

การศึกษาเปรียบเทียบระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับระหว่างก่อนและหลังเข้ารับการรักษาด้วยยาขับ
สารตะกั่วทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2561
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARATIVE STUDY ON THE LEVEL OF HEPATIC STEATOSIS AND FIBROSIS
BETWEEN PRE- AND POST-INTRAVENOUS CHELATION THERAPY IN PATIENTS WITH
CHRONIC LEAD POISONING



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2018
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับ
โดย	ระหว่างก่อนและหลังเข้ารับการรักษาด้วยยาขับสารตะกั่ว
สาขาวิชา	ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	นายต้องลักษณะ อธิษฐานดิพันธ์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อายุรศาสตร์
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ
	อาจารย์ นายแพทย์ปิยะพันธ์ พฤกษ์พานิช

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงนิจศรี ชาญณรงค์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ นายแพทย์ปิยะพันธ์ พฤกษ์พานิช)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงลลิตา วัฒนจรรยา)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติยศ ภู่วรรณ)

ต้องลักษณะ อีรศานติพันธ์ : การศึกษาเปรียบเทียบระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับระหว่างก่อนและหลังเข้ารับการรักษาด้วยยาขับสารตะกั่วทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง (A COMPARATIVE STUDY ON THE LEVEL OF HEPATIC STEATOSIS AND FIBROSIS BETWEEN PRE- AND POST-INTRA VENOUS CHELATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC LEAD POISONING) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. ดร. พญ. รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. นพ.ปิยะพันธ์ พฤกษ์พานิช

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังระหว่างก่อนและหลังได้รับยาขับตะกั่วและประเมินการเปลี่ยนแปลงของระดับสารสื่อการอักเสบและระดับสารต้านอนุมูลอิสระในกระแสเลือดต่อการเปลี่ยนแปลงระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับโดยเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการขับพิษตะกั่ว

วิธีการวิจัย วิจัยเชิงสำรวจไปข้างหน้าในคนงานโรงงานผลิตแบตเตอรี่ที่มีระยะเวลาสัมผัสตะกั่ว ≥ 12 เดือนและมีระดับตะกั่วในเลือด ≥ 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรจะถูกรวบรวมเข้าการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับการวัดระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] โดยแสดงผลเป็น controlled attenuation parameters (CAP) และความยืดหยุ่นตับ (liver stiffness) ตามลำดับ และได้รับการตรวจเลือดเพื่อวัดระดับ Glutathione และ Interleukin-1 β (IL-1 β) ผู้เข้าร่วมการศึกษาได้รับการขับสารตะกั่วด้วย CaNa₂EDTA ขนาด 2 กรัมตามด้วย D-penicillamine 1 กรัมต่อวันเป็นเวลา 90 วัน ผลลัพธ์หลักคือระดับตับคั่งไขมัน ผลลัพธ์รองได้แก่ระดับพังผืดตับ สารสื่อการอักเสบ และ สารต้านอนุมูลอิสระ

ผลการศึกษา มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 86 ราย (71 รายเป็นเพศชายและ 15 รายเป็นเพศหญิง) ระยะเวลาสัมผัสสารตะกั่วเฉลี่ย 10.7 ± 7.6 ปี ระดับตะกั่วในเลือดเฉลี่ยก่อนการรักษา $81.4 \pm 9.8 \mu\text{g/dL}$ และลดลงเหลือ $56.4 \pm 16.8 \mu\text{g/dL}$ หลังขับตะกั่ว ($p < 0.001$) ค่าเฉลี่ยระดับตับคั่งไขมันก่อนการรักษาแสดงด้วย CAP เป็น 225.1 ± 49.3 เดซิเบลต่อเมตรส่วนระดับพังผืดตับแสดงด้วย liver stiffness เป็น 5.4 ± 1.0 กิโลปาสคาล หลังจากได้รับการรักษาด้วยการขับตะกั่วแล้ว ระดับตับคั่งไขมันเฉลี่ยลดลงเหลือ 221.5 ± 55.5 เดซิเบลต่อเมตร แต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.493$) ส่วนระดับพังผืดตับนั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยลดลงเหลือ 5.1 ± 1.5 กิโลปาสคาล ($p=0.008$) การเปรียบเทียบระดับสารสื่อการอักเสบและกลูตาไธโอนพบว่าค่าเฉลี่ยของสารสื่ออักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยระดับของ IL-1 β ลดลงจาก 29.7 ± 1.8 เหลือ 25.8 ± 4.2 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร ($p<0.001$) ส่วนค่าเฉลี่ยของกลูตาไธโอนเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังขับตะกั่วจาก 3.4 ± 3.2 เป็น 14.5 ± 7.5 ไมโครโมลต่อลิตร ($p<0.001$)

สรุป เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการให้ยาขับสารตะกั่วในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังพบว่าระดับตับคั่งไขมันมีแนวโน้มลดลงแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับพังผืดตับและสารสื่อการอักเสบคือ IL-1 β มีปริมาณลดลง ส่วนสารต้านอนุมูลอิสระคือกลูตาไธโอนมีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สาขาวิชา อายurvedศาสตร์
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

6074012430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Chronic lead poisoning, Hepatotoxicity, Hepatic steatosis, Hepatic fibrosis, Hepatitis, Glutathione, Interleukin

Tongluk Teerasantipan : A COMPARATIVE STUDY ON THE LEVEL OF HEPATIC STEATOSIS AND FIBROSIS BETWEEN PRE- AND POST-INTRAVENOUS CHELATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC LEAD POISONING.

Advisor: Asst. Prof. Roongruedee Chaiteerakij, M.D., Ph.D. Co-advisor: Piyapan Prueksapanich, M.D., MSc

Objective To assess the change in degree of liver steatosis and liver fibrosis in patients with chronic lead poisoning and also the change in amount of serum inflammatory mediators and glutathione levels between the pre- and post-chelation therapy

Method A prospective analytic study was done. Battery workers who had exposed to lead ≥ 12 months and blood lead level (BLL) ≥ 70 $\mu\text{g/dL}$ were included. Amount of steatosis and degree of liver fibrosis, which were represented by controlled attenuation parameters (CAP) and liver stiffness (LS), respectively, were measured by FibroScan® and serum glutathione and interleukin-1 β (IL-1 β) were collected before and after chelation therapy. Intravenous CaNa_2EDTA 2 gram and oral D-penicillamine 1 gram/day for 90 days was prescribed. Primary outcome was amount of liver steatosis. Secondary outcomes were degree of liver fibrosis, level of (IL-1 β) and glutathione.

Results There were 86 participants (71 males, 15 females) enrolled in our study. An average duration of lead exposure was 10.7 ± 7.6 years. Before chelation, an average BLL was 81.4 ± 9.8 $\mu\text{g/dL}$ and decreased to 56.4 ± 16.8 $\mu\text{g/dL}$ after chelation ($p < 0.001$). The mean pre-chelating liver steatosis and liver stiffness were 225.1 ± 49.3 dB/m and 5.4 ± 1.0 kPa, respectively. An average amount of liver steatosis, represented by CAP, decreased to 221.5 ± 55.5 dB/m, but did not reach the level of statistically significant ($p = 0.493$). Degree of liver stiffness was significantly decreased after treatment, with the mean level of 5.1 ± 1.5 kPa ($p = 0.008$). The average pre- and post-treatment level of IL-1 β significantly reduced after treatment; 29.7 ± 1.8 VS 25.8 ± 4.2 pg/mL, $p < 0.001$. The mean level of glutathione significantly increased after chelation; 3.4 ± 3.2 VS 14.5 ± 7.5 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.001$.

Conclusion In comparison between before and after lead chelation therapy, level of liver steatosis decreased but did not reach statistically significant level whereas degree of liver fibrosis, IL-1 β statistically significant decrease. A glutathione level also significantly increased.

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2018

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจากผศ.ดร.พญ.รุ่งฤดี ชัยธีรกิจและอ.นพ.ปิยะพันธ์ พฤกษ์พานิช ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลักและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา นอกจากนี้ผู้วิจัยยังได้รับความกรุณาให้ผู้วิจัยได้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการหลายชนิดจากศ.พญ.ดวงพร วีรวัฒน์กานนท์ และได้รับความช่วยเหลือด้านการประสานงานและรวบรวมอาสาสมัครจากผศ.นพ.สุชัย สุเทพารักษ์ ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณคุณกนกวรรณ ศรศิริและคุณพนารัตน์ ไทยใหม่เจ้าหน้าที่และนักวิทยาศาสตร์สาขาวิชาโรคทางเดินอาหาร ที่ช่วยเหลือด้านการตรวจ FibroScan ตลอดจนพยาบาลและเจ้าหน้าที่หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล เก็บตัวอย่างเลือดและขอบพระคุณผู้ป่วยและผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ต้องลักษณะม์ ธีรศานติพันธ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญภาพ.....	2
บทที่ 1 บทนำ.....	3
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	3
1.2 คำถามของการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	5
1.4 สมมติฐาน.....	5
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	5
1.6 กรอบความคิดแนววิจัย.....	6
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	7
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	24
3.1 รูปแบบการศึกษาวิจัย.....	24
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	24
3.3 ขนาดตัวอย่าง.....	26

3.4	ขั้นตอนการทำวิจัย.....	27
3.5	ลำดับขั้นตอนการทำวิจัย.....	32
3.6	การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย.....	33
3.7	การวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
บทที่ 4	ผลการศึกษา.....	34
4.1	ประชากรที่นำมาศึกษา.....	34
4.2	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	35
4.3	ผลการตรวจตับคั่งไขมัน.....	37
4.4	ผลการตรวจตับพังผืดตับ.....	38
4.5	ผลการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆหลังให้การรักษาด้วยการขับตะกั่ว.....	38
4.6	ผลการตรวจสอบสารสื่อการอักเสบและสารต้านอนุมูลอิสระ.....	39
บทที่ 5	อภิปรายผล สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	41
5.1	อภิปรายผล.....	41
5.2	สรุปผลการวิจัย.....	48
5.3	ข้อเสนอแนะ.....	48
ภาคผนวก.....		50
	Case record form.....	51
	บรรณานุกรม.....	54
	ประวัติผู้เขียน.....	59

สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงความชุกของความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับตะกั่วที่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย	8
ตาราง 2 แสดงการแปลผลปริมาณไขมันในตับด้วยระบบ CAP.....	21
ตาราง 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยพังผืดในตับของโรคตับอักเสบเรื้อรังด้วยสาเหตุต่างๆ.....	23
ตาราง 4 สรุปรายละเอียดการเจาะเลือดอาสาสมัครตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา	30
ตาราง 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครก่อนได้รับการรักษาด้วยการขับตะกั่ว.....	36
ตาราง 6 สรุปผลการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆเทียบระหว่างก่อนและหลังการขับตะกั่ว	40
ตาราง 7 ทบทวนวรรณกรรมที่มีการศึกษาเกี่ยวกับคนงานที่สัมผัสสารตะกั่วจากการประกอบอาชีพ43	



สารบัญภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1 กรอบความคิดแนววิจัย.....	6
ภาพที่ 2 แสดงการกระจายตัวและการสะสมสารตะกั่วเมื่อเข้าสู่ร่างกาย.....	9
ภาพที่ 3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตะกั่วเป็นพิษในตับอ้างอิงจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง..	11
ภาพที่ 4 สรุปกลไกที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับการเป็นพิษต่อตับและแนวคิดของผู้วิจัยในเรื่องของผลการ อักเสบเรื้อรังต่อพังผืดตับ.....	12
ภาพที่ 5 แสดงการใช้หัวอัลตราซาวนด์พิเศษตรวจตำแหน่งช่องระหว่างซี่โครงด้านขวาซึ่งเป็นตำแหน่ง ของตับ	17
ภาพที่ 6 แสดงหัวตรวจของเครื่อง FibroScan®	18
ภาพที่ 7 วิธีและการวางตำแหน่งการตรวจ	18
ภาพที่ 8 เครื่อง FibroScan® ที่ใช้ตรวจผู้ป่วย.....	19
ภาพที่ 9 หน้าจอของเครื่องตรวจ FibroScan® แสดงให้เห็นภาพของอัลตราซาวด์ และกราฟของ ความยืดหยุ่นตับ และการอ่านค่าทั้ง liver stiffness และ CAP.....	20
ภาพที่ 10 แสดงแผนภูมิสรุปลำดับขั้นตอนการทำวิจัย	32
ภาพที่ 11 แสดงแผนภูมิการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าการศึกษา	34

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ตะกั่วเป็นธาตุที่พบได้ตามภาวะแวดล้อมทั่วไป โดยปกติแล้วจะอยู่ในระดับที่ไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพ อย่างไรก็ตาม เมื่อร่างกายได้รับสารตะกั่วในปริมาณที่มากและนานติดต่อกันระยะหนึ่งจะก่อให้เกิดภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังขึ้น ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้ได้แก่ผู้ที่สัมผัสสิ่งแวดล้อมที่ปนเปื้อนด้วยสารตะกั่วปริมาณมากกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผู้ที่ทำงานอยู่ในโรงงานอุตสาหกรรมที่มีการใช้ตะกั่วเป็นวัตถุดิบหรือเป็นองค์ประกอบในการทำ เช่น โรงงานผลิตแบตเตอรี่ เป็นต้น นอกจากคนงานแล้ว ชีวิตประจำวันของเรายังมีการสัมผัสสารตะกั่วอีกมากมาย เช่น การกินอาหารที่ใส่ในภาชนะเซรามิค สีทาบ้านที่ผสมสารตะกั่ว การสัมผัสหมึกพิมพ์บ่อยๆ การทานยาสมุนไพรบางชนิด เป็นต้น จะเห็นได้ว่าแม้เราจะไม่ได้ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม ก็มีโอกาสมันจะมีปริมาณสารตะกั่วสะสมในร่างกาย

ภาวะพิษจากตะกั่วเป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก อาการมักจะค่อยเป็นค่อยไป มีผลกระทบต่อหลายระบบอวัยวะ และอาการส่วนใหญ่ไม่จำเพาะเจาะจง เป็นเหตุให้ผู้ที่มิภาวะพิษตะกั่วได้รับการวินิจฉัยที่ค่อนข้างล่าช้าและอาจส่งผลกระทบต่อสุขภาพในระยะยาวได้ อาการเด่นที่พบบ่อยในภาวะพิษตะกั่วฉับพลันได้แก่ ปวดท้องแบบบิด โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก และภาวะระบบประสาทส่วนปลายทำงานผิดปกติซึ่งอาจจะทำให้มีอาการอ่อนแรงตามแนวเส้นประสาทหรือภาวะรับรู้สึที่ผิดปกติไป นอกจากนี้แล้ว ภาวะตะกั่วเป็นพิษยังมีอาการหรืออาการแสดงอื่นๆอีกในหลายระบบอวัยวะซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก เช่น การทำงานของไตผิดปกติ เป็นหมัน เหนื่อยมีเส้นสีดำผิดปกติ ข้ออักเสบเกาต์กำเริบ เป็นต้น

ความเข้าใจกลไกพยาธิกำเนิดของโรคตะกั่วเรื้อรังในอดีตเชื่อว่าเกิดจากการที่ตะกั่วไปมีผลต่อระบบการกำจัดสาร reactive oxygen species ทำให้เกิดการอักเสบต่อเซลล์ในอวัยวะที่ตะกั่วไปสะสมอยู่ อย่างไรก็ตาม การศึกษาใหม่ๆพบว่าสารตะกั่วยังไปมีผลต่อการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ผิดปกติไปอีกด้วย แต่ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกทาง immunotoxicity จากตะกั่วยังมีอยู่น้อยมาก นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงภาวะตะกั่วไปกระตุ้น hepatic cholesterol and triglyceride production อีกด้วย

สารตะกั่วนั้นเข้าสู่ร่างกายได้สองวิธีได้แก่จากทางเดินอาหารและทางเดินหายใจ เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะจับกับเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ สารตะกั่วบางส่วนจะไปสะสมตามอวัยวะต่างๆของ

ร่างกาย เมื่อตะกั่วไปสะสมที่อวัยวะใดก็จะทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะนั้นตามมา ในกลุ่มอวัยวะทั้งหลายพบว่า ตับเป็นอวัยวะที่มีการสะสมตะกั่วมากที่สุดในร่างกายรองมาจากกระดูก ซึ่งในปัจจุบันมีการศึกษาจำนวนน้อยมากเกี่ยวกับความผิดปกติของตับที่เป็นผลจากการสัมผัสสารตะกั่ว รายงานความผิดปกติของตับส่วนใหญ่ในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังมักพบตับอักเสบเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม มีเพียงการศึกษาขนาดใหญ่เพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่เกี่ยวข้องกับพิษตะกั่วต่อตับในมนุษย์ ทำให้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดถึงผลแทรกซ้อนของตะกั่วที่มีต่อตับ นอกจากนี้ ภาวะพิษตะกั่วเป็นโรคเรื้อรัง ย่อมก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังต่อตับได้ ซึ่งแนวความคิดนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาทางพยาธิวิทยาของตับในรายงานผู้ป่วยหนึ่งรายที่พบภาวะพังผืดที่เพิ่มขึ้นในตับโรคตะกั่ว เป็นพิษรวมไปถึงมีรายงานพบภาวะตับคั่งไขมันอย่างรุนแรงในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรัง รายงานนี้สอดคล้องไปกับผลการศึกษาทางพยาธิวิทยาในสัตว์ทดลองที่พบพังผืดและตับคั่งไขมันมากขึ้นในพิษตะกั่วเรื้อรัง ปัจจุบันยังไม่เคยมีการศึกษาขนาดใหญ่เกี่ยวกับผลของตะกั่วที่มีต่อตับในมนุษย์มาก่อน นอกจากนี้ยังไม่เคยมีการศึกษาในมนุษย์ที่ประเมินความผิดปกติของตับที่เป็นผลเสียระยะยาวจากพิษตะกั่วมาก่อนเลย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่ต้องการประเมินผลจากพิษตะกั่วเรื้อรังต่อการเกิดการอักเสบเรื้อรังในตับ

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary research question)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังจะมีระดับตับคั่งไขมันที่วัดโดยวิธีการตรวจค่า control attenuated parameter (CAP) ด้วยเครื่อง FibroScan® ลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังจะมีระดับพังผืดตับที่วัดโดยวิธี liver stiffness measurement ด้วยเครื่อง FibroScan® ลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำหรือไม่
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังจะมีระดับสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ลดลงและระดับ Glutathione เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับตับคั่งไขมันและพังผืดตับในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง ก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ
2. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงปริมาณสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) และความผิดปกติทางเคมีในเลือดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของตับในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังก่อนและหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ
3. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารสื่อการอักเสบกับภาวะตับอักเสบในผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง

1.4 สมมติฐาน

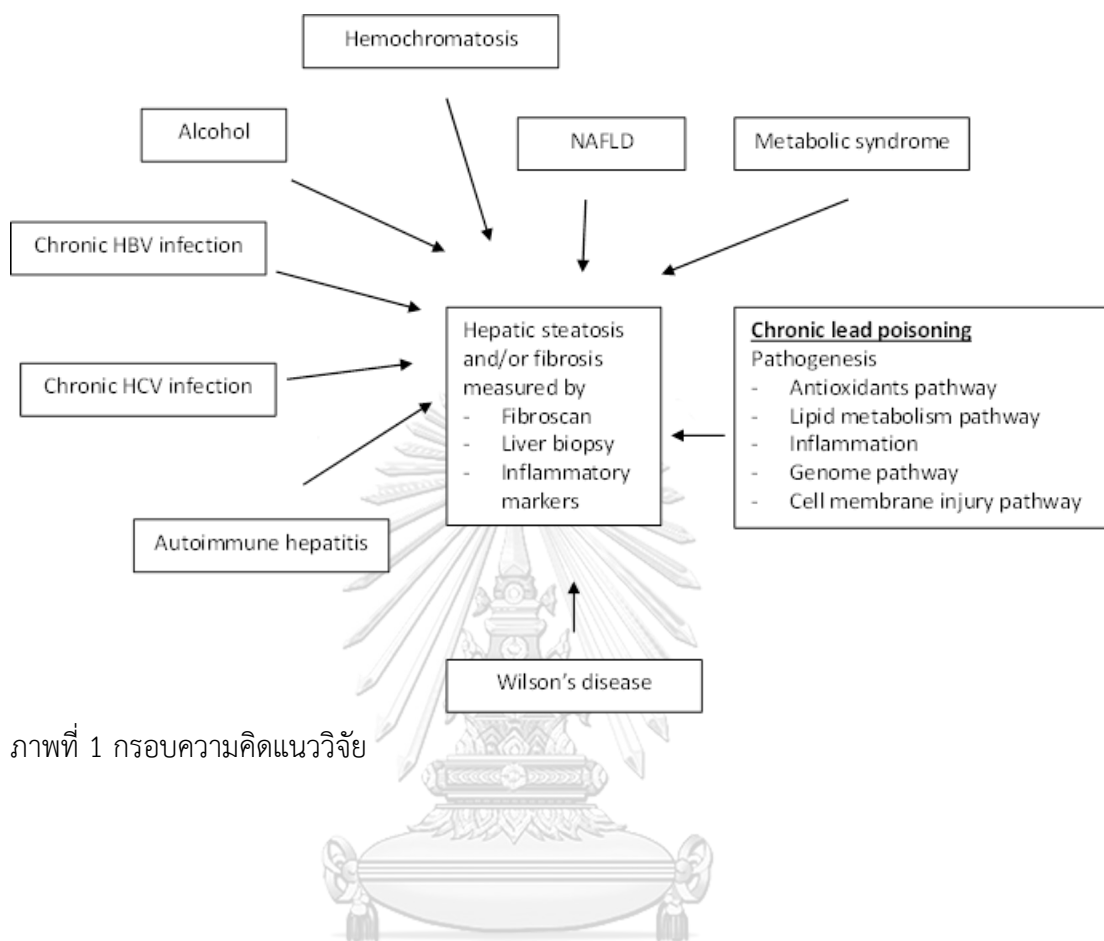
1. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังมีระดับตับคั่งไขมันลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังมีระดับพังผืดตับลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ มีปริมาณสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ลดลงหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำ
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดมีปริมาณสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) สูงกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในผู้ที่มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วย

1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ที่มีผลการทำงานของตับผิดปกติหรือตรวจพบพังผืดตับจาก FibroScan[®] หรือตรวจพบตับคั่งไขมันโดยที่ไม่มีสาเหตุที่ก่อให้เกิดพังผืดตับหรือตับคั่งไขมันอื่น ๆ ร่วมด้วย เชื่อว่าตับคั่งไขมันหรือระดับพังผืดตับมีความเกี่ยวข้องกับพิษตะกั่ว

ผู้ที่มีระดับตับคั่งไขมันหรือระดับพังผืดตับลดลงไปด้วยกันกับระดับตะกั่วในเลือด โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายได้ เชื่อว่าตับคั่งไขมันหรือระดับพังผืดตับมีความเกี่ยวข้องกับพิษตะกั่ว

1.6 กรอบความคิดแนววิจัย



ภาพที่ 1 กรอบความคิดแนววิจัย

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

1. Elevated liver enzyme จะใช้ cut-off point ดังนี้
 - a. SGOT ใช้เกณฑ์ 35 mg/dl
 - b. SGPT ใช้เกณฑ์ 40 mg/dl
2. FibroScan[®] คือเครื่องมือที่ใช้คลื่นเสียงความถี่สูงประกอบการวัดความยืดหยุ่นตับ รวมถึงสามารถใช้วัดระดับตับคั่งไขมันด้วย โดยแสดงออกเป็นค่า liver stiffness และ controlled attenuated parameter
3. Abnormal FibroScan[®] นิยามว่าเป็นตรวจพบ liver stiffness measurement ที่มากกว่า 5.3 kPa หรือ CAP มากกว่า 216 dB/m
4. การกำหนดว่ายาชนิดใดจัดเป็น hepatotoxic drugs จะอ้างอิงจากผลความผิดปกติที่รายงานใน livertox.com

5. Chronic lead poisoning กำหนดให้ blood lead level $\geq 70 \mu\text{g/dl}$ และมีระยะเวลาสัมผัสสารตะกั่ว ≥ 12 เดือน โดยผู้ป่วยจะมีอาการหรืออาการแสดงหรือไม่ก็ได้
6. การขับตะกั่ว คือ การให้การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะตะกั่วเป็นพิษโดยมีเป้าหมายเพื่อลดระดับตะกั่วในร่างกายให้ต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐาน กำหนดให้ blood lead level $< 40 \mu\text{g/dl}$ โดยการรักษามี 2 ขั้นตอน ได้แก่ การให้ยาทางหลอดเลือดเพื่อกระตุ้นการขับสารตะกั่วออกจากร่างกาย จากนั้นจะทำการขับตะกั่วด้วยการให้ยารับประทานต่อเนื่องจนกว่าระดับตะกั่วในเลือดจะต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

1. ได้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับผลของภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังที่มีต่อตับทั้งในแง่ของภาวะพังผืดในตับ การสะสมไขมันในตับ และค่าผลการตรวจของเลือด
2. ได้ความรู้ใหม่เกี่ยวกับผลของพิษตะกั่วเรื้อรังต่อ inflammatory mediators ต่างๆ รวมไปถึงผลทางคลินิกอื่นๆซึ่งจะเป็นพื้นฐานความรู้ทางวิทยาศาสตร์ที่สามารถนำมาศึกษาต่อยอดได้ในอนาคต
3. เพิ่มความตระหนักเกี่ยวกับอันตรายของพิษตะกั่วเรื้อรังที่มีต่อสุขภาพ
4. อาสาสมัครทุกรายได้รับทราบข้อมูลสุขภาพของตนเองที่เกี่ยวกับตับ

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

อาสาสมัครเข้าร่วมการศึกษาน้อยกว่าจำนวนที่คำนวณไว้ ซึ่งทีมวิจัยจะแก้ปัญหาด้วยการประชาสัมพันธ์เพิ่มมากขึ้นและลงพื้นที่ประชาสัมพันธ์ด้วยตัวเอง

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

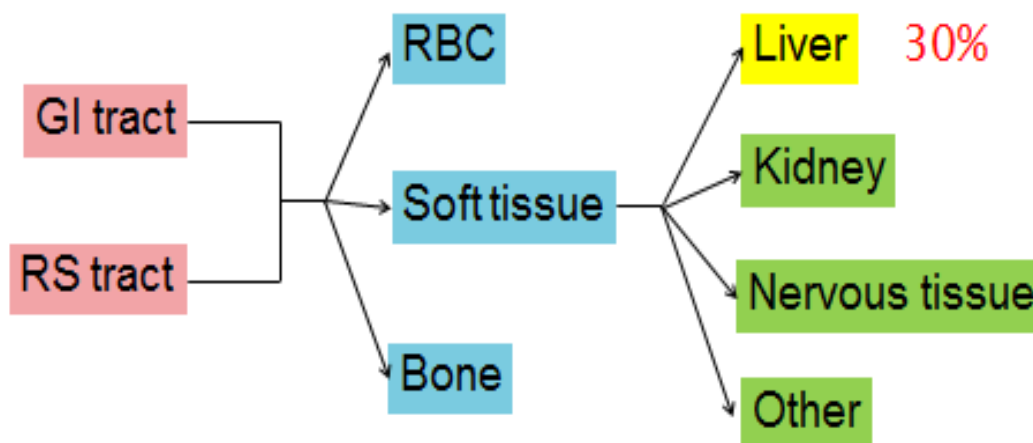
ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่พบปนเปื้อนทั่วไปในสิ่งแวดล้อม ในอดีตแหล่งที่ก่อให้เกิดพิษตะกั่วคือสีทาบ้านซึ่งมีสารตะกั่วผสมอยู่ ซึ่งในปัจจุบันไม่นิยมใช้สารตะกั่วมาผสมในสีทาบ้านแล้ว แหล่งตะกั่วที่ประชาชนทั่วไปมักจะได้รับเช่น สูดตะกั่วจากน้ำมันรถยนต์บางชนิด ภาชนะเซรามิกที่มีตะกั่ว ท่อประปาที่มีตะกั่ว สีทาของเล่นเด็ก หมึกพิมพ์หนังสือ ยาสมุนไพรบางชนิดและอาหารที่มีตะกั่วปนเปื้อน เหล้า ไวน์ การมีกระสุนปืนตะกั่วตกค้างในร่างกาย เป็นต้น ส่วนประชากรกลุ่มเสี่ยงต่อภาวะตะกั่วเป็นพิษมากที่สุดคือผู้ที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรงงานผลิตแบตเตอรี่และอุตสาหกรรมอิเล็กทรอนิกส์ต่างๆ¹

ในประเทศไทยมีรายงานการเกิดภาวะตะกั่วเป็นพิษอยู่หลายครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 1 ตาราง 1 แสดงความชุกของความเป็นพิษที่เกี่ยวข้องกับตะกั่วที่เคยมีการศึกษาในประเทศไทย²

ประชากร	สถานที่	ปีที่ศึกษา	จำนวน (คน)	ระดับตะกั่วในเลือด ($\mu\text{g}/\text{dl}$)
เด็กแรกเกิด - 2 ปี	กรุงเทพมหานคร	2529-2536	511	เฉลี่ย 4.97 ± 3
เด็กอนุบาล	ใกล้ทางด่วน			เฉลี่ย 6.8 ± 2
เด็กที่มาตรวจสุขภาพ	เชียงใหม่	2539-2541	1,000	เฉลี่ย 4.97 ± 3
เด็กในหมู่บ้านคลิตี้	กาญจนบุรี	2541	37	รายงาน ระหว่าง $12.5 - 48.8$
ประชาชนหมู่บ้านแก้มอ้น	ชลบุรี	2545	69	เฉลี่ย 28 ± 11
เด็ก ในอำเภออุ้มผาง	ตาก	2553	213	เฉลี่ย 7.7 ± 4.6
ข้อมูลเฝ้าระวังระบาดวิทยาโรคจากการประกอบอาชีพและสิ่งแวดล้อม 2547-2555 มีผู้ป่วย 282 ราย (ผู้ป่วยใหม่ 28 รายต่อปี)				

ในหนึ่งวันเรามีโอกาสรับตะกั่วเข้าร่างกายประมาณ 0.1-2 mg โดย 75% มาจากการรับประทานอาหารที่มีตะกั่วปนเปื้อนและ 25% มาจากการสูดดมผ่านทางเดินหายใจ สารตะกั่วที่เข้ามาในทางเดินอาหารจะถูกดูดซึมเข้าร่างกายประมาณ 10% ส่วนการดูดซึมตะกั่วที่เข้าไปในทางเดิน

หายใจนั้นขึ้นกับขนาดของผงฝุ่นตะกั่ว โดยขนาดเล็กจะถูกดูดซึมได้ดีกว่า (ผงฝุ่นตะกั่วที่เล็กกว่า 0.5 ไมโครเมตร ร่างกายสามารถดูดซึมได้ถึง 90%) สารตะกั่วที่ถูกดูดซึมเข้าร่างกายนั้นจะไปตามกระแสเลือดและถูกนำไปสะสมที่ soft tissue ต่างๆ โดยที่กระดูกเป็นแหล่งสะสมตะกั่วที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย (คิดปริมาณประมาณ 200 mg ค่าครึ่งชีวิตที่ 20-30 ปี) ตับเป็น soft tissue ที่เป็นแหล่งสะสมตะกั่วที่มากที่สุด (ประมาณ 1 ใน 3) (รูปภาพที่ 2) เนื้อเยื่ออื่น ๆ ที่มีการสะสมของการตะกั่วคือ ไต ระบบประสาท ม้าม ตับอ่อน รังไข่ ต่อมหมวกไต ต่อมลูกหมาก อัณฑะและหัวใจ เป็นต้น ซึ่งปริมาณตะกั่วในอวัยวะเหล่านี้ยังไม่สามารถระบุได้แน่นอน ส่วนสารตะกั่วในกระแสเลือดนั้น ส่วนใหญ่ (95%) จะจับกับเม็ดเลือดแดง โดยมีค่าครึ่งชีวิต 35 วัน แต่หลายรายงานพบค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 30-120 วัน สารตะกั่วที่วัดได้ในเลือดนั้นมักมีประมาณ 2 mg โดยรวมแล้ว สารตะกั่วที่สะสมในร่างกายพบได้ประมาณ 200 mg ในคนปกติ และอาจสูงถึง 500 mg ในคนที่ทำงานในโรงงานที่มีสารตะกั่ว ส่วนการกำจัดตะกั่วในร่างกายส่วนใหญ่ประมาณ 75% (36 $\mu\text{g}/\text{วัน}$) จะถูกขับออกทางไตส่วนอีก 25% (12 $\mu\text{g}/\text{วัน}$) จะถูกขับออกทาง น้ำดี ผม เหงื่อ และเล็บ



ภาพที่ 2 แสดงการกระจายตัวและการสะสมสารตะกั่วเมื่อเข้าสู่ร่างกาย³

กลไกการเกิดพิษจากตะกั่ว นั้น สาเหตุหลักเป็นจาก Lead-induced oxidative stress โดยพบว่าผู้ป่วยมี anti-oxidative reserves ลดลงและมีการเพิ่มขึ้นของ Reactive Oxygen Species (ROS) เช่น สาร hydroperoxide เป็นต้น ดังนั้น ร่างกายจึงต้องมีการสร้างต้านอนุมูลอิสระเพื่อกำจัดพิษของ ROS ต่างๆ โดยสารต้านอนุมูลอิสระที่ค้นพบในร่างกายมีหลายชนิด แต่การศึกษานี้จะเน้น

เพียงตัวเดียวคือกลูตาไธโอน ซึ่งกลูตาไธโอนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่เซลล์ในร่างกายมนุษย์สามารถสังเคราะห์ได้เอง มีคุณสมบัติเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ปกป้องเนื้อเยื่อไม่ให้ถูกทำลายจากสารอนุมูลอิสระที่สะสมอยู่ตามส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย โดยใช้หมู่ไธออล (-SH) ในการรีดิวซ์อนุมูลอิสระชนิดต่าง ๆ คุณสมบัติของกลูตาไธโอนที่สำคัญได้แก่

1) Antioxidation: กลูตาไธโอนจะถูกเปลี่ยนเป็นเอนไซม์ glutathione peroxidase มีคุณสมบัติเป็นสาร antioxidant ที่สำคัญของร่างกาย ทำงานร่วมกับ วิตามินซีและอีสามารถช่วยชะลอความเสื่อมของเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย

2) Detoxification: กลูตาไธโอนช่วยสร้างเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะ glutathione-S-transferase ที่ช่วยในการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย

3) Immune enhancer: กลูตาไธโอนจะส่งผลในการเพิ่มความสามารถในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมและเชื้อโรคของ neutrophils และยังเพิ่มความสามารถในการทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายด้วย ทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดเพื่อให้ร่างกายต่อต้านสิ่งแปลกปลอม

โดยทั่วไปแล้ว สาร Glutathione (GSH) ในเซลล์ส่วนใหญ่ (90%) จะอยู่ในรูป reduced form ซึ่งทำหน้าที่เป็น antioxidant โดยไปจับกับ ROS ต่างๆ เมื่อมีตะกั่วเป็นพิษ ตะกั่วจะไปจับกับ sulfhydryl group ของ GSH ทำให้ GSH ไม่สามารถจับ ROS ได้อีก นอกจากนี้ ตะกั่วยังไปลดระดับ GSH ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ต่างๆ เช่น δ -aminolevulinic acid dehydratase (ALAD), glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase และ glutathione-S-transferase นอกจาก GSH แล้ว ตะกั่วยังไป deactivate เอนไซม์ superoxide dismutase และ catalase ที่เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการกำจัด superoxide radicals⁴ นอกจากนี้ที่ตะกั่วมีผลต่อ antioxidant แล้ว ตะกั่วยังไป destabilize cell membrane ผ่านกระบวนการ lipid peroxidation ทำให้เกิด cell damage และ hemolysis อีกด้วย⁵ รูปภาพที่ 3 และ 4 เป็นการสรุปข้อมูลกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตะกั่วเป็นพิษในตับอ้างอิงจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และที่มาแนวความคิดของผู้วิจัยถึงการอักเสบเรื้อรังที่มีผลต่อการเกิดพังผืดตับ

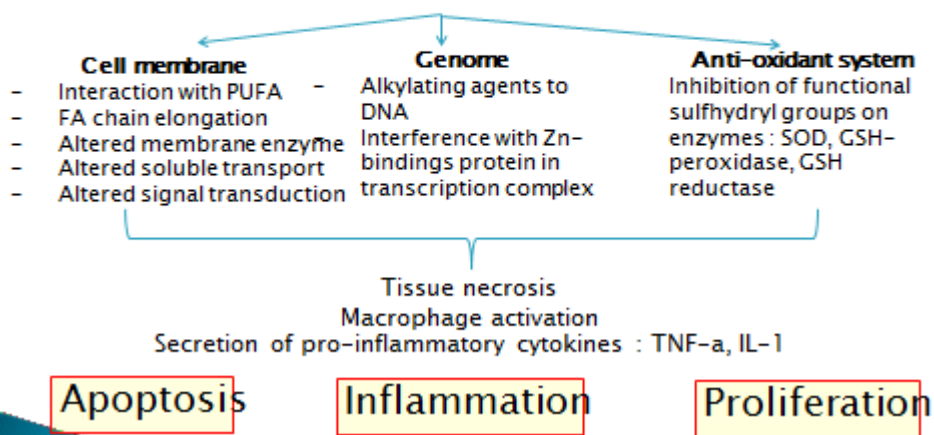
นอกจาก Lead-induced oxidative stress ซึ่งเป็นกลไกหลักของภาวะตะกั่วเป็นพิษแล้ว งานวิจัยใหม่ๆ เริ่มมีการค้นพบว่า Immunotoxicity ก็อาจจะเป็นหนึ่งในกระบวนการเกิดภาวะตะกั่วเป็นพิษเช่นกัน โดยตะกั่วจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในสมดุลของ T-cell โดยไปยับยั้งการ

พัฒนาการของ T-helper 1 และกระตุ้นการพัฒนาการของ T-helper 2 มากขึ้น เป็นเหตุให้เกิด immune hyper-responsiveness ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งการสัมผัสตะกั่วตั้งแต่วัยในช่วง developmental period จะมีผลให้เด็กแรกเกิดมีกลไกตอบสนองทาง immune ที่ผิดปกติขึ้น^{6, 7} จากงานวิจัยใน lead-exposed worker จำนวน 70 รายพบว่า %CD3⁺, %CD4⁺/%CD8⁺ ratio, IL-4, TNF- α , IFN- γ และ Kyn (Kynurenine) to Trp (Tryptophan) ratio (Kyn/Trp) มีปริมาณลดลง ในทางตรงข้าม %CD8⁺ และ IL-10 มีระดับสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁸ อีกรงานวิจัยหนึ่งยังพบระดับ IL-8 สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย subacute และ chronic lead exposure⁹

กลไกการอักเสบของร่างกาย นอกจากจะเกี่ยวข้องกับเซลล์อักเสบชนิดต่างๆแล้ว ยังมีความเกี่ยวข้องกับสารสื่ออักเสบอีกด้วย โดยสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) คือสาร polypeptide ที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ก่อการอักเสบ สร้างโดยเซลล์หลายชนิดโดยเฉพาะ activated lymphocyte และ macrophage cytokine ซึ่งสารสื่ออักเสบที่ได้รับการค้นพบว่าเกี่ยวข้องกับตัวอักเสบเรื้อรังมีหลายชนิด เช่น interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrotic Factor (TNF- α and - β), IL-1 β , IL-8 และ IL-12 ซึ่งสารเหล่านี้จะไปกระตุ้นการอักเสบด้วยกลไกที่สำคัญคือการกระตุ้น endothelial cell ทำให้เพิ่มการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว เพิ่มการสร้างสารกลุ่ม eicosanoids เพิ่มการกระตุ้นการสร้างลิ้มเลือดโดย endothelial cell และเพิ่มการสังเคราะห์ cytokine ชนิดอื่นๆต่อไป

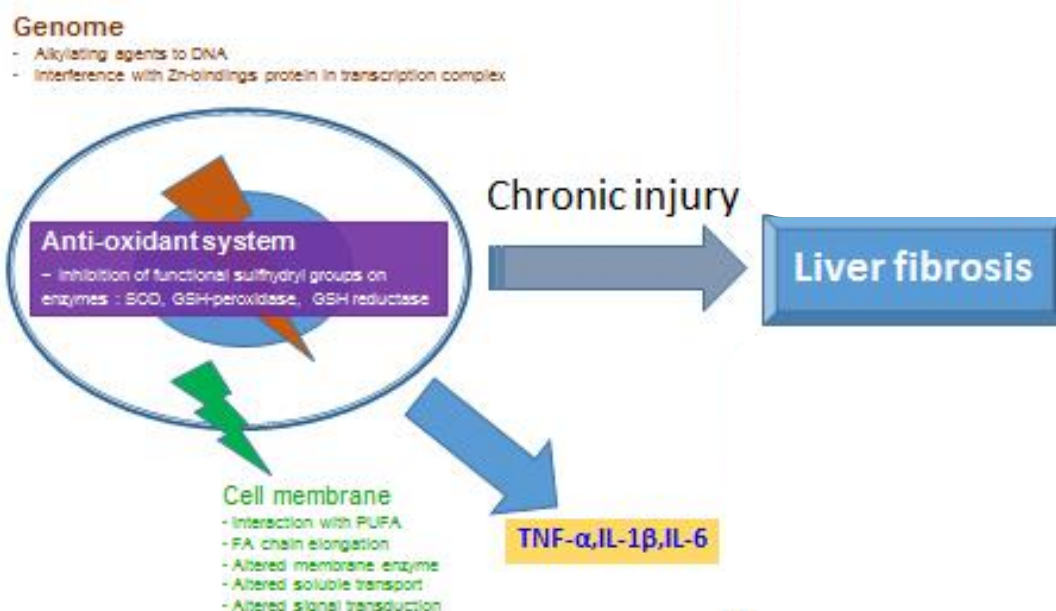
Pathogenesis : animal models

Lead-induced oxidative stress



ภาพที่ 3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตะกั่วเป็นพิษในตับอ้างอิงจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง⁵⁻⁹

Animal models of lead-induced hepatotoxicity



ภาพที่ 4 สรุปกลไกที่เกี่ยวข้องเกี่ยวกับการเป็นพิษต่อตับและแนวคิดของผู้วิจัยในเรื่องของผลการอักเสบเรื้อรังต่อพังผืดตับ⁵⁻⁹

ภาวะตะกั่วเป็นพิษแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. Organic lead poisoning ซึ่งมักพบในผู้ที่สัมผัสน้ำมันรถยนต์ที่ใช้ tetraethyl lead เป็นส่วนประกอบ onset ของโรคมักอยู่ที่ 1-5 วันหลังสัมผัส อาการเด่นของโรคในกลุ่มนี้คือ lead encephalopathy เนื่องจาก organic lead มีการกระจายตัวได้ดีในไขมัน ผู้ป่วยมักมีอาการกระวนกระวาย คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ หากเป็นรุนแรงอาจมีอาการสับสน ถูกกระตุ้นได้ง่าย มือสั่น กล้ามเนื้อกระตุก nystagmus ชัก และเสียชีวิตได้

2. Inorganic lead poisoning ซึ่งเป็นผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่พบในทางคลินิกเนื่องจากเป็นสารที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม ผู้ป่วยมักมีอาการที่ไม่จำเพาะ มีอาการได้หลายระบบอวัยวะ และอาการมักจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป อาการที่เป็น Triad คือ abdominal pain, hemolytic anemia และ peripheral neuropathy

ภาวะตะกั่วเป็นพิษมักเป็นหลายระบบ อาจมีอาการ nonspecific เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ หงุดหงิดง่าย เบื่ออาหาร และท้องผูก อาการระบบอื่นๆมักเป็นไปตามระบบอวัยวะที่ตะกั่วไปสะสมอยู่ ได้แก่

1. ระบบประสาท ผู้ป่วยมักมีอาการเด่นทาง motor ของ peripheral nervous system เช่น wrist drop และ foot drop ในบางรายอาจมีอาการทาง neuropsychiatric เช่น ความจำถดถอย ไม่มีสมาธิ และ psychomotor dysfunction ส่วนรายที่มีระดับตะกั่วสูงมากอาจเกิด lead encephalopathy ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

2. ระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยมักมีอาการปวดท้องแบบ colicky บริเวณรอบสะดือ ปวดเป็นพักๆ เป็นมากตอนเช้า อาจมีอาการเบื่ออาหาร และท้องผูก หรือท้องเสียร่วมด้วย ถ้าเป็นมากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน และ metallic taste

3. ระบบโลหิตวิทยา ผู้ป่วยมักมีโลหิตจางจาก hemolysis และการยับยั้งการสร้าง heme จาก RBC morphology อาจเห็น basophilic stippling

4. ระบบไต พบ tubular dysfunction เช่น proteinuria, glycosuria และอาจเกิด lead nephropathy ได้โดยมีลักษณะเฉพาะคือ interstitial nephritis, decreased GFR และ proximal tubular dysfunction

5. อาการอื่นๆที่อาจพบได้ เช่น ความดันโลหิตสูง, hyperuricemia, กุดการสร้าง sperm, gingival lead line (Burton line), grey skin color, vitamin D insufficiency

6. นอกจากอาการต่างแล้ว International Agency for Research on Cancer (IARC) ยังจัดให้ inorganic lead เป็น probable carcinogen สำหรับมะเร็งปอด กระเพาะอาหารและกระเพาะปัสสาวะอีกด้วย⁵

ภาวะตะกั่วเป็นพิษที่ได้กล่าวที่ผ่านมาเป็นภาวะที่พบได้บ่อย อย่างไรก็ตาม มีเพียงไม่กี่รายงานเท่านั้นที่แสดงถึงความผิดปกติของตับที่เป็นผลจากตะกั่วเป็นพิษ จากกลไกการเกิดโรคจะพบได้ว่าอาการและการแสดงของผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษมักเกิดที่อวัยวะที่มีตะกั่วไปสะสมอยู่ ตับเป็นหนึ่งในอวัยวะที่มีการสะสมตะกั่วมากที่สุดในร่างกาย ดังนั้น ในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษจึงมีโอกาสที่จะเกิด hepatocellular injury ได้สูง มีหลายรายงานในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษที่ตรวจพบความผิดปกติในการทำงานของตับร่วมด้วย โดยส่วนใหญ่มักพบเป็นค่า Serum glutamic oxaloacetic transaminase

(SGOT) และ serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT) และ Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) สูงกว่าปกติ

จนถึงปัจจุบัน มีการศึกษาเกี่ยวกับความผิดปกติของตับจากพิษตะกั่วเรื้อรังจำนวนน้อยมาก โดยส่วนใหญ่มักเป็น case report มากกว่าการศึกษาที่เป็น comparative study ผลการศึกษาที่ได้ ยังมีความขัดแย้งกันว่าตะกั่วเป็นพิษมีผลต่อการทำงานของตับจริงหรือไม่ โดยการศึกษาขนาดใหญ่ ที่สุดได้ทำในคนงานในโรงงานอุตสาหกรรมจำนวน 593 คน (แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ lead-exposed group, n=257; organic solvent-exposed group, n=166; both lead and solvent-exposed group, n=45; control group, n=125) พบว่าใน lead-exposed group จะมีระดับ SGOT, SGPT, GGT สูงกว่า control group (SGOT 23.5 ± 1.0 VS 22.6 ± 1.0 , SGPT 24.0 ± 1.0 VS 23.6 ± 1.0 , GGT 39.1 ± 2.0 VS 34.6 ± 2.0) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีจำนวนคนงานที่มีค่าการทำงานของตับผิดปกติสูงกว่า control group (Lead-exposed group มี Odd ratio เทียบกับ control group ในค่า SGOT = 1.42 , 95%CI 0.75-2.70, SGPT = 1.04, 95%CI 0.64-1.71) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน¹⁰ อีกการศึกษาหนึ่งที่ดูความผิดปกติในการทำงานของตับในคนงานโรงงานผลิตแบตเตอรี่จำนวน 30 คน พบว่าในกลุ่มคนงานที่สัมผัสตะกั่วมีระดับ SGOT และ SGPT สูงกว่า control group แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (SGOT 31.94 ± 8.01 VS 28.66 ± 7.02 mg/dl, p = 0.09; SGPT 17.77 ± 7.25 VS 16.02 ± 8.62 mg/dl, p = 0.38)¹¹ ในทางตรงข้าม มีสองการศึกษาใน automobile workers จำนวน 25 รายและ 30 รายพบว่าผู้ที่สัมผัสสารตะกั่วมีระดับ SGOT, SGPT, GGT สูงกว่ากลุ่ม control อย่างมีนัยสำคัญ^{12, 13} นอกจากนี้ ยังมีอีกหลายรายงาน ที่พบระดับ SGOT และ SGPT สูงผิดปกติในผู้ป่วยที่มีตะกั่วเป็นพิษ โดย SGOT นั้น มีรายงานตั้งแต่ ถึง 63-66 mg/dl SGPT 75-256 mg/dl และ GGT 128-729 mg/dl¹⁴⁻¹⁹

มีหลายการศึกษาที่ประเมินลักษณะทางพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยตะกั่วเป็นพิษ จากผลการศึกษาในหนูทดลองมีการพบ inflammatory cells (abundant lymphocytic infiltration) ใน hepatic tissue ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการที่ตะกั่วไป interact กับโปรตีนและเอนไซม์ต่างๆของ hepatic interstitial tissue ทำให้กระบวนการ antioxidants ลดลงและเกิดการผลิต ROS มากขึ้น จนเกิด inflammatory response ลักษณะอื่นๆที่ตรวจพบได้แก่ increased cellular polymorphism, pyknotic nuclei, hepatocyte necrosis, vacuolization, cytoplasmic inclusions, increased number of Kupffer cells (เชื่อว่าตะกั่วมีฤทธิ์กระตุ้น phagocytic

activities), reduction in hepatocyte glycogen, periportal fibrosis ความผิดปกติต่างๆจะพบมากที่ periportal zone มากกว่า perivenous zone^{20, 21} จากการศึกษาดังกล่าวนี้จึงเชื่อว่า chronic lead poisoning อาจก่อให้เกิด cirrhosis ได้

มีการรายงานถึงภาวะ Hepatic steatosis ในผู้ป่วย lead poisoning จำนวนสองรายที่มานอนโรงพยาบาลด้วยอาการของ acute lead poisoning และตรวจพบ hepatitis โดยหาสาเหตุอื่นไม่พบ จึงได้ทำการตรวจชิ้นเนื้อตับ ผลที่ได้พบ Extensive microvesicular and macrovesicular steatosis, portal and intralobular lymphocytic infiltrate, disrupt liver parenchymal architecture และ pericellular fibrosis ผลการตรวจสอบสอดคล้องไปกับผลการศึกษาในหนูทดลองสองการศึกษาที่ให้หนูดื่มน้ำที่ผสมสารตะกั่วและให้หนูดมอากาศที่มีตะกั่วผสม จากนั้นทำการตรวจชิ้นเนื้อตับและได้ผล Hepatic steatosis, periportal fibrosis, hepatic necrosis และมี inflammatory cells infiltration เช่นเดียวกับรายงานในมนุษย์

มีการศึกษาพบว่า lead nitrate ไปกระตุ้นการสังเคราะห์ cholesterol โดยมีการพบ lanosterol 14 alpha-demethylase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นในกลไก cholesterol synthesis นอกจากนี้ lead nitrate ยังไปกระตุ้นการทำงานของ cholesterol biosynthesis enzyme อื่นๆ อีก เช่น 3-hydroxy-3 methylglutaryl-CoA reductase, farnesyl diphosphate synthase, squalene synthase เป็นต้น นอกจากนี้ lead nitrate ยังไปกุดการทำงานของ cholesterol catabolic enzyme เช่น 7 alpha-hydroxylase, 17-beta-hydroxy steroid reductase เป็นต้น

การวินิจฉัยภาวะตะกั่วเป็นพิษนั้นขึ้นกับการสัมผัสสารตะกั่วในแต่ละประชากร เช่น ในคนงานที่ทำงานใกล้ชิดตะกั่ว คือน้อยกว่าระดับที่ 40-60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ผู้ใหญ่ปกติน้อยกว่า 25-40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ และในเด็กน้อยกว่า 5-10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ โดยพบเกณฑ์ในแต่ละสถาบันมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับ threshold ของแต่ละสถาบัน นอกจากนี้ การวินิจฉัยภาวะตะกั่วเป็นพิษอ้างอิงจากระดับตะกั่วในเลือดเป็นสำคัญ โดยไม่จำเป็นว่าผู้ป่วยจะมีอาการหรือไม่

การรักษาที่จำเพาะคือการ Chelation โดยผู้ป่วยที่มีอาการมากควรจะได้รับผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาลและพิจารณาให้ chelating agent ยาที่ได้ผลดีคือ CaNa_2EDTA โดยให้ขนาด 50 mg/kg/day หรือผู้ใหญ่ 1 gm ใน 5% D/W 500 หยดทางหลอดเลือดดำ วันละครั้ง เป็นเวลา 5 วัน อาการข้างเคียงของ EDTA คือ acute tubular necrosis ขึ้นอยู่กับขนาดของ EDTA ที่ให้ นอกจากนี้ อาจมีปัญหาการ chelate trace elements อื่นๆ ออกไปเช่น zinc ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากอาจ

รักษาโดยให้ oral chelating agent คือ D-penicillamine ขนาดโดยทั่วไป ในเด็ก 20-40 mg/kg/วัน แบ่งให้ 4 ครั้ง ในผู้ใหญ่ให้ขนาด 250 mg วันละ 4 ครั้ง อาการข้างเคียงได้แก่ อาการแพ้ เช่นเป็นลมพิษ มี eosinophilia, erythema multiforme และ neutropenia เป็นต้น นอกจากนี้ยังมียาใหม่ที่เป็น oral chelating agent ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า D-penicillamine และอาการข้างเคียงน้อยกว่าคือ succimer หรือ DMSA (2, 3 dimercaptosuccinic acid) หรือ Chemet (100 mg/capsule) ขนาดที่ใช้คือ 10 mg/kg ให้ทุกๆ 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน หลังจากนั้นให้ทุก 12 ชั่วโมงอีก 14 วัน อาการข้างเคียงมีน้อย อาจจะมีผื่นหรือ liver enzymes สูงได้ชั่วคราว และอาการเป็นหวัด อาการข้างเคียงที่สำคัญได้แก่คลื่น ผู้ป่วยที่รับประทานยานี้มานานมักจะมึนศีรษะประจำตัวเหม็นแบบ sulfur เป้าหมายในการรักษาคือ ให้ยาจนระดับตะกั่วลดลงน้อยกว่า 40 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ^{5, 22}

นอกเหนือไปจากการ chelation แล้ว ยังมีการให้สารต่างๆที่เป็น antioxidants เพื่อช่วยลด lead toxicity อีกด้วย ได้แก่ วิตามิน B C E , Flavonoids, Quercetin, Alpha Lipoic Acid และ herbal antioxidants เช่น กระจับปี่ เป็นต้น ซึ่งสารต่างๆเหล่านี้มีงานวิจัยที่ระบุว่าสามารถลดความเป็นพิษจากตะกั่วได้ แต่ยังไม่มียาขนาดใหญ่วิจัยหรือการทำ systematic review เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของ antioxidants เหล่านี้ใน lead poisoning⁴

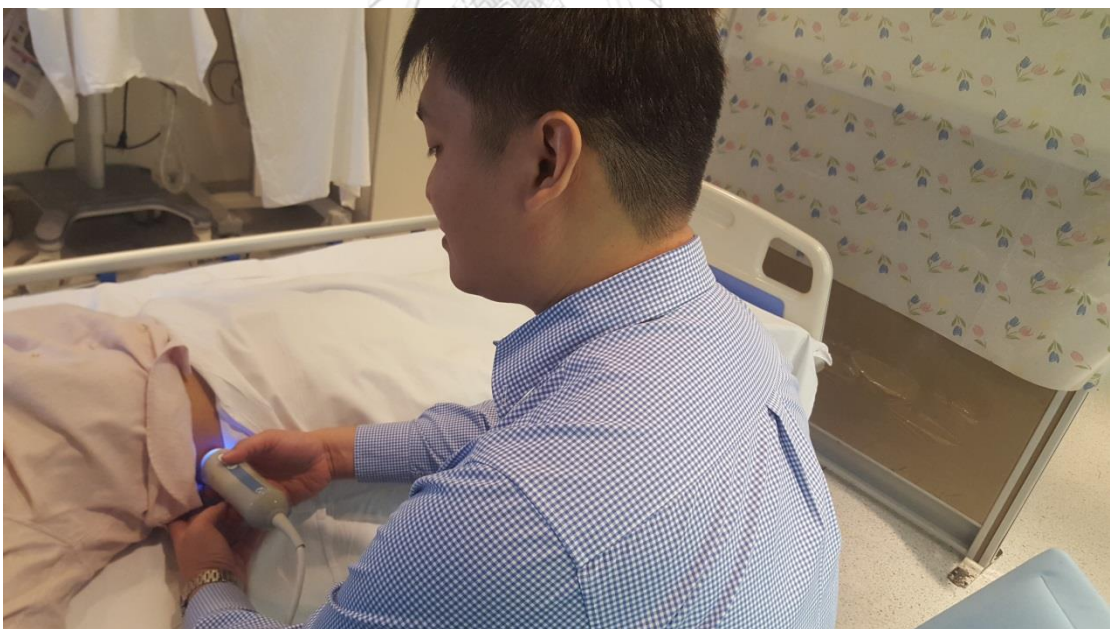
ในงานวิจัยนี้ ได้มีการนำเทคโนโลยีใหม่สำหรับการวินิจฉัยภาวะพังผืดและตับแข็งไขมันชื่อว่า FibroScan[®] ซึ่งนำมาใช้ทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเจ็บและมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เครื่อง FibroScan[®] ใช้หลักการปล่อยคลื่นความถี่ระดับ 50 เฮิร์ตซ์ ด้วยเทคนิค VCTETM (Vibration Controlled Transient Elastography) เข้าไปในตับแล้ววัดคลื่นที่สะท้อนกลับมาด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงต่ำ จากนั้นเครื่องจะประมวลผลออกมา เป็นค่าความแข็งเนื้อตับ (liver stiffness) หากตับเริ่มแข็ง คลื่นเสียงสะท้อนกลับจะเดินทางเร็ว ค่าที่วัดได้ก็จะสูงตาม มีหน่วยวัดเป็น กิโลพาสคาล (kPa) (ภาพที่ 5-9 แสดงเครื่องมือ FibroScan[®] และท่าทางการตรวจ)



ภาพที่ 5 แสดงการใช้หัวอัลตราไวโอเล็ตพิเศษตรวจตำแหน่งช่องระหว่างซี่โครงด้านขวาซึ่งเป็นตำแหน่งของตับ



ภาพที่ 6 แสดงหัวตรวจของเครื่อง FibroScan®



ภาพที่ 7 วิธีและการวางตำแหน่งการตรวจ



ภาพที่ 8 เครื่อง FibroScan® ที่ใช้ตรวจผู้ป่วย



ภาพที่ 9 หน้าจอของเครื่องตรวจ FibroScan[®] แสดงให้เห็นภาพของอัลตราซาวด์ และกราฟของความยืดหยุ่นตับ และการอ่านค่าทั้ง liver stiffness และ CAP

ส่วนการวัดปริมาณตับคั่งไขมันสามารถวัดได้โดยมีชื่อเรียกวิธีนี้ว่า CAP (Controlled Attenuation Parameter) ใช้หลักการปล่อยคลื่นเสียงความถี่ต่ำ (3.5 MHz) เข้าไปในเนื้อตับ และวัดค่าความต้านทานนั้นๆ หากตับมีปริมาณไขมันสะสมมาก ก็จะมีแรงต้านทานมาก ค่าที่ได้ก็จะสูงตามมีหน่วยวัดเป็น เดซิเบล/เมตร (dB/m) การตรวจด้วยวิธี FibroScan[®] ไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวด

ผู้ถูกตรวจจะรู้สึกสั่นสะเทือนบริเวณผิวหนังที่สัมผัสกับปลายหัวตรวจเล็กน้อย การวัดค่าจะทำทั้งหมด 10 ครั้งและรายงานผลเป็นค่าเฉลี่ยหรือค่า median ซึ่งเป็นค่าที่ดีที่สุด ใช้ระยะเวลาในการตรวจประมาณ 10 นาที ค่าปกติ < 6 kPa แปลว่าไม่มีพังผืดในตับ โดยปกติจะวัดภาวะพังผืดในตับและปริมาณไขมันในตับทำไปพร้อมกัน การแปลผลปริมาณไขมันสะสมในเนื้อตับด้วยระบบ CAP เป็นไปดังตารางที่ 2

ตาราง 2 แสดงการแปลผลปริมาณไขมันในตับด้วยระบบ CAP^{26, 27}

Grading of steatosis	S1 (≥ 10%)	S2 (≥33%)	S3 (≥66%)
CAP (dB/m)	> 215	>252	>296
AUROC	0.80	0.86	0.88
Cut-off	222	233	290
Sensitivity	76%	87%	78%
Specificity	71%	74%	93%

คำอธิบายด้วยย่อ AUROC, Area under ROC curve; S1, liver steatosis grade 1; S2, liver steatosis grade 2; S3, liver steatosis grade 3.

FibroScan[®] มีข้อบ่งใช้ในการตรวจผู้ป่วยที่มีภาวะตับคั่งไขมัน ผู้ป่วยโรคตับที่มีผลเลือดค่าทำงานตับที่อัตราส่วน AST/ALT มากกว่า 1 เนื่องจากจะมีโอกาสเป็นตับแข็งมากขึ้น ผู้ป่วยโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุอื่นๆเช่น ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบีซี แอลกอฮอล์ ยา โรคภูมิคุ้มกันทำให้ตับอักเสบ เป็นต้น โดยทั่วไปแล้ว ข้อมูลที่สำคัญที่สุดที่ต้องการจากการตรวจด้วย FibroScan[®] คือการวินิจฉัยภาวะพังผืดตับ โดยแต่ละสาเหตุของโรคจะมีเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างกันออกไปตามแต่ละสาเหตุ กลุ่มประชากร และหน่วยงานที่ทำการศึกษ อย่างไรก็ตาม ระเบียบเกณฑ์การวินิจฉัยการมีพังผืดอย่างมีนัยสำคัญมักจะมีค่าตัวเลขที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งมีค่า Area under ROC curves ที่ดีมาก ดังแสดงในตารางที่ 3

ประโยชน์จากการใช้เครื่อง FibroScan[®]

- เป็นเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวินิจฉัยเพื่อดูสภาพการเกิดพังผืดในเนื้อตับของผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง
- ช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งระยะแรกๆ
- อาจใช้เพื่อติดตามผล ประเมินระดับความรุนแรงของตับ ช่วยวางแผนการรักษา

- อาจใช้แทนการเจาะเนื้อตับในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามหรือปฏิเสธการเจาะตับ
- ใช้ประเมินปริมาณตับคั่งไขมันสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคตับคั่งไขมันได้พร้อมกันภายในครั้งเดียว
- ได้ผลรวดเร็วและไม่ได้รับความเจ็บปวดหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงใดๆ

ข้อดีและข้อจำกัดของ FibroScan®

- ตรวจได้ทันทีและทราบผลได้ทั้งภาวะพังผืดและปริมาณตับคั่งไขมันโดยการตรวจเพียงครั้งเดียว
- การเตรียมตัวของผู้ป่วยก่อนเข้ารับการตรวจไม่ยุ่งยาก คือ ให้งดน้ำและอาหารเพียง 2 ชั่วโมงก่อนการตรวจ
- ใช้เป็นการตรวจซ้ำเพื่อติดตามผลการรักษาซึ่งขณะนี้ก็มีการศึกษาวิจัยทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศถึงประโยชน์จากการใช้ FibroScan® เพื่อการติดตามผลการรักษาโรคตับเรื้อรัง
- FibroScan® ไม่ใช่เครื่องมือที่สามารถตรวจวินิจฉัยโรคตับเฉพาะโรคได้
- FibroScan® ไม่สามารถทำการตรวจในผู้ป่วยที่อ้วนมากหรือมีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรได้เช่นกัน
- FibroScan® ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ที่มีภาวะท้องมาน ผู้ที่ติดอุปกรณ์การแพทย์

ตาราง 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยพังผืดในตับของโรคตับอักเสบเรื้อรังด้วยสาเหตุต่างๆ²⁴

Etiology	Cutoff (kPa)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUROC
HCV	≥ 7.1	68	89	88	70	0.86
HBV	≥ 7.2	74	88	82	82	0.86
PBC	8.8	67	100	100	75	0.91
PSC	8.6	72	89	85	78	0.84
NAFLD	7.0	76	80	75	78	0.80
HCV+HIV	7.2	88	66	75	88	0.83

Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; AUROC, area under receiver operative characteristics; HCV, hepatitis C; HBV, hepatitis B; PBC, primary biliary cholangitis; PSC, primary sclerosing cholangitis; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; HIV, human immunodeficiency virus.

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด Prospective observational analytic study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรเป้าหมาย (Target Population)

ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษตะกั่วเรื้อรัง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังซึ่งเป็นคนงานในโรงงานผลิตแบตเตอรี่รถยนต์ (บริษัท ไทยสโตนเรจ แบตเตอรี่ จำกัด (มหาชน)) ที่มีตำแหน่งงานสัมผัสสารตะกั่วอย่างใกล้ชิดทางมือหรือผิวหนัง เช่น ประกอบแบตเตอรี่ บรรจุภัณฑ์ เชื่อมแผ่นตะกั่ว เป็นต้น ซึ่งจะมาเข้ารับการรักษาด้วยยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร (Approach to participant)

ติดต่อผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังที่มานอนโรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาด้วยการให้ยาขับสารตะกั่วทางหลอดเลือด

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีระดับ Blood lead level มากกว่าหรือเท่ากับ 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$
2. มีระยะเวลาที่ทำงานสัมผัสสารตะกั่วมากกว่า หรือเท่ากับ 1 ปี
3. รับการรักษาภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังด้วยยาขับสารตะกั่วเป็นครั้งแรก
4. อายุเกิน 18 ปี
5. ยินยอมเข้าร่วมในงานวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีทั้งชนิดฉับพลันและชนิดเรื้อรังจากการตรวจเลือดเพื่อหา HBsAg และ AntiHCV
2. เป็นโรค Autoimmune hepatitis จากการตรวจเลือด
3. เป็นโรค Wilson disease จากประวัติและการตรวจร่างกาย หากมีความผิดปกติที่สงสัย ภาวะนี้ ผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
4. เป็นโรค Hemochromatosis จากประวัติและการตรวจร่างกาย หากมีความผิดปกติที่สงสัย ภาวะนี้ ผู้ป่วยจะต้องได้รับการตรวจเลือดเพื่อยืนยันการวินิจฉัย
5. มีประวัติดื่มสุรามากกว่าหรือเท่ากับ 30 กรัมต่อวันในผู้ชาย หรือ มากกว่าหรือเท่ากับ 20 กรัมต่อวันในผู้หญิง เป็นเวลาติดต่อกันประจำอย่างน้อย 3 เดือนในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา
6. มีประวัติใช้ยาที่อาจมีผลต่อการทำงานของตับในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา จากการสอบถามประวัติ การใช้อย่างละเอียดจากผู้ป่วย และนำข้อมูลยาไปตรวจสอบกับ <http://livertox.nih.gov>
7. เป็นโรคเบาหวานทุกชนิด
8. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 200 mg/dL
9. เส้นรอบเอววัดที่ตำแหน่งกึ่งกลางระหว่างซี่โครงซี่สุดท้ายกับส่วนบนสุดของกระดูกเชิงกราน ในเพศชายมากกว่า 102 cm และในเพศหญิงมากกว่า 88 cm
10. มีอาการหรืออาการแสดงของภาวะพิษตะกั่วเฉียบพลัน เช่น ปวดมวนท้องรอบสะดือ โลหิตจางจากเม็ดเลือดแดงแตก การทำงานของระบบประสาทผิดปกติ เป็นต้น
11. เคยได้รับยาขับสารตะกั่วมาก่อน

กระบวนการขอความยินยอม (Inform consent process)

ผู้ทำการวิจัยแจกเอกสารข้อมูลรายละเอียด หลักการและเหตุผลของงานวิจัย ให้ข้อมูล คำอธิบาย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ ตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และ ให้ความตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

3.3 ขนาดตัวอย่าง

Pair t-test ใช้สูตรคำนวณดังต่อไปนี้

$$n = \frac{(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

Mean in group 1 = 219.73 dB/m, $SD_1 (\sigma_1) = 39.05$ dB/m ข้อมูลได้มาจาก pilot study ด้วยการเก็บค่า CAP ในอาสาสมัครกลุ่มที่มีระดับตะกั่วในเลือดสูงที่มานอนโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จำนวน 15 คน

Mean in group 2 = 203.34 dB/m, $SD_2 (\sigma_2) = 28.39$ dB/m ข้อมูลได้มาจากค่าเฉลี่ยในกลุ่มที่ไม่มีไขมันเกาะตับ (S_0) การสำรวจประชากรที่มารับการตรวจสุขภาพ

ดังนั้น จากสมการ กำหนดให้ค่า $\sigma = 39.05$ dB/m และ $\Delta = \mu_1 - \mu_2 = 16.39$ dB/m โดยมีค่า $\alpha=0.05$ และ $\beta=0.20$

จะได้จำนวนประชากรที่ต้องใช้ในการศึกษาทั้งสิ้น 45 ราย

และหากกำหนดค่า $\alpha=0.01$ และ $\beta=0.10$ เพื่อเพิ่ม power ของการศึกษา จะคำนวณปริมาณประชากรที่ใช้ในการศึกษาทั้งสิ้น 85 ราย

3.4 ขั้นตอนการทำวิจัย

ขั้นตอนการการทำวิจัย

1. เมื่ออาสาสมัครมาถึงหอผู้ป่วย ผู้วิจัยจะทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย และบันทึกเวชระเบียนแรกกับผู้ป่วยในแก่ผู้ป่วยทุกราย จากนั้นจะทำการชี้แจงโครงการและแจกเอกสารโครงการวิจัยรวมถึงตอบคำถามข้อสงสัยต่างๆจากผู้ป่วย ผู้ที่ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยจะลงนามให้คำยินยอมในเอกสารให้คำยินยอม
2. อาสาสมัครกลุ่มที่มีภาวะพิษตะกั่วทุกรายจะได้รับการซักประวัติเพิ่มเติมเพื่อบันทึกลงใน case record form
3. อาสาสมัครกลุ่มที่มีภาวะพิษตะกั่วทุกรายจะได้รับการตรวจฟังผิวดับและไขมันในตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] รุ่น FIBROSCAN 502 TOUCH (Echosens[™], France) Reference number 1907-100-000 Ind. D, Serial Number F60604, หมายเลขอุปกรณ์ 58 430210000000 โดยมีขั้นตอนการตรวจดังนี้
 - a. งดน้ำและอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนการตรวจ
 - b. ทำการตรวจฟังผิวดับและไขมันในตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] ที่ศูนย์ส่องกล้องทางเดินอาหาร อาคารภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 10 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยผู้ทำการตรวจเป็นเจ้าของที่คนเดิมเพียงคนเดียวซึ่งมีประสบการณ์ในการตรวจด้วยเครื่อง FibroScan[®] มากกว่า 1,000 ราย
 - c. อาสาสมัครนอนหงายบนเตียงตรวจ สวมใส่เสื้อผ้าตามปกติ แต่เปิดเสื้อขึ้นถึงระดับลิ้นปี่
 - d. อาสาสมัครยกแขนขวาขึ้นเหนือศีรษะเพื่อไม่เป็นการกีดขวางการตรวจ
 - e. ผู้ตรวจทำการคลำบริเวณชายโครงขวาเพื่อหาตำแหน่งในการตรวจ โดยเป็นตำแหน่งช่องซี่โครงขวาจุดตัดระหว่างเส้นสมมุติจาก Tip of xiphoid กับ mid-axillary line
 - f. ผู้ตรวจกดหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบนตำแหน่งที่ต้องการตรวจโดยใช้แรงเพียงเล็กน้อย อาสาสมัครจะไม่เจ็บ
 - g. ทำการปล่อยคลื่นเสียงความถี่สูง อาสาสมัครจะรู้สึกสั่นสะเทือนเล็กน้อย
 - h. ทำการตรวจซ้ำทั้งหมดอย่างต่ำ 10 ครั้ง ที่ตำแหน่งเดิมโดยผู้ตรวจคนเดียว ผลการตรวจจะถูกคำนวณออกมาโดยแสดงค่าเป็น Median score การยืนยันความถูกต้องและเชื่อถือได้ของผลการตรวจใช้เกณฑ์มาตรฐานคือ การตรวจจะต้องมีอัตราความสำเร็จของการตรวจ (success rate) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 ร่วมกับการตรวจที่ Valid อย่างต่ำ 10 ครั้ง และจะต้องมีค่า Interquartile ratio (IQR)/median ไม่เกินร้อยละ 30
 - i. หลังเสร็จสิ้นการตรวจ อาสาสมัครสามารถปฏิบัติตัวได้ตามปกติ

4. อาสาสมัครได้รับการรักษาด้วยการให้ยาขับสารตะกั่วทางหลอดเลือดดำตามมาตรฐานผู้ป่วย โดยมีขั้นตอนดังนี้
- เจาะเลือดเพื่อดูค่า CBC, BUN, Creatinine, electrolyte, uric acid, LFT ก่อนจะเริ่มให้ยา CaNa_2EDTA
 - นอนโรงพยาบาลเพื่อทำการขับตะกั่วด้วยยา CaNa_2EDTA ขนาด 1 gm ให้ทางหลอดเลือด วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 2 วัน (เสาร์-อาทิตย์)
 - อาสาสมัครจะได้รับการสังเกตอาการเรื่องผลข้างเคียงจากยา CaNa_2EDTA ขณะที่นอนโรงพยาบาล
 - หลังจากได้รับยา CaNa_2EDTA ทางหลอดเลือดแล้ว อาสาสมัครจะได้รับยา D-penicillamine ขนาด 250 mg ต่อเม็ด รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนอาหารเช้า กลางวัน เย็น และก่อนนอนต่ออีกเป็นระยะเวลา 90 วัน
 - หากมีภาวะข้างเคียงหรือข้อขัดข้องอันเป็นผลจากการรักษา อาสาสมัครสามารถรายงานความผิดปกติโดยตรงต่อไปยังทีมแพทย์ผู้ให้การรักษาทันที

ขั้นตอนการเก็บสารตัวอย่างชีวภาพ

- การเก็บเลือดครั้งที่ 1 (วันเสาร์) เจาะเลือดจำนวน 15 มิลลิลิตร พร้อมกับตอนเปิดเส้นเลือดเตรียมพร้อมสำหรับให้ยา CaNa_2EDTA เลือดจะถูกนำไปเก็บไว้ในหลอด whole blood tube จำนวน 3 มิลลิลิตรต่อหลอด จำนวน 4 หลอด และ EDTA หลอดละ 3 มิลลิลิตรต่อหลอด จำนวน 1 หลอด จากนั้นจะนำไปแช่เย็นที่ 4 องศาเซลเซียส
- ภายในเวลา 2 ชั่วโมง ทีมผู้วิจัยจะนำตัวอย่างเลือดไปปั่น (centrifuge) ที่ความเร็ว 2500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ -70 องศาเซลเซียส
- เก็บเลือดครั้งที่ 2 (เช้าวันอาทิตย์) เจาะเลือดจำนวน 6 มิลลิลิตร ใส่หลอดเลือด EDTA จำนวน 2 หลอด จากนั้นแช่เย็นที่ 4 องศาเซลเซียส จากนั้นภายในเวลา 12 ชั่วโมง ทีมผู้วิจัยจะนำตัวอย่างเลือดไปปั่น (centrifuge) ที่ความเร็ว 2500 รอบต่อนาที เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ -70 องศาเซลเซียส
- ตัวอย่างทางชีวภาพทั้งหมดจะถูกเก็บไว้ที่ตู้แช่เย็น -70 องศาเซลเซียสที่หน่วยทางเดินอาหารรพ.จุฬาลงกรณ์เป็นเวลาไม่เกิน 2 ปีนับจากเริ่มทำโครงการวิจัย จากนั้นตัวอย่างชีวภาพทั้งหมดจะถูกกำจัด

ขั้นตอนการเก็บข้อมูลหลังจากรับการรักษากรณี 90 วัน

1. ดำเนินการหลังจากอาสาสมัครรายสุดท้ายได้รับยาขับตะกั่ว 90 วัน ที่บริษัท ไทยสโตเรจ แบทเตอร์ จำกัด (มหาชน) ซึ่งเป็นโรงงานที่อาสาสมัครทำงานอยู่
2. อาสาสมัครกลุ่มทุกรายจะได้รับการตรวจฟังผืดตับและไขมันในตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] รุ่น FIBROSCAN 502 TOUCH (EchosensTM, France) Reference number 1907-100-000 Ind. D, Serial Number F60604, หมายเลขอุปกรณ์ 58 430210000000 ด้วยผู้ตรวจเพียงคนเดียว โดยมีขั้นตอนการตรวจดังนี้
 - a. ดื่มน้ำและอาหารเป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนการตรวจ
 - b. ทำการตรวจฟังผืดตับและไขมันในตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] ที่บริษัท ไทยสโตเรจ แบทเตอร์ จำกัด (มหาชน) ด้วยเครื่อง FibroScan[®] เครื่องเดียวกับที่ทำการตรวจฟังผืดและไขมันในตับในครั้งแรกก่อนให้การรักษา โดยผู้ทำการตรวจเป็นเจ้าหน้าที่คนเดิมที่ทำการตรวจที่หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
 - c. อาสาสมัครนอนหงายบนเตียงตรวจ สวมใส่เสื้อผ้าตามปกติ แต่เปิดเสื้อขึ้นถึงระดับลิ้นปี่
 - d. อาสาสมัครยกแขนขวาขึ้นเหนือศีรษะเพื่อไม่เป็นการกีดขวางการตรวจ
 - e. ผู้ตรวจทำการคลำบริเวณชายโครงขวาเพื่อหาตำแหน่งในการตรวจ โดยเป็นตำแหน่งช่องซี่โครงขวาจุดตัดระหว่างเส้นสมมุติจาก Tip of xiphoid กับ mid-axillary line
 - f. ผู้ตรวจกดหัวตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงบนตำแหน่งที่ต้องการตรวจโดยใช้แรงเพียงเล็กน้อย อาสาสมัครจะไม่เจ็บ
 - g. ทำการปล่อยคลื่นเสียงความถี่สูง อาสาสมัครจะรู้สึกสั่นสะเทือนเล็กน้อย
 - h. ทำการตรวจซ้ำทั้งหมดอย่างต่ำ 10 ครั้ง ที่ตำแหน่งเดิมโดยผู้ตรวจคนเดียว ผลการตรวจจะถูกคำนวณออกมาโดยแสดงค่าเป็น Median score การยืนยันความถูกต้องและเชื่อถือได้ของผลการตรวจใช้เกณฑ์มาตรฐานคือ การตรวจจะต้องมีอัตราความสำเร็จของการตรวจ (success rate) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 ร่วมกับการตรวจที่ Valid อย่างต่ำ 10 ครั้ง และจะต้องมีค่า Interquartile ratio (IQR)/median ไม่เกินร้อยละ 30
 - i. หลังเสร็จสิ้นการตรวจ อาสาสมัครสามารถปฏิบัติตัวได้ตามปกติ
5. ผู้วิจัยทำการเจาะเลือดอาสาสมัครจำนวน 18 มิลลิลิตร ได้แก่ whole blood tube จำนวน 3 มิลลิลิตรต่อหลอด จำนวน 4 หลอด และ EDTA หลอดละ 3 มิลลิลิตรต่อหลอด จำนวน 2 หลอด หลอดเลือดจะถูกแช่เย็นในกระติกน้ำแข็ง และส่งไปทำการปั่นตัวอย่างเพื่อจัดเก็บที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ภายในเวลา 4 ชั่วโมงนับจากการเจาะเลือด

6. นำตัวอย่างเลือดไปปั่น (centrifuge) ที่ความเร็ว 2000 รอบต่อนาที เป็นเวลา 15 นาที จากนั้น จะทำการเก็บตัวอย่างเลือดที่ -80 องศาเซลเซียสที่ภาควิชาสรีรวิทยา อาคารแพทยพัฒน์ ชั้น 10 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นเวลาไม่เกิน 2 ปีนับจากเริ่มทำโครงการวิจัย จากนั้นตัวอย่างชีวภาพทั้งหมดจะถูกกำจัด
 7. ผู้วิจัยเก็บข้อมูลอื่นๆเพิ่มเติมลงใน case record form
- รายละเอียดการเจาะเลือดทั้งหมดตลอดการศึกษารูปลงในตารางที่ 4

ตาราง 4 สรุปรายละเอียดการเจาะเลือดอาสาสมัครตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา

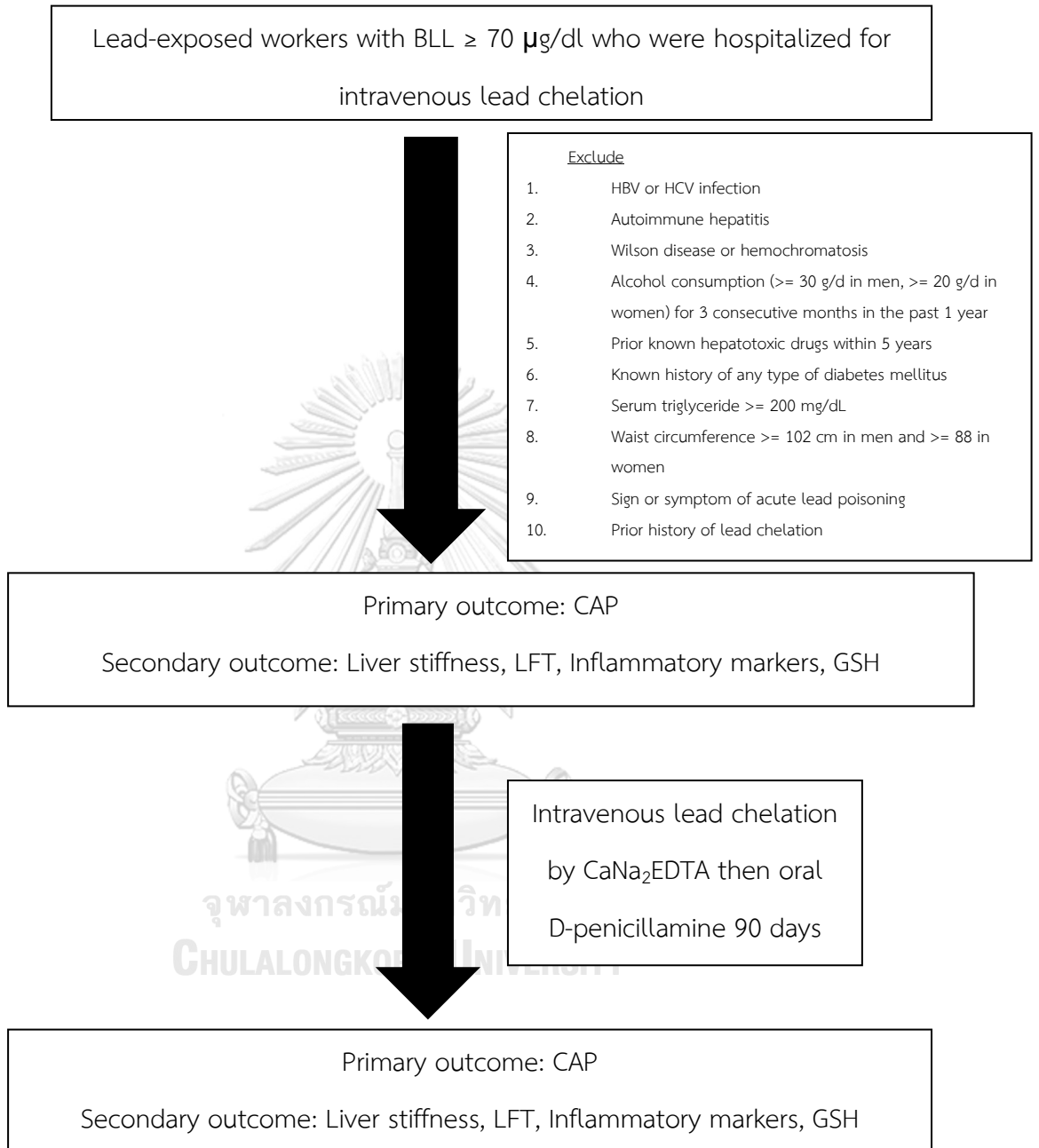
วันที่ของโครงการ	สิ่งที่ตรวจ	ปริมาณเลือดที่เจาะ	สถานที่ตรวจเลือด
1	CBC, BUN, Creatinine, electrolyte, uric acid, LFT, IL-1 β , Glutathione	15 cc	รพ.จุฬาฯ
90	CBC, BUN, Creatinine, electrolyte, uric acid, LFT, IL-1 β , Glutathione, blood lead level	18 cc	บริษัท ไทยสโตเรจแบตเตอร์ จำกัด (มหาชน)

ขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ตัวอย่างเลือดที่ถูกเก็บไว้จะถูกนำมาวิเคราะห์พร้อมกันครั้งเดียว
2. การส่งตรวจตัวอย่างเลือดจะทำการตรวจดังนี้
 - a. Inflammatory markers ได้แก่ glutathione, IL-1 β จะถูกส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยใช้เทคนิค ELISA kits (Quantikine R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN) โดย serum samples ที่ทำการศึกษายกจะถูกนำไปทำปฏิกิริยากับ monoclonal antibody ของ rat interleukins จากนั้น ที่เวลา 2 ชั่วโมงหลังจากทำ incubation, washing แล้ว จะมีการเติม streptavidin peroxidase-conjugated monoclonal antibody ที่ไปจับกับ second epitope ลงไป โดย antibody ที่เติมลงไปใหม่นี้จะไปจับกับ interleukin ที่ได้จับกับ monoclonal antibody ที่เติมลงไปก่อนตอนแรก การยับยั้งปฏิกิริยาดังกล่าวทำได้โดยการใส่สารยับยั้ง (stop

- solution) อันมีกรด sulfuric เป็นองค์ประกอบ คลื่นแสงที่เกิดจากปฏิกิริยาจะถูกดูดซับที่ความยาว 450 นาโนเมตร ผลลัพธ์ที่ได้มาจากการคำนวณโดยใช้ standard curve ที่ถูกสร้างมาจาก four-parameter logistic curve-fit และแสดงค่าออกมา มีหน่วยเป็น พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (pg/mL)
- b. Serology markers ได้แก่ HBsAg, AntiHBs, AntiHBc, AntiHCV จะถูกส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยใช้วิธีทดสอบ Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) : Architect *i2000* SR Analyzer
 - c. Serology markers ได้แก่ ANA จะถูกส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการของหน่วยภูมิคุ้มกันวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยใช้วิธีทดสอบ Indirect Immunofluorescence Assay (IFA) : BN Prospec Analyzer
 - d. Metabolic syndrome profiles ได้แก่ LDL, HDL, Triglyceride, FBS และ liver function tests จะถูกส่งตรวจที่ศูนย์ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยโดยใช้ dry chemistry analyze ด้วยเครื่อง Reflotron[®]
3. ข้อมูลจาก case record form, FibroScan[®] และตัวอย่างเลือดทั้งหมด จะถูกบันทึกลงใน electronic medical record files
 4. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS for Mac (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

3.5 ลำดับขั้นตอนการทำวิจัย



ภาพที่ 10 แสดงแผนภูมิสรุปลำดับขั้นตอนการทำวิจัย

3.6 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละราย ในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยโดยเด็ดขาด หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

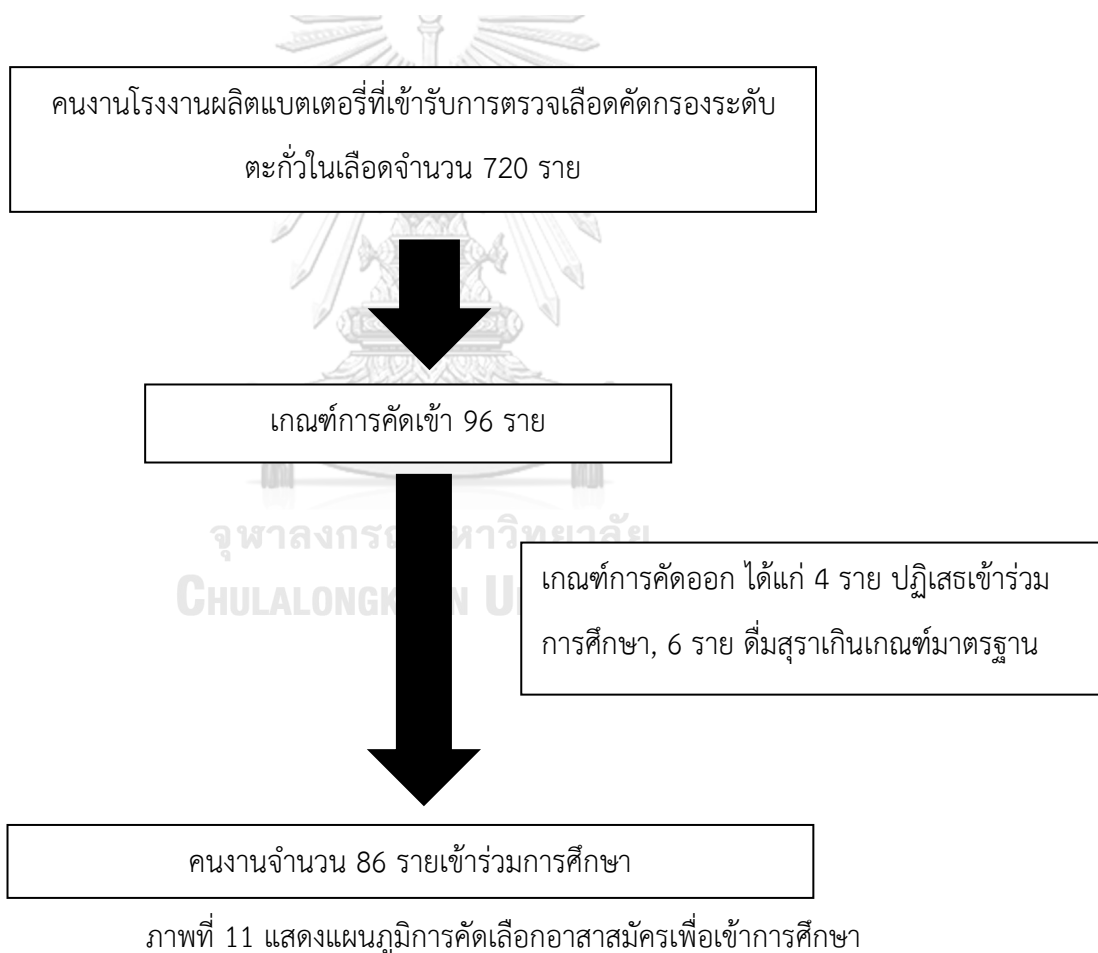
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

- ข้อมูลทั้งหมดจะถูกบันทึกในรูปแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
- ตารางนำเสนอข้อมูลทั่วไปและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นแยกตามกลุ่มการศึกษา แสดงเป็นร้อยละหรือความถี่
- ผลการศึกษานำเสนอเป็นแบบบรรยายแสดงเป็นค่า mean \pm SD
- การวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบตัวแปรชนิด categorical variables ใช้ Chi-square, Fisher's exact test และนำเสนอด้วยการบรรยาย
- การวิเคราะห์ข้อมูลเชิงเปรียบเทียบตัวแปรชนิด continuous variables ใช้ Mann-Whitney test ตามความเหมาะสมและนำเสนอด้วยการบรรยาย
- การเปรียบเทียบข้อมูลในแต่ละตัวแปรระหว่างก่อนและหลังการรักษาด้วยการจับตะกั่วจะใช้ Dependent sample t test
- การมีนัยสำคัญทางสถิติใช้ค่า $P < 0.05$
- วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS for Mac (version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

บทที่ 4 ผลการศึกษา

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาดังตั้ง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2561 – 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 มี
คนงานโรงงานผลิตแบตเตอรี่จำนวนทั้งสิ้น 720 รายที่เข้ารับการตรวจคัดกรองด้วยการเจาะเลือดวัด
ระดับตะกั่วในเลือด เมื่อพิจารณาจากเกณฑ์การคัดเข้าและเกณฑ์การคัดออกแล้ว มีคนงานทั้งสิ้นรวม
86 รายที่เข้าร่วมการศึกษาคั้งนี้ อาสาสมัครทุกรายให้คำยินยอมด้วยการลงนามเป็นลายลักษณ์อักษร
เพื่อเข้าร่วมการศึกษา รูปภาพที่ 11 เป็นแผนภูมิแสดงการคัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าการศึกษา



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลโดยรวมของอาสาสมัครพบว่า จากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา 86 ราย มี 71 รายเป็นเพศชาย คิดเป็นสัดส่วน 85% ของประชากรทั้งหมด อายุเฉลี่ยของประชากรที่ศึกษาคือ 37.6 ปี (SD = 7.3) ระดับตะกั่วเฉลี่ยในเลือดคือ 81.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (SD = 9.8) ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้งหมดก่อนได้รับการรักษาด้วยการขับตะกั่ว แสดงไว้ในตารางที่ 5 เส้นรอบเอวเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 82.2 เซนติเมตร (SD = 11.7) โดยแบ่งเป็น มีค่าเส้นรอบเอวเฉลี่ยอยู่ที่ 82.3 ± 12.8 เซนติเมตรในอาสาสมัครเพศหญิงและ 83.85 ± 12.8 เซนติเมตรในอาสาสมัครเพศชาย ดัชนีมวลกายเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 24.2 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (SD = 4.9) ปริมาณเม็ดเลือดแดงเฉลี่ยของอาสาสมัคร (Hemoglobin) คือ 13.4 กรัมต่อเดซิลิตร (SD = 1.6) ปริมาณเม็ดเลือดขาวเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 8002 เซลล์ต่อไมโครลิตร (SD = 1805) ปริมาณเกล็ดเลือดเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ $285,647 \times 10^9$ เซลล์ต่อลิตร (SD = 58,362) ระดับ serum creatinine เฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 0.91 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.28) ระดับบิลิรูบินในกระแสเลือดเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 0.80 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (SD = 0.43) ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 30.7 ยูนิตต่อลิตร (SD = 28.9) โดยมีพิสัยข้อมูลของอาสาสมัครอยู่ระหว่าง 14-94 ยูนิตต่อลิตร ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 33.3 ยูนิตต่อลิตร (SD = 33.2) โดยมีค่าพิสัยของข้อมูลอยู่ที่ 4-182 ยูนิตต่อลิตร ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 68.8 ยูนิตต่อลิตร (SD = 19.5)

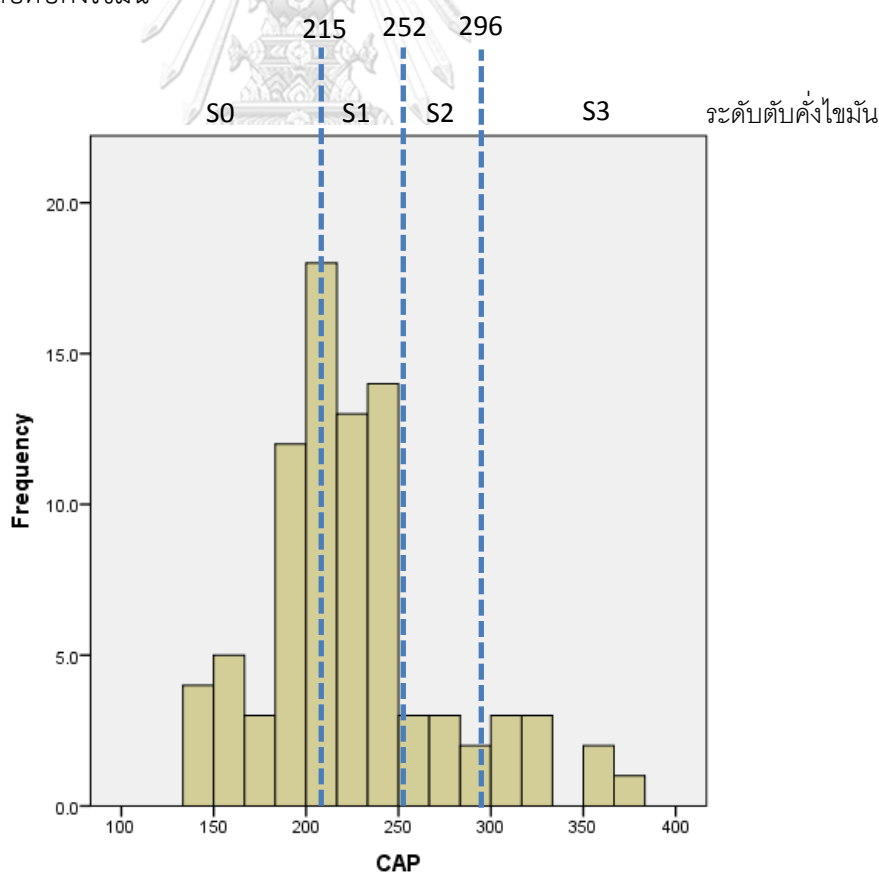
ตาราง 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครก่อนได้รับการรักษาด้วยการขับตะกั่ว

Parameters	Mean \pm SD
Age (year)	37.6 \pm 7.3
Waist (cm)	82.2 \pm 11.7
BMI (kg/m ²)	24.2 \pm 4.9
BLL (μ g/dL)	81.4 \pm 9.8
Hemoglobin (g/dL)	13.4 \pm 1.6
WBC count (/ μ L)	8002 \pm 1805
Platelet (10 ⁹ /L)	285647 \pm 58362
Creatinine (mg/dL)	0.91 \pm 0.28
TB (mg/dL)	0.80 \pm 0.43
DB (mg/dL)	0.30 \pm 0.12
ALP (U/L)	68.8 \pm 19.5
SGOT (U/L)	30.7 \pm 28.9
SGPT (U/L)	33.3 \pm 33.2
LS (kPa)	5.40 \pm 0.9
CAP (dB/m)	225.06 \pm 49.3

4.3 ผลการตรวจตับคั่งไขมัน

เมื่อเทียบกับค่าปกติของระดับเอนไซม์ตับของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์แล้ว พบว่า มีอาสาสมัครจำนวน 14 ราย คิดเป็น 16.3% ที่มีระดับเอนไซม์ Aspartate aminotransferase สูงกว่า 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีอาสาสมัครจำนวน 17 ราย คิดเป็น 19.7% ที่มีระดับเอนไซม์ Alanine aminotransferase สูงกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งทั้งสองกรณีจัดว่าเป็นผู้ที่มีภาวะตับอักเสบ

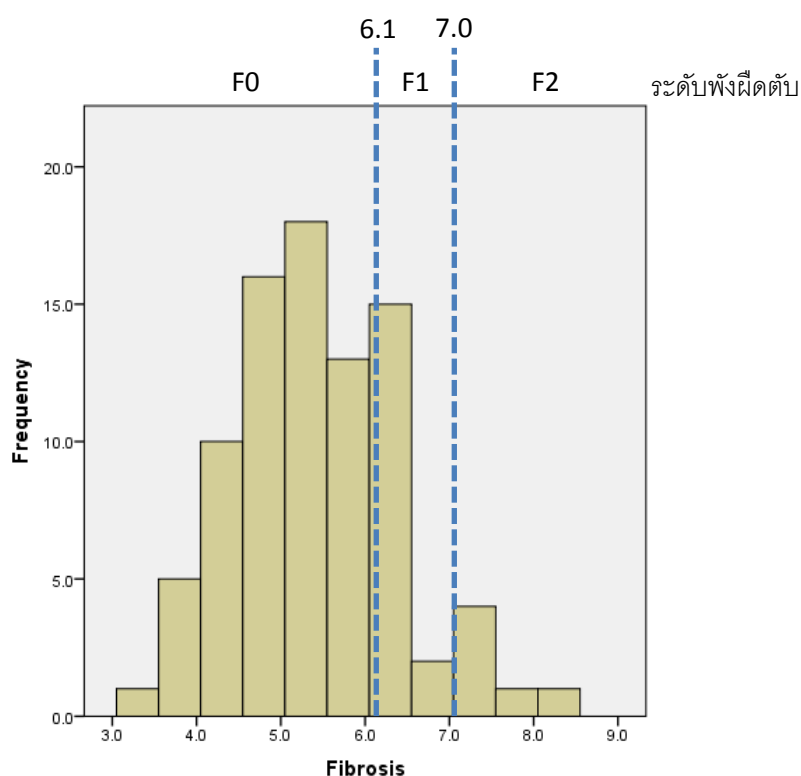
ค่าเฉลี่ย CAP ของอาสาสมัครวัดได้ 225.06 เดซิเบลต่อเมตร (SD = 49.3) โดยมีพิสัยของค่าตับคั่งไขมันระหว่าง 137 – 372 เดซิเบลต่อเมตร เมื่อพิจารณาในกลุ่มอาสาสมัครที่มีระดับพังผืดในตับผิดปกติพบว่ามีอาสาสมัครจำนวน 47.8% ที่ไม่มีไขมันคั่งตับอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (S0), 34.8% มีไขมันคั่งตับอยู่ระดับอ่อนถึงปานกลาง (S1-2), และ 17.4% มีระดับไขมันคั่งตับรุนแรง (S3) โดยจะพบว่าเมื่อดูโดยรวมแล้ว มีอาสาสมัครในการศึกษานี้ถึง 51.2% ที่มีระดับไขมันคั่งตับสูงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก กล่าวคือมีระดับ CAP มากกว่า 213 เดซิเบลต่อเมตร รูปภาพที่ 12 แสดงการกระจายตัวของระดับตับคั่งไขมัน



ภาพที่ 12 แสดงการกระจายตัวของค่า Steatosis ของอาสาสมัคร

4.4 ผลการตรวจระดับพังผืดตับ

ระดับพังผืดตับที่แสดงออกด้วยค่าความความหนาแน่นตับเฉลี่ยของอาสาสมัครคือ 5.4 กิโลพาสคาล (SD = 0.9) มีพิสัยระหว่าง 3.3-8.4 กิโลพาสคาล เป็นที่น่าสนใจว่า อาสาสมัครจำนวน 26.7% มีระดับพังผืดตับสูงถึงเกณฑ์การวินิจฉัยมีพังผืดในตับผิดปกติ โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่ความยืดหยุ่นตับมากกว่า 6.1 กิโลพาสคาลตามค่าอ้างอิงของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ภาพที่ 13)



ภาพที่ 13 แสดงการกระจายตัวของค่า Fibrosis ของอาสาสมัคร

4.5 ผลการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆหลังให้การรักษาด้วยการขับตะกั่ว

ระดับตะกั่วในเลือดเฉลี่ยก่อนทำการขับตะกั่วอยู่ที่ 81.40 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (SD 9.8) หลังจากขับตะกั่วแล้วระดับตะกั่วในเลือดเฉลี่ยลดลงเหลือ 56.42 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (SD 16.8) ซึ่งเป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p value < 0.001 (ค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่ 21.98 – 27.87) เมื่อเปรียบเทียบตัวแปรหลักที่ตรวจด้วยเครื่อง FibroScan® พบว่าค่าระดับตับคั่งไขมันที่แสดงออกเป็น CAP จาก FibroScan® แม้ว่าจะมีค่าลดลงจาก 225.06 เดซิเบลต่อเมตร (SD 49.3) ก่อนทำการขับตะกั่วเหลือ 221.49 เดซิเบลต่อเมตร (SD 55.40) แต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติ โดยมีค่า p value = 0.493 (ค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่ -5.95-12.26) ส่วนการเปลี่ยนแปลงระดับพังผืดตับซึ่งแสดงด้วยความยืดหยุ่นของตับก่อนการรักษาอยู่ที่ 5.43 กิโลพาสคาล (SD 1.0) หลังจากได้รับการขับตะกั่วแล้ว พบว่าระดับพังผืดตับลดลงโดยดูจากระดับความยืดหยุ่นตับลดลงเหลือ 5.06 กิโลพาสคาล (SD 1.5) ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า p value = 0.008 (ค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่ 0.10-0.67) สำหรับค่าการทำงานของตับพบว่าระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase เกล็ดของอาสาสมัครลดลงเหลือ 28.93 ยูนิตต่อลิตร (SD = 14.7) ระดับเอนไซม์ alanine aminotransferase เกล็ดของอาสาสมัครคือ 32.09 ยูนิตต่อลิตร (SD = 27.84) ระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เกล็ดของอาสาสมัครคือ 69.26 ยูนิตต่อลิตร (SD = 19.6)



4.6 ผลการตรวจสารสื่อการอักเสบและสารต้านอนุมูลอิสระ

ผู้วิจัยได้ทำการวัดระดับสารกลูตาไรโออินซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ โดยพบว่าระดับกลูตาไรโออินเฉลี่ยก่อนการขับตะกั่วเป็น 3.35 ไมโครโมลต่อลิตร (SD 3.2) หลังการขับตะกั่วพบว่าระดับกลูตาไรโออินเฉลี่ยในกระแสเลือดเพิ่มปริมาณมากขึ้นเป็น 14.48 (SD 7.5) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคิดเป็นค่า p value < 0.001 (ค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่ -12.67 - -9.60) ในการวัดสารสื่อการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับภาวะตะกั่วเป็นพิษพบว่าระดับ Interleukin-1 β เฉลี่ยก่อนการขับตะกั่วเป็น 29.72 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (SD 1.8) ซึ่งมีระดับเฉลี่ยลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากการขับตะกั่วแล้วเหลือค่าเฉลี่ย 25.81 พิโคกรัมต่อมิลลิลิตร (SD 4.2) โดยมี p value < 0.001 (ค่าช่วงความเชื่อมั่น 95% ที่ 3.10-4.72) ตารางที่ 6 ได้สรุปผลการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆเทียบระหว่างก่อนและหลังการขับตะกั่ว

ตาราง 6 สรุปผลการเปลี่ยนแปลงของตัวแปรต่างๆเทียบระหว่างก่อนและหลังการขับตะกั่ว

Parameters	Mean pre-chelation (\pm SD)	Mean post-chelation (\pm SD)	Mean difference (\pm SD)	95% Confidence Interval	p-value
Blood lead level ($\mu\text{g/dL}$)	81.40 \pm 9.8	56.42 \pm 16.8	-24.92 \pm 23.66	21.98 – 27.87	<0.001
Steatosis (dB/m)	225.06 \pm 49.3	221.49 \pm 55.49	-3.15 \pm 42.22	-5.95-12.26	0.493
Liver stiffness (kPa)	5.43 \pm 1.0	5.06 \pm 1.5	-0.38 \pm 1.3	0.10-0.67	0.008
AST (U/L)	31.67 \pm 30.3	28.93 \pm 14.7	-2.74 \pm 25.7	-3.14-8.61	0.357
ALT (U/L)	34.96 \pm 34.6	32.09 \pm 27.8	-2.87 \pm 19.0	-1.47-7.21	0.192
ALP (U/L)	69.01 \pm 20.1	69.26 \pm 19.6	0.25 \pm 0.3	-1.27-0.77	0.625
Interleukin-1 β (pg/mL)	29.72 \pm 1.8	25.81 \pm 4.2	-3.91 \pm 3.57	3.10-4.72	<0.001
Glutathione ($\mu\text{mol/L}$)	3.35 \pm 3.2	14.48 \pm 7.5	11.13 \pm 6.77	-12.67 - -9.60	<0.001

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, ALP; Alkaline phosphatase

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่มีการปนเปื้อนอยู่ทั่วไปในสิ่งแวดล้อมรอบตัวเรา จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าปริมาณตะกั่วที่สะสมตามเนื้อเยื่อต่างๆยิ่งมากจะยิ่งก่อให้เกิดอันตรายต่อเนื้อเยื่อนั้นๆตามมา ปัจจุบันมีวิธีการตรวจวัดปริมาณตะกั่วที่สะสมในร่างกายหลากหลายวิธี เช่น การใช้รังสีเอ็กซ์ร่วมกับการใช้เทคนิคฟลูออเรสเซนส์ (X-ray fluorescence technique) เพื่อนำมาวัดปริมาณสารตะกั่วที่สะสมในกระดูก การใช้สารขับตะกั่ว CaNa_2EDTA มากระตุ้นเพื่อวัดปริมาณตะกั่ว (CaNa_2EDTA provocation test) การใช้ Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy เป็นต้น วิธีการตรวจที่กล่าวมานั้นทำได้ค่อนข้างยาก จำเป็นต้องใช้เครื่องมือที่มีความซับซ้อนสูง และค่าใช้จ่ายในการตรวจสูงมาก และหาตรวจได้เพียงบางสถาบันขนาดใหญ่เท่านั้น จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้กันในทางคลินิก ในทางปฏิบัติทั่วไป นิยมใช้การตรวจวัดปริมาณสารตะกั่วในกระแสเลือด เพื่อเป็นการตรวจคัดกรองหาผู้ที่มีระดับตะกั่วในกระแสเลือดเกินเกณฑ์มาตรฐาน ซึ่งจะได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะตะกั่วเป็นพิษเรื้อรัง ปริมาณสารตะกั่วที่พบในร่างกายส่วนใหญ่ (95%) จับกับเม็ดเลือดแดง โดยมีความครึ่งชีวิตเฉลี่ยอยู่ที่ 30-120 วันจึงเป็นเหตุผลที่ทำให้การตรวจวัดปริมาณตะกั่วในหลอดเลือดมีความแม่นยำสูงและได้รับการยอมรับจากองค์การอนามัยโลกเพื่อใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะตะกั่วเป็นพิษ เช่น คนงานในโรงงานอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่ว คนงานเหมืองแร่ตะกั่ว เป็นต้น

ถึงแม้ว่าภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังจะเป็นโรคที่ได้รับการวินิจฉัยกันบ่อยครั้ง แต่ปัจจุบันไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่ใช้ในการวินิจฉัยภาวะตะกั่วเป็นพิษที่ชัดเจน เกณฑ์การวินิจฉัยของแต่ละองค์กรหรือสมาคมแพทย์ต่างก็ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่หลากหลาย ทั้งนี้เนื่องจากค่าระดับสารตะกั่วปกติที่ใช้เป็นเกณฑ์อ้างอิงมีความหลากหลายมาก ขึ้นกับอายุของประชากร (วัยเด็กและวัยผู้ใหญ่) สภาวะแวดล้อมที่สัมผัสสารตะกั่ว ดังนั้น ผู้วิจัยจึงใช้เกณฑ์การวินิจฉัยจากองค์การอนามัยโลก กล่าวคือ ค่าระดับสารตะกั่วในเลือดอ้างอิงปกติมาตรฐานในประชากรทั่วไปที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่วเป็นประจำอยู่ที่ระหว่าง 25-40 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรสำหรับผู้ใหญ่และระหว่าง 5-10 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรสำหรับเด็ก

ในขณะที่ประชากรผู้ใหญ่ที่สัมผัสสารตะกั่วเป็นประจำจะมีค่าอ้างอิงระดับสารตะกั่วในเลือดระหว่าง 40-60 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร²⁹ การวินิจฉัยภาวะตะกั่วเป็นพิษสามารถวินิจฉัยจากระดับสารตะกั่วในเลือดได้เลยโดยไม่คำนึงถึงว่าผู้ป่วยจะมีอาการหรืออาการแสดงจากภาวะตะกั่วเป็นพิษหรือไม่ นอกจากนี้ ผู้ที่มีระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ต้องรับการรักษาด้วยการให้ยาขับตะกั่วทางหลอดเลือดเพิ่มเติมนอกเหนือไปจากการให้ยาขับตะกั่วด้วยยารับประทานเพียงอย่างเดียวโดยไม่คำนึงถึงอาการของผู้ป่วย

ในปัจจุบันมีการศึกษาน้อยมากที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังในแง่ของความรุนแรงของความเป็นพิษต่อตับ เนื่องจากผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังส่วนใหญ่มักมีอาการหรืออาการแสดงออกมาในแง่ของความผิดปกติของระบบประสาทหรือภาวะเม็ดเลือดแดง การตรวจพบภาวะความเป็นพิษต่อตับมักเป็นการตรวจพบจากค่าผลเลือดการทำงานของตับที่ผิดปกติในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรังฉบับล้นที่มาพบแพทย์ด้วยอาการของระบบอื่นมากกว่า ด้วยเหตุนี้ ภาวะตะกั่วเรื้อรังที่เป็นพิษต่อตับจึงมักถูกมองข้าม และมองว่าไม่ใช่ปัญหาที่สำคัญจากตะกั่วเป็นพิษ การศึกษาเปรียบเทียบผลของภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังที่มีต่อตับในกลุ่มประชากรที่สัมผัสสารตะกั่วเรื้อรังนั้น มีด้วยกันทั้งสิ้น 4 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในคนงานโรงงานอุตสาหกรรมที่เกี่ยวข้องกับตะกั่ว (โดยส่วนใหญ่เป็นโรงงานผลิตแบตเตอรี่ ซึ่งเป็นลักษณะประชากรที่คล้ายคลึงกับประชากรที่ทำการศึกษาในรายงานวิทยานิพนธ์ครั้งนี้) โดยทุกการศึกษาต่างพบเพียงความผิดปกติของค่าการทำงานของตับเพียงเล็กน้อย (ระดับต่ำ) เท่านั้น ตารางที่ 7 สรุปผลการทำงานของเอนไซม์ตับจากการทบทวนวรรณกรรมต่างๆที่มีการศึกษาในประชากรที่สัมผัสสารตะกั่วเป็นประจำ

ตาราง 7 ทบทวนวรรณกรรมที่มีการศึกษาเกี่ยวกับคนงานที่สัมผัสสารตะกั่วจากการประกอบอาชีพ

การศึกษา	ปี (ค.ศ.)	ประชากร	แหล่งตะกั่ว	Mean BLL ($\mu\text{g/dL}$)	Mean AST (mg/dL)	Mean ALT (mg/dL)
Dioka CE, <i>et al.</i>	2003	25	ปิโตรเลียม	59.6 \pm 15.9	11.4 \pm 4.0	15.8 \pm 4.4
Bhagwat VR, <i>et al.</i>	2008	30	แบตเตอรี่	53.6 \pm 16.9	31.9 \pm 8.0	17.8 \pm 7.3
Kshiragar M, <i>et al.</i>	2015	45	แบตเตอรี่	33.5 \pm 12.9	34.2 \pm 11.8	34.8 \pm 12.3
การศึกษานี้	2019	86	แบตเตอรี่	81.4 \pm 9.8	30.7 \pm 28.9	33.3 \pm 33.2

เมื่อนำผลการศึกษาต่างๆเหล่านี้มาเปรียบเทียบกับผลการศึกษาในงานวิจัยชิ้นนี้จะพบว่า มีความคล้ายคลึงกัน โดยค่าเฉลี่ยของระดับเอนไซม์การทำงานของตับในงานวิจัยชิ้นนี้จัดว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ รวมไปถึงยังไม่พบว่ามีภาวะคั่งของน้ำดีอีกด้วย โดยประเมินจากการมีระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase อยู่ในเกณฑ์ปกติ และไม่มีภาวะดีซ่านจากการตรวจระดับบิลิรูบินในกระแสเลือด (ค่าเฉลี่ยระดับเอนไซม์ Aspartate aminotransferase อยู่ที่ 30.7 ± 28.9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีค่าอ้างอิงปกติคือ 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ค่าเฉลี่ยระดับเอนไซม์ Alanine aminotransferase อยู่ที่ 33.3 ± 33.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยมีค่าอ้างอิงปกติคือ 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และค่าเฉลี่ยระดับเอนไซม์ Alkaline phosphatase อยู่ที่ 68.8 ± 19.5 ยูนิตต่อลิตร โดยมีค่าอ้างอิงปกติคือ 140 ยูนิตต่อลิตร) อย่างไรก็ตาม แม้ว่าค่าเฉลี่ยของเอนไซม์การทำงานของตับจะอยู่ในเกณฑ์ปกติ เป็นที่น่าสนใจว่ามีอาสาสมัครจำนวน 16.3% ที่มีระดับเอนไซม์ Aspartate aminotransferase และอาสาสมัครจำนวน 19.7% ที่มีระดับเอนไซม์ Alanine aminotransferase ที่สูงกว่าเกณฑ์ปกติโดยที่ไม่สามารถหาคำอธิบายอื่นได้ เนื่องจากอาสาสมัครที่มีปัจจัยที่อาจก่อให้เกิดการอักเสบของตับได้ถูกคัดออกจากการศึกษาไปก่อนแล้วดังนั้นการทำงานของตับที่ผิดปกติจึงอาจจะเป็นผลจากภาวะตะกั่วเป็นพิษเรื้อรัง จึงเป็นการสนับสนุนสมมุติฐานที่ผู้วิจัยได้ตั้งไว้ว่าการมีตะกั่วสะสมในตับสามารถทำให้เกิดการอักเสบในเนื้อเยื่อตับได้ และเมื่อให้การรักษาด้วยยาขับสารตะกั่วแล้วพบว่าระดับเอนไซม์ของ

ตับมีแนวโน้มลดลงแม้ว่าจะไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งปรากฏการณ์นี้เป็นไปในทิศทางเดียวกับกลุ่มโรคตับอักเสบเรื้อรังอื่นๆ เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี และภาวะภูมิคุ้มกันตนเองต่อตับ (autoimmune hepatitis) เป็นต้น ซึ่งโรคตับเรื้อรังเหล่านี้จะก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของตับโดยจะมีระดับการทำงานของตับที่วัดจากเอนไซม์ Aspartate aminotransferase หรือ Alanine aminotransferase ผิดปกติหรือปกติก็ได้ ขึ้นกับช่วงระยะเวลาการเจาะเลือดว่าเป็นการเจาะเลือดขณะที่มีตับอักเสบรุนแรงมากพอที่จะทำให้เกิดค่าเอนไซม์ต่างๆ ข้างต้นสูงผิดปกติหรือไม่ ดังนั้นผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้อาจช่วยสนับสนุนแนวความคิดของภาวะตับอักเสบเรื้อรังจากพิษตะกั่วเรื้อรังได้ ดังนั้น การประเมินความเป็นพิษต่อตับจากตะกั่วเป็นพิษจึงต้องเป็นการประเมินผลระยะยาว มิใช่ประเมินเพียงตรวจพบการอักเสบของตับหรือไม่เท่านั้นซึ่งการประเมินเพียงการตรวจเลือดเพื่อวัดเอนไซม์ตับจะทำให้มองข้ามผลระยะยาวของตะกั่วเป็นพิษต่อตับไปได้

กลไกพยาธิกำเนิดของตะกั่วเป็นพิษต่อตับยังอยู่ในช่วงดำเนินการศึกษาวิจัยและยังไม่ได้ข้อสรุปที่แน่ชัด แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า กลไกพยาธิกำเนิดหลักน่าจะเกิดจากการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระของร่างกายทำให้ reactive oxygen species ซึ่งมีความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายเพิ่มปริมาณมากขึ้น สารต้านอนุมูลอิสระตัวหลักที่มีความเกี่ยวข้องกับภาวะตะกั่วเป็นพิษคือกลูตาไธโอน และตะกั่วกระตุ้นให้เกิดการอักเสบต่อเนื้อเยื่อเพิ่มมากขึ้นและยับยั้งกลไกต่อต้านการอักเสบ ด้วยเหตุนี้ การมีสารตะกั่วสะสมในเนื้อเยื่อชนิดใดก็ตามย่อมก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังต่อเนื้อเยื่อชนิดนั้น เนื่องจากตับหนึ่งในอวัยวะหลักที่เก็บสะสมตะกั่ว ผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานว่าการสัมผัสสารตะกั่วเป็นระยะเวลานานย่อมมีตะกั่วไปสะสมตับเป็นจำนวนมากและต่อเนื่องจนทำให้ร่างกายไม่สามารถกำจัดออกได้เพียงพอจึงก่อให้เกิดภาวะตับอักเสบเรื้อรังและอาจดำเนินต่อไปจนเกิดพังผืดตับที่เพิ่มมากขึ้น

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่า การเกิดตับอักเสบเรื้อรังนั้นนอกจากกระตุ้นให้เกิดพังผืดตับแล้วยังสามารถกระตุ้นกลไกต่างๆ ที่สามารถก่อให้เกิดตับคั่งไขมันมากขึ้นได้ ปัจจุบันมีการศึกษารายงานถึงระดับไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลในกระแสเลือดที่สูงขึ้นในคนงานที่สัมผัสสารตะกั่ว^{35, 36} แต่ยังไม่ค่อยมีการศึกษาวิจัยที่รายงานผลจุลพยาธิวิทยาในมนุษย์ที่พบ macrovesicular steatosis¹⁵ สำหรับการศึกษาวิจัยนี้นั้น ได้ใช้ CAP ที่ได้จากการตรวจด้วย FibroScan[®] มาประเมินระดับตับคั่งไขมันทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับที่มีความ invasive มากกว่า โดยค่าเฉลี่ยของ CAP ในการศึกษาขึ้นอยู่กับ

ที่ 225.06 ± 49.3 เดซิเบลต่อเมตร ซึ่งจัดว่ามีภาวะตับคั่งไขมันเล็กน้อย (mild steatosis (S1)) และเป็นที่น่าสังเกตว่า 54.7% ของอาสาสมัครมีตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อได้ทำการรักษาผู้ป่วยด้วยการให้ยาขับสารตะกั่ว แม้ว่าจะระดับตับคั่งไขมันเฉลี่ยจะลดลงเล็กน้อยเหลือ 221.49 ± 55.49 เดซิเบลต่อเมตร แต่ระดับที่ลดลงไม่มีนัยสำคัญทั้งทางคลินิกและนัยสำคัญทางสถิติ ภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังอาจไม่ส่งผลต่อการเกิดไขมันคั่งตับหรือส่งผลต่อการเกิดไขมันคั่งตับแต่ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ยังไม่ชัดเจนพอ ดังนั้นแนวโน้มระดับไขมันคั่งตับที่ลดลงนี้อาจต้องได้รับการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เนื่องจากการมีพังผืดตับที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับแข็ง ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ส่งผลต่อพยากรณ์โรคของผู้ป่วยและมีประโยชน์ในทางคลินิกโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในแง่ของการติดตามอาการผู้ป่วย (cirrhosis surveillance and follow up) ซึ่งการประเมินที่ดีที่สุดคือการเจาะขึ้นเนื้อตับเพื่อไปตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยได้ใช้การวัดความยืดหยุ่นของตับ (Liver stiffness) โดยใช้เครื่องมือ FibroScan[®] ซึ่งเป็น non-invasive test ที่ได้รับการยอมรับในแง่ของความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำในการวัดความยืดหยุ่นของตับซึ่งสอดคล้องเป็นอย่างดีกับภาวะพังผืดตับ ผลการศึกษานี้พบว่าระดับพังผืดตับเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่เป็นที่น่าสนใจว่ามีอาสาสมัครจำนวน 26.7% ที่มีพังผืดตับสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (แปลว่ามีพังผืดตับสูงอย่างมีนัยสำคัญ) นอกจากนี้ในกลุ่มอาสาสมัครที่มีพังผืดตับสูงพบว่า 82.6% ของอาสาสมัครที่มีพังผืดตับสูงไม่มีภาวะตับคั่งไขมันที่รุนแรงซึ่งเป็นตัวแปรบวกรวนที่สำคัญของการเกิดพังผืดตับ ดังนั้น อาจสามารถอนุมานได้ว่าการที่มีพังผืดตับสูงในการศึกษานี้น่าจะเป็นผลจากตะกั่วเป็นพิษหรือจากตัวสารตะกั่วเองไปสะสมที่ตับ

นอกจากการทดสอบว่าตะกั่วเป็นพิษส่งผลต่อโรคตับเรื้อรังจริงหรือไม่แล้ว การศึกษานี้ยังต้องการประเมินในแง่ของพยากรณ์โรคของตะกั่วเรื้อรังอีกด้วย โดยการวัดระดับสารต้านอนุมูลอิสระและสารสื่อการอักเสบ อย่างไรก็ตาม การวัดสารชีวภาพดังกล่าวเพียงครั้งเดียวก่อนการขับตะกั่วอาจไม่สามารถแปลผลได้อย่างแน่ชัด เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานที่กำหนดค่าปกติของแต่ละสารชีวภาพในบริบทของโรคพิษตะกั่วเรื้อรัง ซึ่งแตกต่างจากการประเมินพังผืดตับและตับคั่งไขมันด้วยเครื่อง FibroScan[®] ที่มีค่าอ้างอิงมาตรฐานชัดเจนถึงการมีพังผืดตับและตับคั่งไขมันอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่คำนึงถึงสาเหตุของโรคตับ ดังนั้น ในการทดสอบสมมุติฐานเรื่องการเป็นพิษเรื้อรังของตะกั่วจากการอักเสบและการขาดสารต้านอนุมูลอิสระ ผู้วิจัยจึงใช้การเปลี่ยนแปลงของระดับสาร

สื่ออักเสบและสารต้านอนุมูลอิสระหลังจากขับตะกั่วเป็นตัวประเมินความสัมพันธ์ดังกล่าวแทน นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังประเมินการเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับและระดับตับคั่งไขมันตามหลังการขับตะกั่ว เพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ระหว่างตะกั่วเรื้อรังกับพังผืดตับและตับคั่งไขมัน

หลังจากให้การรักษาด้วยการให้ยาขับตะกั่วแล้วพบว่าระดับตะกั่วของอาสาสมัครลดลงอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก $81.40 \pm 9.8 \mu\text{g/dL}$ ลดลงเหลือ $56.42 \pm 16.8 \mu\text{g/dL}$) โดยที่ระดับพังผืด ตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (จาก Liver stiffness $5.43 \pm 1.0 \text{ kPa}$ เหลือ $5.06 \pm 1.5 \text{ kPa}$) จะเห็นได้ว่า แม้ระดับพังผืดตับตั้งต้นเฉลี่ยจะมีค่าที่ไม่สูงเกินเกณฑ์ปกติ (โดยที่มีอาสาสมัคร 26.7% มีค่าพังผืดตับสูงเกินเกณฑ์) แต่ระดับพังผืดของตับก็ยังลดลงกว่าเดิมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามหลังการขับตะกั่ว

หลังจากที่ทำการขับตะกั่ว และระดับตะกั่วในเลือดลดลงแล้วการศึกษานี้พบว่านอกจาก ระดับพังผืดตับจะลดลงแล้ว ระดับสารต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ กลูตาไธโอน ยังเพิ่มปริมาณมากขึ้นอีกด้วย เป็นการสนับสนุนพยาธิกำเนิดของพิษตะกั่วเรื้อรังอ้างอิงจากผลการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยการลดระดับตะกั่วมีความสัมพันธ์กับระดับกลูตาไธโอนในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จากระดับก่อนการขับตะกั่ว $3.35 \pm 3.2 \mu\text{mol/L}$ เพิ่มขึ้นเป็น $14.48 \pm 7.5 \mu\text{mol/L}$ หลังได้รับการ ขับตะกั่ว) ส่วนระดับสารกระตุ้นการอักเสบได้แก่ Interleukin-1 β นั้นมีระดับลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (ระดับ Interleukin-1 β ลดลงจาก $29.72 \pm 1.8 \text{ pg/mL}$ เหลือ $25.81 \pm 4.2 \text{ pg/mL}$, p value < 0.001) ซึ่งเป็นการสนับสนุนสมมติฐานเกี่ยวกับกลไกการเกิดผังผืดตับจากการอักเสบเรื้อรัง และการขาดสารต้านอนุมูลอิสระ

เนื่องจากผลการศึกษาเบื้องต้นพบความผิดปกติของร่างกายอันเป็นผลจากพิษตะกั่วเรื้อรัง นอกเหนือไปจากการให้ยาขับสารตะกั่วแล้ว แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาหลักซึ่งไม่ได้อยู่ในทีมผู้วิจัยได้ให้ มาตรการในการจัดการควบคุมสิ่งแวดล้อมแก่ผู้เข้าร่วมการศึกษาตามหลักชีวอนามัยอีกด้วย โดยทีม อาชีวอนามัยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ทำการตรวจประเมินสภาวะแวดล้อมที่ทำงานด้วยการ ตรวจวัดปริมาณสารตะกั่วในอากาศแล้วพบว่าอยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน ดังนั้น แนวทางการลดการ ปนเปื้อนสารตะกั่วแก่ผู้เข้าร่วมการศึกษาจึงเป็นการออกมาตรการต่างๆเพื่อช่วยลดการสัมผัสสาร ตะกั่ว ได้แก่ แนะนำการจัดการสิ่งแวดล้อมในที่ทำงานโดยจัดสถานที่ล้างมือ ห้องเปลี่ยนเสื้อผ้า ห้อง อาบน้ำ เพื่อให้อาสาสมัครสามารถชำระล้างการปนเปื้อนร่างกายก่อนออกจากสถานที่ทำงานได้ สะดวก การให้คำแนะนำการล้างมือก่อนทานอาหาร ไม่นำอาหารและเครื่องดื่มไปบริโภคในสถานที่ ทำงาน โรงงานจัดสวัสดิการชกชุดทำงานให้โดยไม่ต้องนำกลับไปซักที่บ้านเพื่อลดการปนเปื้อน สิ่งแวดล้อมที่บ้าน การจัดสรรเครื่องมือป้องกันสัมผัสที่เหมาะสมแก่คนงาน เช่น หน้ากาก ถุงมือ รองเท้าบู๊ต เป็นต้น การออกมาตรการดังกล่าวจัดว่าเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่ออาสาสมัครผู้ที่มีสาร ตะกั่วสะสมในร่างกายเกินมาตรฐานและยังเป็นประโยชน์ต่อคนงานอื่นๆในโรงงานอีกด้วย ซึ่ง

มาตรการดังกล่าวนอกจากเป็นการช่วยเหลือทางอาชีวอนามัยแก่อาสาสมัครแล้ว ยังช่วยลดการได้รับสารตะกั่วเพิ่มเติมระหว่างการศึกษาวิจัยจึงเป็นการควบคุมปัจจัยรบกวนของการศึกษานี้อีกทางหนึ่ง

