ ดังนั้นจึงอาจมีผลเป็นสารก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือสารก่อให้เกิดมะเร็งได้
(27)

นอกจากนี้การทดลองถึงผลของ methylcyclopentadienyl manganese
tricarbonyl (MMT) ต่อการใช้การหายใจ (respiratory chain) in vitro
พบว่า กระบวนการดังกล่าวถูกยับยั้งตำแหน่งที่ 1 ระหว่าง NADH และ ubiquinone
ซึ่งปฏิกิริยาจะคืนกลับได้บางส่วนเมื่อใช้ uncoupler (47)

การรักษา

ใช้ L-Dopa รักษาอาการทางประสาทที่เกิดขึ้น จากพิษเรื้อรังของแอมงกานีส
ใช้ BAL เพื่อขับเอาแอมงกานีสออก นอกจากนี้สามารถใช้ chelating agent เช่น
penicillamine , EDTA ในการรักษา manganism ได้ (28)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย