

**บทที่ 3**  
**พิษวิทยาทางสิ่งแวดล้อม**  
**(Environmental Toxicology)**

### 3. พิษวิทยาทางสิ่งแวดล้อม

#### 3.1 บทนำ

##### 3.1.1 ทำไมต้องศึกษาพิษวิทยา (Why study toxicology?)

สารมลพิษในสิ่งแวดล้อมส่วนใหญ่ที่เป็นปัญหาก็เนื่องมาจากความเป็นพิษที่มีต่อมนุษย์หรือสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องศึกษาแนวคิดพื้นฐานเกี่ยวกับพิษวิทยา เพื่อที่เราจะสามารถเข้าใจกลไกของความเป็นพิษของสารต่างๆเหล่านั้น

##### 3.1.2 Toxin คืออะไร (Poison หรือ toxicant)

คือสารพิษซึ่งสามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อสิ่งมีชีวิต เนื่องมาจากผลของการทำลายเนื้อเยื่อ อวัยวะ หรือกระบวนการทางชีวภาพ สารนั้นจะเป็นพิษหรือไม่ในสถานการณ์หนึ่ง จะขึ้นอยู่กับหลาย ๆ ปัจจัยด้วยกันคือ

1. ชนิดของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับสารนั้น
2. ปริมาณของสารที่ได้รับ

### 3. วิธีการที่ได้รับ นั่นคือรูปแบบทางกายภาพของสารและวิธีการเข้าสู่ร่างกาย

#### 3.1.3 Xenobiotic และ Endogenous Substances

สาร **xenobiotic substance** คือสารซึ่งโดยปกติแล้วไม่มีอยู่ในสิ่งมีชีวิต (xeno = แปลก, ปลอม) เช่น สารสังเคราะห์ต่าง ๆ ส่วนสาร **endogenous substance** คือสารซึ่งเกิดขึ้นโดยธรรมชาติในสิ่งมีชีวิต เช่น ฮอร์โมน กลูโคส ไอออนของโลหะบางชนิด ควบคุมกระบวนการเมแทบอลิซึมในร่างกายให้เป็นไปตามปกติ สารทั้งสองชนิดนี้อาจมีประโยชน์หรือ โทษหรือไม่มีผลอย่างไรต่อร่างกายเลยขึ้นอยู่กับความเข้มข้น เช่น ระดับความเข้มข้น  $Ca^{2+}$  ในเลือดประมาณ 9-9.5 mg/dL ถ้าหากว่ามีน้อยเกินไปทำให้เกิดโรค hypocalcemia (กล้ามเนื้อเป็นตะคริว) หรือถ้ามีมากเกินไป เกิดโรค hypercalcemia ทำให้ไตทำงานผิดปกติ สารส่วนมากจะมีประโยชน์กับสิ่งมีชีวิต (หรืออย่างน้อยที่สุดก็ไม่เป็นอันตราย) ในปริมาณน้อย แต่จะเป็นพิษเมื่อได้รับในปริมาณที่สูงพอ เช่น อัลกอฮอล์ วิตามิน เกลือ หรือแม้แต่ น้ำ

#### 3.1.4 Acute และ Chronic toxicity

**Acute Exposure** คือ การได้รับหรือสัมผัสต่อสารพิษโดยเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาสั้น ๆ อาจจะเป็น 2-3 นาทีหรือชั่วโมง

**Chronic Exposure** คือการได้รับหรือสัมผัสต่อสารพิษในช่วงเวลาดิตต่อกันนาน ๆ อาจจะทำอย่างสม่ำเสมอ หรือได้รับซ้ำ ๆ ดิตต่อกัน

ในการวัดผลของ acute exposure จะทำได้ง่ายกว่าการวัดผลของ chronic exposure เนื่องจากการสัมผัสต่อมลพิษในสิ่งแวดล้อมเกิดขึ้นโดยมากจากการหายใจเอาอากาศที่มีสารปนเปื้อน การดื่มน้ำที่มีสารปนเปื้อน การกินอาหารที่มีมลพิษหรืออาศัยอยู่

กับพื้นที่ที่มีการปนเปื้อน การสัมผัสแบบเรื้อรังจึงมีความสำคัญมากกว่าในแง่พิษวิทยาในสิ่งแวดล้อม วิธีการที่พิษเรื้อรังสัมพันธ์กับพิษแบบเฉียบพลันขึ้นอยู่กับว่าผลของความ เป็นพิษนั้นผันกลับได้หรือไม่และสารที่เป็นพิษนั้นจะถูกสะสมในสิ่งมีชีวิตหรือถูกกำจัด ออกอย่างรวดเร็ว

### 3.1.5 Synergism, Potentiation และ Antagonism

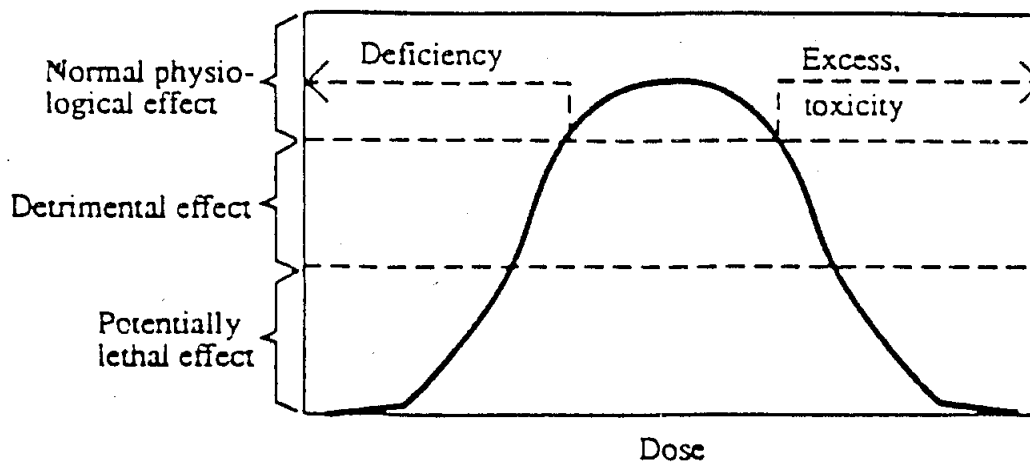
สารพิษอาจจะมีอันตรกิริยาต่อกันโดยวิธีใดวิธีหนึ่ง ผลทางด้านชีวภาพของสารพิษ 2 ชนิดหรือมากกว่าอยู่ด้วยกันอาจมีความแตกต่างในแง่ธรรมชาติและขนาดจากสารพิษแต่ละตัว สารทั้งสองอาจจะมีผลต่อระบบการทำงานทางด้านชีวภาพเหมือนกันหรือแข่งขันกันเข้าร่วมตัวกับจุดรับเดียวกัน (receptor) ในร่างกาย สารพิษ 2 ชนิดที่มีผลคล้ายคลึงกันอาจจะรวมกัน เรียกว่า **additive** (นั่นคือผลรวมเท่ากับผลบวกของผลที่มาจากสารแต่ละตัว) หรืออาจจะเพิ่มมากขึ้น เรียกว่า **synergistic** (นั่นคือผลรวมมากกว่าผลบวกของผลที่มาจากสารแต่ละตัว) สาร โดยปกติไม่เป็นพิษแต่อาจจะไปเพิ่มความเป็นพิษให้แก่สารอีกตัวหนึ่งเรียกว่า **potentiation** หรืออาจจะไปลดผลความเป็นพิษจากสารอีกตัวหนึ่ง เรียกว่า **antagonism**

### 3.1.6 Dose-Response Relationships

**Dose** คือปริมาณของสารที่สิ่งมีชีวิตได้รับต่อมวลของร่างกายหนึ่งหน่วย (ในหน่วย mg/kg) **Response** คือผลของสารพิษในสิ่งมีชีวิต ผลใดๆ ก็ตามที่สังเกตเห็นได้สามารถวัดได้ ผลที่ชัดเจนที่สุดที่สามารถวัดได้คือการตายของสิ่งมีชีวิต อย่างไรก็ตาม การสังเกตทางสรีรวิทยาหรือชีวเคมีสามารถนำมาใช้ได้ และอาจมีประโยชน์มากกว่าในการที่จะทำความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกของความเป็นพิษ

เพื่อที่จะได้รับผลลัพธ์ที่มีความหมายเกี่ยวกับความเป็นพิษสารสำหรับสิ่งมีชีวิตชนิดหนึ่ง จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องเข้าใจว่าผลบนสิ่งมีชีวิตชนิดหนึ่งอาจจะไม่เหมือนกับในสิ่งมีชีวิตอีกชนิดหนึ่ง และยิ่งกว่านั้น ผลในสิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกันอาจจะแตกต่างจากตัวหนึ่งไปยังอีกตัวหนึ่ง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการทดลองทางด้านพิษวิทยาโดยใช้สิ่งมีชีวิตบางชนิดจำนวนมาก และใช้วิธีทางสถิติแสดงผลที่ได้รับ

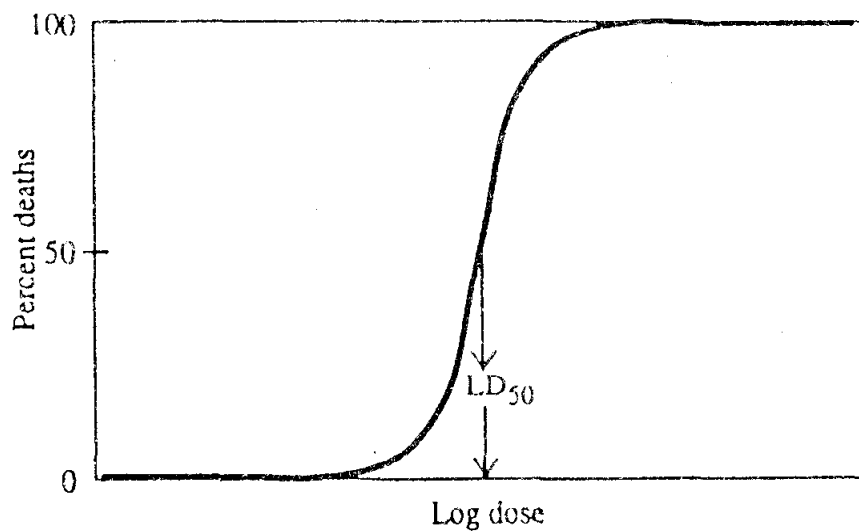
ในรูปที่ 3.1 แสดง Does-Response Curve สำหรับสาร endogeneous (สารที่อยู่ในร่างกายในธรรมชาติ) ระดับสารประเภทนี้ควรจะอยู่ภายในช่วงความเข้มข้นที่แน่นอนค่าหนึ่ง (ระดับที่ต่ำกว่าปกติ "deficiency" หรือสูงกว่าปกติ "excess" อาจก่อให้เกิดความเสียหายหรือมีผลอาจถึงตายได้



รูปที่ 3.1 Biological effect of an endogenous substance in an organism showing optimum level, deficiency and excess

### 3.1.7 ค่า LD<sub>50</sub> (LD<sub>50</sub> values)

การทดลองชนิดหนึ่งที่ใช้มากทางด้านพิษวิทยา คือ การทดลองหาค่า LD<sub>50</sub> ในการทดลองนี้ สารเคมีในปริมาณแตกต่างกันจะถูกให้กับสัตว์ทดลองจำนวนมากโดยวิธีการเดียวกัน จำนวนสัตว์ทดลองที่ตายลงในแต่ละปริมาณสารที่ให้ จะถูกนำมาพล็อตในกราฟรูปความถี่สะสมกับค่า log ของปริมาณสารที่ให้ รูปแบบของกราฟชนิดนี้แสดงในรูปที่ 3.2



รูปที่ 3.2 Illustration of dose-response curve in which the measured response is the death of the organism

รูปร่างของกราฟจะมีลักษณะเฉพาะตัวคือรูป S โดยมีส่วนตรงกลางเกือบจะเป็นเส้นตรง ค่า LD<sub>50</sub> ก็คือปริมาณที่เพียงพอที่ทำให้สัตว์ตาย 50% ในการทดลอง ในลักษณะเดียวกัน ค่า LD<sub>5</sub> และ LD<sub>95</sub> ก็คือปริมาณที่เพียงพอที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย 5% และ 95%

ตามลำดับ ถ้ากราฟมีความชันไม่มากจะมีความแตกต่างระหว่างค่า LD<sub>5</sub>, LD<sub>50</sub> และ LD<sub>95</sub> มาก

รูปร่างของกราฟที่แสดงในรูปที่ 3.2 จะเป็นลักษณะเฉพาะของสาร xenobiotic ซึ่งไม่ให้ผลดีต่อร่างกายเลยที่ระดับความเข้มข้นใด ๆ การจัดการตอบสนองในลักษณะของ does-response curve ของผลที่เป็นอันตราย และตายในที่สุด คือการทดลองหาค่า LD<sub>50</sub>

ค่า LD<sub>50</sub> เป็นการวัดความเป็นพิษของสารอย่างหยาบมาก ๆ ซึ่งในการทดลองจะวัดเพียงพิษเฉียบพลัน ถ้าตายในสัตว์ทดลอง ซึ่งมีความยากที่จะโยงไปสู่ความเป็นพิษต่อมนุษย์ เนื่องจากเหตุผลหลายประการคือ

1. ผลของสารเคมีในสัตว์ทดลองอาจจะไม่มีผลเหมือนในมนุษย์
2. ในมนุษย์ เราจะสนใจในผลต่อน้อยกว่าการตาย นั่นคือระดับ "Sub-lethal health effect" ซึ่งจะมีความสำคัญกว่ามาก
3. เราไม่ต้องการทราบค่า LD<sub>50</sub> สำหรับมนุษย์ (ปริมาณสารพิษที่ทำให้มนุษย์ตายถึง 50% แ่่มาก) เราต้องการทราบความเข้มข้นที่จะไม่ทำให้มนุษย์ตายเลย (นั่นคือ no observed effect level, NOEL) เนื่องจากเมื่อ does-response curve เข้าสู่ศูนย์แต่จะไม่ใช่เป็นศูนย์ในทางทฤษฎี ซึ่งค่า LD<sub>50</sub> จากทดลองไม่ได้ให้ข้อมูลเกี่ยวกับค่า NOEL เลย (เพราะว่าพล็อตระหว่างจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายกับ dose)

4. ในการทดลองค่า LD<sub>50</sub> โดยทั่ว ๆ ไปเป็นการจัดพิษเฉียบพลัน แต่ก็เป็นไปได้ที่จะวัดพิษเรื้อรัง แต่จะยากและมีราคาแพงกว่า เนื่องจากต้องใช้การทดลองที่นานขึ้น

ปัญหาอื่น ๆ เกี่ยวกับการทดลองนี้ก็จะเกี่ยวข้องกับกรรมาสัตว์จำนวนมาก ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคทางด้านเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture) ซึ่งในการทดลองจะศึกษาบนเซลล์ของสิ่งมีชีวิตภายนอกร่างกาย (in vitro) ซึ่งจะยอมให้มีการทดลองความเป็นพิษในรูปแบบต่าง ๆ ซึ่งจะได้ข้อมูลเกี่ยวกับกลไกของความเป็นพิษมากกว่า อย่างไรก็ตาม ก็ดี ข้อมูลจากค่า LD<sub>50</sub> ยังมีความสำคัญในการประเมินค่าความปลอดภัย (safety) ของยา รักษาโรคและยาปราบศัตรูพืชและการกำหนดขีดจำกัดของปริมาณของสาร

### 3.1.8 ความเป็นพิษสัมพัทธ์ (Relative Toxicities)

ตารางที่ 3.1 Toxicity scale with example substances

Substance	Approximate LD <sub>50</sub>	Toxicity Rating
DEHP <sup>b</sup>	→ -10 <sup>5</sup>	1. Practically nontoxic > 1.5 x 10 <sup>4</sup> mg/kg
Ethanol	→ -10 <sup>4</sup>	2. Slightly toxic, 5 x 10 <sup>3</sup> 1.5 x 10 <sup>4</sup> mg/kg
Sodium chloride	→ -10 <sup>3</sup>	3. Moderately toxic, 500-5000 mg/kg
Malathion	→ -10 <sup>2</sup>	4. Very toxic, 50- 500 mg/kg
Chlordane	→ -10 <sup>1</sup>	5. Extremely toxic, 5-50 mg/kg
Heptachlor	→ -10 <sup>0</sup>	
Parathion	→ -10 <sup>-1</sup>	
TEPP <sup>c</sup>	→ -10 <sup>-2</sup>	6. Supertoxic, <5 mg/kg
Tetrodotoxin <sup>d</sup>	→ -10 <sup>-3</sup>	
TCDD <sup>e</sup>	→ -10 <sup>-4</sup>	
Botulinus toxin	→ -10 <sup>-5</sup>	

<sup>a</sup>Doses are in units of mg of toxicant per kg of body mass. Toxicity ratings on the right are given as numbers ranging from 1 (practically nontoxic) through 6 (supertoxic) along with estimated lethal oral doses for humans in mg/kg. Estimated LD<sub>50</sub> values for substances on the left have been measured in test animals, usually rats, and apply to oral doses.

<sup>b</sup>Bis(2-ethylhexyl)phthalate; <sup>c</sup> Tetraethylpyrophosphate; <sup>d</sup> Toxin from pufferfish; <sup>e</sup> TCDD represents 2,3,7,8,-tetrachlorodibenzodioxin, commonly called "dioxin."

ในตารางที่ 3.1 แสดงมาตรฐานของ toxicity rating ซึ่งใช้ในการเปรียบเทียบความเป็นพิษของสารต่าง ๆ ต่อมมนุษย์บนมาตราวัดของ 1 (ไม่เป็นพิษในทางปฏิบัติ, non-toxic) ถึง 6 (เป็นพิษมากที่สุด, Supertoxic) อาศัยฐานของค่า LD<sub>50</sub> โดยการกินเข้าไปทางปาก ในสัตว์ทดลองในห้องปฏิบัติการ (โดยปกติเป็นหนู) ปริมาณเพียง 2-3 หยดหรือน้อยกว่าของสารที่เป็นพิษสูงสุดอาจก่อให้เกิดการตายต่อมนุษย์วัยรุ่นที่มีน้ำหนักโดยเฉลี่ย ปริมาณ 1 ช้อนชาของสารที่เป็นพิษมากอาจจะให้ผลเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามก็ตีผลเดียวกัน อาจใช้สารที่เป็นพิษต่ำถึง 1 กิโลกรัม

ถ้าสาร 2 ชนิดมีความแตกต่างระหว่างค่า LD<sub>50</sub> มาก สารที่มีค่า LD<sub>50</sub> ต่ำกว่าเรียกว่ามีความแรงสูง (potent) ในการเปรียบเทียบในลักษณะนี้จะสมมติว่า does-response curve สำหรับของสาร 2 ชนิดที่นำมาเปรียบเทียบกันมีค่าความชันใกล้เคียงกัน

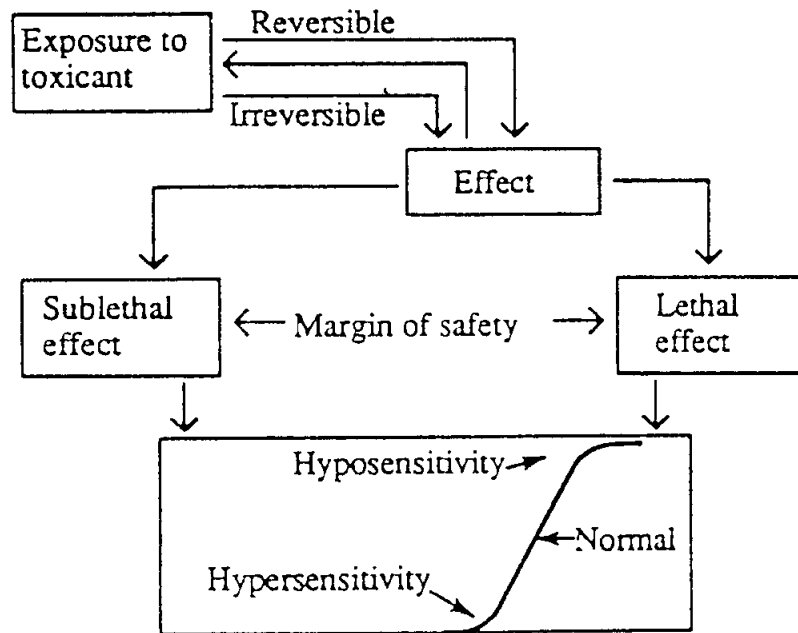
### 3.1.9 Non-lethal effects

ส่วนใหญ่ที่ผ่านมาเราจะพิจารณาถึง Lethality นั่นคือความเป็นพิษของสารในเทอมของผลสุดท้ายคือความตายของสิ่งมีชีวิต ซึ่งค่อนข้างชัดเจนว่าผลจากการสัมผัสเป็นชนิดผันกลับไม่ได้ อย่างไรก็ตามก็ เราจะมี ความสนใจเกี่ยวกับผลในระดับ Sublethal และผลที่ผันกลับได้ จากการสัมผัสกับสารเคมี

ตัวอย่างของการกังวลเกี่ยวกับยา น้อยมากที่ยารักษาโรคที่ลงทะเยียน โดยถูกต้อง จะทำให้ถึงตาย แต่ยาส่วนใหญ่จะมีทั้งผลที่ดีและเป็นอันตราย ปริมาณในอุดมคติของยา คือปริมาณที่ร่างกายได้รับเพียงพอที่จะทำให้เกิดประโยชน์และไม่มีผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ สำหรับ does-response curve สำหรับยาชนิดหนึ่งดังแสดงในรูปที่ 3.3 แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองของยาจะเปลี่ยนแปลงกับความเข้มข้นจากระดับที่ไม่มีการรักษาเลยจนถึงระดับที่ก่อให้เกิดอันตรายและระดับถึงตายได้ ยาที่มีประโยชน์ควรจะมี ความชันตื้นใน does-response curve แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงน้อยมากของผลสำหรับการเปลี่ยนแปลง



แปลงของความเข้มข้นในช่องว่างและจะให้ขอบเขตความปลอดภัย (margin of safety) กว้าง ระหว่างปริมาณที่ให้การรักษาและปริมาณที่ทำให้ตาย เอมอนี้จะประยุกต์ใช้กับ สารอื่น ๆ เช่น ยาฆ่าแมลงซึ่งควรจะให้ ความแตกต่างระหว่างปริมาณที่ใช้ฆ่าสปีชีร์ที่เป็น เป้าหมายและที่จะเป็นอันตรายต่อสปีชีร์ที่ประโยชน์มาก



รูปที่ 3.3 Effects of and responses to toxic substances

### 3.1.10 Reversibility

Sub-lethal dose ของสารที่เป็นพิษมากที่สุด ในที่สุดก็จะถูกขับออกจากร่างกาย ของสิ่งมีชีวิต ถ้าไม่มีผลในชั่วระยะเวลาจากการสัมผัส จะเรียกว่า "reversible" อย่าง ไรก็ดีถ้าผลนั้นอยู่อย่างถาวรจะเรียกว่า "irreversible" ผลแบบผันกลับไม่ได้จากการได้รับ จะคงอยู่แม้สารพิษนั้นได้ถูกขับออกไปจากร่างกายของสิ่งมีชีวิตแล้ว รูปที่ 3.3 ได้อธิบาย

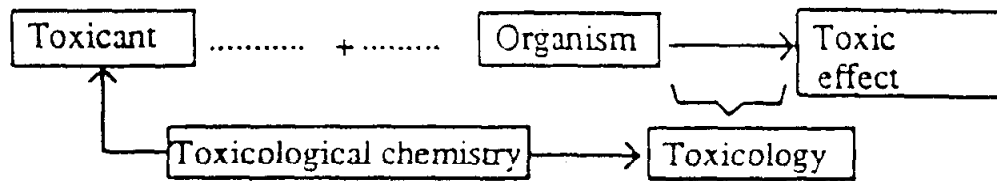
ผลของทั้งสองชนิดนี้ ผลของความเป็นพิษอาจจะแตกต่างกันอย่างมาก ระหว่างผลทั้งสองนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของสารเคมีและสิ่งมีชีวิตที่ได้รับสารนั้น

### 3.1.11 Hypersensitivity และ Hyposensitivity

สิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดจะมีการตอบสนองต่อสารเคมีที่ได้รับแตกต่างกัน ซึ่งสามารถอธิบายโดยใช้ความจริงจากการทดลองค่า LD<sub>50</sub> ซึ่งแสดงผลดังในรูปที่ 3.2 ถ้าสิ่งมีชีวิตชนิดเดียวกันแสดงการตอบสนองเหมือนกัน ก็จะตายทั้งหมดเมื่อได้รับสารเคมีในปริมาณเท่ากัน แต่จากเคอร์ฟแสดงว่าไม่เป็นจริงตามนั้น บางตัวจะมีการตอบสนองเร็วมาก(hypersensitive) ต่อสารพิษเฉพาะและถูกฆ่าตายที่ระดับความเข้มข้นที่สอดคล้องกับ LD<sub>5</sub> ในขณะที่ตัวอื่น ๆ จะมีความทนทานสูงมากต่อสารในระดับเดียวกัน (hyposensitive) และสามารถรอดชีวิตในปริมาณที่สอดคล้องกับ LD<sub>95</sub> บางตัวที่ตายในช่วงตรงกลางของ dose-response curve (พวกที่ถูกฆ่าตายที่ค่า LD<sub>50</sub>) จะเรียกว่า normal ความแตกต่างในการตอบสนองเหล่านี้จะมีความยุ่งยากสลับซับซ้อนทางพิษวิทยาในแง่ที่ว่าไม่มีปริมาณจำเพาะที่จะก่อให้เกิดการตอบสนองเฉพาะ

## 3.2 เคมีในแง่พิษวิทยา (Toxicological Chemistry)

Toxicological Chemistry เป็นวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวกับธรรมชาติและปฏิกิริยาของสารพิษ ซึ่งจะรวมถึงแหล่งที่มาการใช้และแนวคิดเกี่ยวกับการได้รับ การตอบสนองและการกำจัด Toxicological Chemistry กำหนดว่าคือความสัมพันธ์ระหว่างสมบัติและโครงสร้างโมเลกุลของสารเคมีและผลทางด้านพิษวิทยาของมัน รูปที่ 3.4 แสดงภาพของเทอมต่าง ๆ ที่ได้อธิบายข้างบนและความสัมพันธ์ระหว่างกัน