การศึกษานี้มีข้อจำกัดอยู่บางประการ ลำดับแรกคือการตรวจวัดปริมาณสารตะกั่วในระดับรวมถึงการประเมินพังผืดตับและตับคั่งไขมันโดยวิธีการที่ดีที่สุดคือการตรวจชิ้นเนื้อตับเพื่อนำไปตรวจทางจุลพยาธิวิทยา อย่างไรก็ตาม ด้วยข้อจำกัดด้านความปลอดภัยของอาสาสมัครซึ่งไม่อาจตรวจชิ้นเนื้อตับได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงได้ใช้เครื่อง FibroScan[®] ทดแทนการเจาะตับซึ่งได้รับการประเมินจากหลายงานวิจัยและได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางแล้วว่าสามารถนำมาใช้ประเมินพังผืดตับและไขมันคั่งตับทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับได้ ลำดับที่สอง เรื่องการตรวจประเมินระดับตะกั่วในร่างกายซึ่งใช้การเจาะเลือดเพื่อวัดระดับตะกั่วในหลอดเลือดแทนที่จะใช้มาตรฐานทองนั้นคือการวัดปริมาณตะกั่วที่สะสมอยู่ในกระดูกหรือการข้อมสีเพื่อวัดปริมาณตะกั่วในเนื้อเยื่อตับโดยตรง แต่ด้วยข้อจำกัดที่สำคัญคือเครื่องมือที่เป็นมาตรฐานของเหล่านี้ไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติทั่วโลก ดังนั้นผู้วิจัยจึงใช้การตรวจวัดระดับตะกั่วในเลือดแทนซึ่งดีเพียงพอและเป็นการทดสอบได้รับคำแนะนำจากองค์การอนามัยโลกในการตรวจหาระดับตะกั่วในร่างกายในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรัง โดยค่าครึ่งชีวิตของสารตะกั่วในเลือดอยู่ระหว่าง 30-120 วันดังนั้นการที่ระดับสารตะกั่วในเลือดลดลงหลังจากการขับตะกั่วจึงน่าจะเป็นการสื่อถึงการลดระดับตะกั่วในเลือดโดยรวมทั้งร่างกายจริง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาโดยถึงความสัมพันธ์ของการเปลี่ยนแปลงระดับตะกั่วในเลือดกับระดับตะกั่วในตับ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้ ลำดับที่สามคือการแปลผลระดับพังผืดตับจากการใช้เครื่อง FibroScan[®] โดยใช้หลักการวัดความยืดหยุ่นของเนื้อตับ หากตับมีปริมาณพังผืดมาก จะส่งผลให้ความยืดหยุ่นของตับสูงขึ้น ค่าที่วัดได้จะสูงขึ้นตามไปด้วย แต่ไม่เคยมีการศึกษามาก่อนว่าการที่มีตะกั่วสะสมในเนื้อตับนั้น ตัวสารตะกั่วเองมีผลกระทบต่อผลการวัดค่าความยืดหยุ่นตับด้วยเครื่อง FibroScan[®] หรือไม่ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยรบกวนการแปลผลความยืดหยุ่นตับในการศึกษานี้ ลำดับที่สี่ผู้วิจัยคิดว่าระยะเวลาในการขับสารตะกั่ว การติดตามและประเมินผลหลังการขับตะกั่วอาจสั้นเกินไป เนื่องจากผลที่เกิดขึ้นต่างๆเกิดจากการมีตะกั่วสะสมเรื้อรังมานานเป็นปี ดังนั้นระยะเวลาการประเมินเพียง 3 เดือนอาจสั้นเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ระดับไขมันคั่งตับซึ่งจะเห็นได้ว่ามีระดับที่ลดลงแต่ยังไม่ถึงระดับการมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ ระดับตะกั่วในเลือด แม้ว่าจะลดลงจากระดับตั้งต้นค่อนข้างมาก แต่ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ที่ถือว่าตะกั่วเป็นพิษอยู่ ดังนั้น การติดตามต่อเนื่องอีกระยะหนึ่งน่าจะช่วยให้เห็นผลต่างๆชัดเจนมากขึ้นได้

5.2 สรุปผลการวิจัย

สรุป เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการให้ยาขับสารตะกั่วในผู้ป่วยพิษตะกั่วเรื้อรัง พบว่าระดับตับคั่งไขมันมีแนวโน้มลดลงแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระดับพังผืดตับและสารสื่อการอักเสบคือ IL-1 β มีปริมาณลดลง ส่วนสารต้านอนุมูลอิสระคือกลูตาไธโอนมีปริมาณเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

5.3 ข้อเสนอแนะ

ในการศึกษานี้ได้ชี้ให้เห็นถึงอิทธิพลของภาวะตะกั่วเป็นพิษที่มีต่อดับแม้ว่าระดับพังผืดตับเฉลี่ยในการศึกษานี้ไม่สูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน แต่พังผืดตับนี้สามารถลดลงได้หลังได้รับยาขับตะกั่วและระดับตะกั่วในกระแสเลือดลดลงแสดงให้เห็นว่าตะกั่วเป็นพิษเรื้อรังมีผลต่อการเกิดพังผืดตับจริง ในแง่ของการนำไปต่อยอดทางวิชาการ ภาวะตะกั่วเป็นพิษเรื้อรังอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของภาวะโรคตับเรื้อรังได้ ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย Cryptogenic cirrhosis อาจมีสาเหตุจากภาวะพิษตะกั่วเรื้อรังเป็นปัจจัยหนึ่งก็เป็นได้ แพทย์ที่ให้การรักษาคงควรตระหนักในประเด็นนี้และทำการซักประวัติเสี่ยงต่อการสัมผัสตะกั่วเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ

การนำข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษานี้มาประยุกต์ใช้อาจมีประโยชน์มากในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคตับเรื้อรังอื่นร่วมด้วย เช่น ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ เป็นต้น รวมไปถึงผู้ที่ดื่มสุราเป็นประจำ หรือผู้ที่ดื่มดับแข็งหรือมะเร็งบรัณด์ร่วม ผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับพังผืดตับสะสมอยู่มากพอสมควรแล้ว การสัมผัสสารตะกั่วนานๆเป็นปัจจัยเสริมอาจส่งผลต่อดับที่ชัดเจนหรือรุนแรงมากขึ้นได้ ดังนั้น ผู้วิจัยเสนอแนะเป็นแนวทางสำหรับผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังร่วมหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคตับ และต้องทำงานที่มีความจำเป็นต้องสัมผัสสารตะกั่วเป็นระยะเวลานาน ควรใช้มาตรการต่างๆเพื่อลดโอกาสสัมผัสตะกั่วให้มากที่สุด เช่น การสวมอุปกรณ์ป้องกันการสัมผัสตะกั่ว ได้แก่ ชุดกันตะกั่ว การใส่ถุงมือเป็นประจำ การใส่หน้ากากปิดจมูกเพื่อป้องกันการสูดดมฝุ่นผงตะกั่ว รวมไปถึงการล้างมือก่อนรับประทานอาหารและการอาบน้ำให้สะอาดเป็นประจำหลังเลิกงาน เป็นต้น รวมไปถึงการตรวจติดตามระดับตะกั่วในกระแสเลือดให้ถี่มากขึ้น การประเมินการทำงานของตับและพังผืดตับที่ถี่มากขึ้น และหากมีความผิดปกติรุนแรงมากขึ้นอาจมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนตำแหน่งงานหรือนำไปเปลี่ยนงาน หลักการปฏิบัตินี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการสัมผัสโลหะหนักชนิดอื่นๆที่มีกลไกการเข้าสู่ร่างกาย การสะสมที่ตับและการก่อให้เกิดการอักเสบเรื้อรังได้คล้ายกับตะกั่ว เช่น สารหนู แคดเมียม สังกะสี เป็นต้น

ในแง่ของการศึกษาต่อยอดในอนาคต ผู้วิจัยเสนอว่าควรเพิ่มระยะเวลาการให้การรักษาด้วยการขับตะกั่วให้นานขึ้น รวมถึงเพิ่มระยะเวลาในการติดตามผลการเปลี่ยนแปลงระดับพังผืดในตับและตับคั่งไขมันให้นานมากขึ้น อาจจะทำให้เห็นผลของตะกั่วเรื้อรังที่มีต่อตับได้ชัดเจนมากขึ้น





Case record form

ลำดับที่... NO
 วันที่นอนโรงพยาบาล _____ DATE1 วันที่ตรวจครั้งที่สอง _____ DATE2

Part I.) Demographic data

1. อายุ...ปี AGE 2. เพศ 01 ชาย 02 หญิง GENDER

3. น้ำหนัก.....kg WT 4. ส่วนสูง.....cm HT

5. เส้นรอบเอว (จุดกึ่งกลางระหว่าง Lowest rib and iliac crest ขณะผู้ป่วยหายใจออกสุด) cm WAIST

6. โรคประจำตัว UD

- 01 ไม่มี 02 HT 03 DM
 04 DLP 05 Liver disease..... 06 Kidney disease.....
 07 CVD 08 อื่นๆ ระบุ....

7. ยาใช้ประจำ MED

- 01 ไม่มี 02 มีระบุ.....

8. มีการใช้ยาดังต่อไปนี้ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย SUPPLEMENTS

- 01 ยาสมุนไพร ระบุ..... 02 อาหารเสริม ระบุ.....

9. สูบบุหรี่ SMOKE

- 01 ไม่เคยสูบ 02 เลิกสูบแล้ว ปี 03 ยังสูบบุหรี่.....Pack-Yr

10. แอลกอฮอล์ ALC

- 01 ไม่เคยดื่ม 02 เลิกดื่มแล้ว ปี 03 ยังดื่มอยู่....g/วัน

11. ลักษณะงาน/ตำแหน่งงาน WORK

- 01 สัมผัสตะกั่วใกล้ชิด เช่น เชื่อมแผ่นตะกั่ว บรรจุกัมมันต์ ประกอบแบตเตอรี่ เก็บซากวัตถุพิษ

02 มีโอกาสสัมผัสตะกั่วในสิ่งแวดล้อมบ้าง เช่น ขนส่งสินค้า เก็บขยะทั่วไป ดูแลคลังสินค้า

03 มีโอกาสสัมผัสตะกั่วในสิ่งแวดล้อมน้อย เช่น ทำงานในออฟฟิศ พนักงานขับรถทั่วไป ปลูก.

12. ระยะเวลาที่ทำงานสัมผัสตะกั่ว.....ปี DURATION

13. ประวัติการตั้งครรภ์ OB

01 N/A 02 Para.....(Term-Preterm-Abort-Alive)

14. Symptoms and Signs of acute lead poisoning SS

01 ไม่มี 02 มี ACUTE

Part II.) Laboratory วันที่ตรวจ 1..... BLOOD1 2.....BLOOD2

24. Blood lead level 1 _____ BLL1 Blood lead level 2 _____ BLL2 _____ BLL

25. Urine lead level 1 _____ ULL1 Urine lead level 2 _____ ULL2 _____ ULL

26. Liver fibrosis 1 _____ TE1 Liver fibrosis 2 _____ TE2 _____ TE

27. Steatosis 1 _____ CAP1 Steatosis 2 _____ CAP2 dB/M CAP

	Pre-chelation	Post-chelation		
28. Hemoglobin		g/dL	50. FBS	mg/dL
29. MCV		fL	51. HbA1C	%
30. RDW		%	52. HBsAg	
31. WBC		Cells	53. AntiHBs	
32. Platelets		Cells	54. AntiHBc	
34. BUN		mg/dL	55. AntiHCV	
35. Cr		mg/dL	56. ANA	
36. Na		mEq/L	57. HDL	mg/dL
37. K		mEq/L	58. LDL	mg/dL
38. CL		mEq/L	59. Triglyceride	mg/dL
39. CO2		mEq/L		
40. Ca		mEq/L		

41. P		mEq/L		
42. Albumin		mg/dL		
43. Globulin		mg/dL		
44. TB		mg/dL		
45. DB		mg/dL		
46. SGOT		IU/L		
47. SGPT		IU/L		
48. ALP		mg/dL		
49. Uric		mg/dL		
50. Glutathione				
51. IL-1				



บรรณานุกรม

1. Kianoush S, Sadeghi M, Balali-Mood M. Recent Advances in the Clinical Management of Lead Poisoning. *Acta Med Iran.* 2015;53(6):327-36.
2. S S. Situation of lead exposure among children in Thailand, 1986 - 2013. *Wkly Epidemiol Surveil Rep.* 2014;45:529-33.
3. Babayigit A EA, Muller M, Conings B. Toxicity of organometal halide perovskite solar cells. *Nat Mater.* 2016;15(3):247-51.
4. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):47-58.
5. Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Choi WJ, Ha MN, Ye BJ, et al. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med.* 2015;27:30.
6. Dietert RR, Lee JE, Hussain I, Piepenbrink M. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;198(2):86-94.
7. Hsiao CL, Wu KH, Wan KS. Effects of environmental lead exposure on T-helper cell-specific cytokines in children. *J Immunotoxicol.* 2011;8(4):284-7.
8. Garcia-Leston J, Roma-Torres J, Mayan O, Schroecksadel S, Fuchs D, Moreira AO, et al. Assessment of immunotoxicity parameters in individuals occupationally exposed to lead. *J Toxicol Environ Health A.* 2012;75(13-15):807-18.
9. Dobrakowski M, Kasperczyk A, Pawlas N, Birkner E, Hudziec E, Chwalinska E, et al. Association between subchronic and chronic lead exposure and levels of antioxidants and chemokines. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89(7):1077-85.
10. Chang WJ, Joe KT, Park HY, Jeong JD, Lee DH. The relationship of liver function tests to mixed exposure to lead and organic solvents. *Ann Occup Environ Med.* 2013;25(1):5.
11. Vinod.R.Bhagwat, J.Patil A, A.Patil J, Sontakke AV. Occupational lead exposure and liver functions in battery manufacture workers around Kolhapur (Maharashtra). *Al Ameen J Med Sci.* 2008;1(1):2-9.
12. Dioka CE, Orisakwe OE, Adeniyi FA, Meludu SC. Liver and renal function tests in artisans occupationally exposed to lead in mechanic village in Nnewi, Nigeria. *Int J*

Environ Res Public Health. 2004;1(1):21-5.

13. N N, Dongre, Suryakar AN, Patil AJ, Rathi DB. Occupational Lead Exposure In Automobile Workers In North Karnataka (India): Effect On Liver And Kidney Functions. Al Ameen J Med Sci. 2010;3(4).
14. Marginean CO, Melit LE, Moldovan H, Lupu VV, Marginean MO. Lead poisoning in a 16-year-old girl: a case report and a review of the literature (CARE compliant). Medicine (Baltimore). 2016;95(38):e4916.
15. Verheij J, Voortman J, van Nieuwkerk CM, Jarbandhan SV, Mulder CJ, Bloemena E. Hepatic morphopathologic findings of lead poisoning in a drug addict: a case report. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18(2):225-7.
16. Menezes G, D'Souza H S, Venkatesh T. Chronic lead poisoning in an adult battery worker. Occup Med (Lond). 2003;53(7):476-8.
17. Grasso LIA, Blattner CMR, Short ET, Downs MJW. Severe Systemic Lead Toxicity Resulting From Extra-Articular Retained Shrapnel Presenting as Jaundice and Hepatitis: A Case Report and Review of the Literature. Mil Med. 2017;182(3):e1843-e8.
18. Pagliuca A, Mufti GJ, Baldwin D, Lestas AN, Wallis RM, Bellingham AJ. Lead poisoning: clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak. J Clin Pathol. 1990;43(4):277-81.
19. Cullen MR, Robins JM, Eskenazi B. Adult inorganic lead intoxication: presentation of 31 new cases and a review of recent advances in the literature. Medicine (Baltimore). 1983;62(4):221-47.
20. Jarrar BM, Taib NT. Histological and histochemical alterations in the liver induced by lead chronic toxicity. Saudi J Biol Sci. 2012;19(2):203-10.
21. Hegazy AMS, Fouad UA. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. Forensic Med Anat Res. 2014;2:70-9.
22. Porru S, Alessio L. The use of chelating agents in occupational lead poisoning. Occup Med (Lond). 1996;46(1):41-8.
23. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. Hepat Med. 2010;2:49-67.
24. Patel K, Wilder J. FibroScan. Clin Liv Dis. 2014;4(5):97-101.
25. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, et al.

Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276(3):845-61.

26. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):911-8.
27. Sasso M, Tengher-Barna I, Zioli M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using FibroScan: validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19(4):244-53.
28. Vanduangden K CR, Thanapirom K, Sonsiri K, Treeprasertsuk S. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) diagnosed by controlled attenuation parameter with transient elastography in subjects with and without metabolic syndrome. *Chula Med J*. 2017;61(4):483-95.
29. Lead Exposure In Construction; Interim Final Rule--Inspection and Compliance Procedures, (1993).
30. Onyeneke EC OE. Effect of occupational exposure to lead on liver function parameters. *Int J Pharm Med Sci*. 2016;6:15-9.
31. AMS Hegazy UF. Evaluation of Lead Hepatotoxicity; Histological, Histochemical and Ultrastructural Study. *Forensic Med Anat Res*. 2014;2(3):70.
32. Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res*. 2007;126(6):518-27.
33. Kojima M, Masui T, Nemoto K, Degawa M. Lead nitrate-induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis. *Toxicol Lett*. 2004;154(1-2):35-44.
34. Banrida Wahlang JIB, Heather B. Clair, Heather J. Bellis-Jones, K. Cameron Falkner, Craig J. McClain, Matt C. Cave. Toxicant-associated Steatohepatitis. *Toxicol Pathol*. 2013;41(2):343-60.
35. Kristal-Boneh E1 CD, Froom P, Harari G, Ribak J. The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels. *Am J Public Health*. 1999;89(7):1083-7.
36. VS Shyam KP, A Virendra, V Anoop, R Murthy. Lipid profiles with increase blood lead level: Risk of cardiovascular disease in battery workers of Lucknow city. *J Indian*

Acad Forensic 2012;34(4):971-3.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นพ.ต้องลักษณะม์ ชีรศานติพันธ์
วัน เดือน ปี เกิด	16 ธันวาคม 2528
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	17/43 ซ.ประชาอุทิศ 19 แขวงบางมด เขตทุ่งครุ กทม. 10140
ผลงานตีพิมพ์	<ol style="list-style-type: none">1. Teerasartipan T and Uppathamnarakorn P. RSV-Associated Rhabdomyolysis and Sensorineural Hearing Loss in a Healthy Adult: A Case Report; IJTDH, 22(1): 1-5, 20172. Teerasartipan T and Sreesai M. Multiple and rare variant branches of the celiac trunk combined with retroportal hepatic proper artery: a case report. Int J Anat Res 2016, Vol 4(4):3190-933. Teerasartipan T , Tiranathanagul K , Thanapirom K , Chaiteerakij R , Komolmit P , Tangkijvanich P , Treeprasertsuk S. CLIF-SOFA and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Score for the Diagnosis of Acute-on-Chronic Liver Failure and as a Prognostic Tool for Mortality Prediction. J Med Assoc Thai 2018; 101 (11):1487-944. Poster presentation in The American Association for the Study of Liver Diseases annual meeting 2016, Boston, Massachusetts, USA, November 2016 “Mortality prediction value of the urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in addition to the CLIF-SOFA score in acute-on-chronic liver failure patients”5. Poster presentation in 32nd The Royal College of Physician of Thailand annual meeting 2016, Pattaya, Chonburi, Thailand, April 2016 “Mortality prediction value of the urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in addition to the CLIF-SOFA score in acute-on-chronic liver failure patients”6. Poster presentation in the Digestive Disease Week 2016

meeting, San Diego, USA, May 2016 “Prevalence of pancreaticobiliary maljunction and pancreas divisum in Thailand; a study of 102 cadavers”

7. Poster presentation in the American College of Gastroenterology 2018 Annual meeting, Philadelphia, USA, October 2018 “Idiopathic Intrahepatic Cholestasis Associated With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance”

8. Poster presentation in The American Association for the Study of Liver Diseases annual meeting 2018, San Francisco, USA, November 2018 “Chelation Therapy Ameliorates Hepatic Steatosis in Patients with Chronic Lead Poisoning”

รางวัลที่ได้รับ

1. Oral presentation in the 13th Thai Association for the Study of Liver annual meeting 2018, Pattaya, Chonburi, Thailand, March 2018 “Chronic lead poisoning is associated with the presence of liver fibrosis: a single-centered cross-sectional study”

2. Poster presentation in the Digestive Disease Week 2018 meeting, Washington, DC, USA, June 2018 “Chronic lead poisoning is associated with the presence of liver fibrosis: a single-centered cross-sectional study”

3. Very good research award in the Graduate research competition, Faculty of Medicine, Chulalongkorn university, 2016 “Mortality prediction value of the urine Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in addition to the CLIF-SOFA score in acute-on-chronic liver failure patients”

4. Best Poster Winner in the Research Day 2019, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn university "Inflammatory Cytokines and Antioxidant-Based Study on Hepatic Fibrosis Regression after Chelation Therapy in Patients with Chronic Lead Poisoning"