รูปที่ 3.4 Relationship between toxicological Chemistry and toxicology

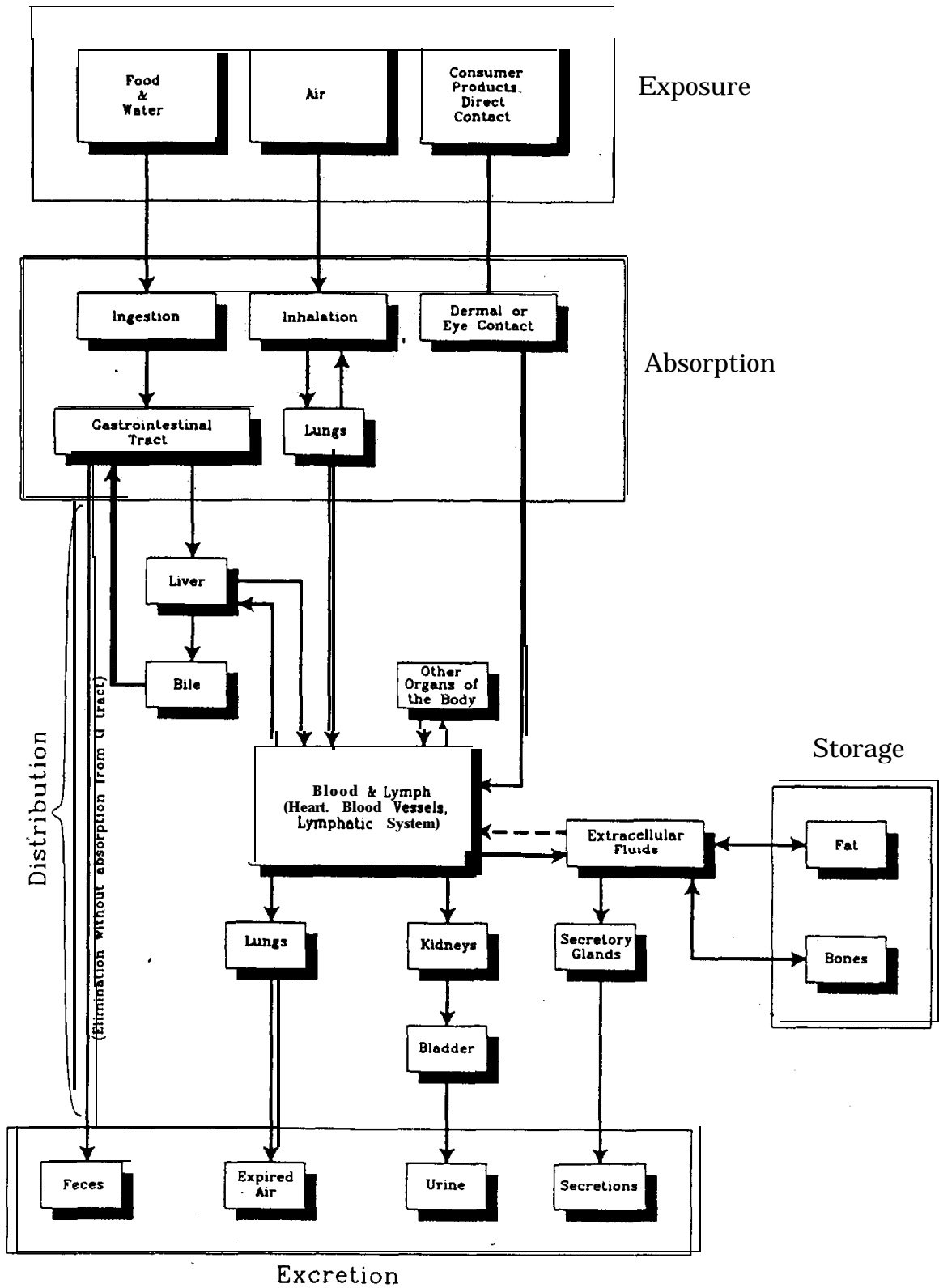
### 3.2.1 อันตรกิริยาของร่างกายมนุษย์ต่อสารพิษ

กระบวนการต่างที่เกิดขึ้นเมื่อร่างกายของมนุษย์มีอันตรกิริยากับสาร xenobiotic คือ การดูดซับ (absorption) การกระจาย (distribution) การเก็บสะสม (storage) การเมแทบอลิซึม (metabolism) และการขจัดออกไป (dispose) ขั้นตอนที่สัมผัสและรับสารเคมีเข้าไปเรียกว่า "kinetic phase" ดังอธิบายในรูปที่ 3.5

#### 3.2.1.1 Absorption and bioavailability

การดูดซับเกิดขึ้น โดยผ่านผิวหนัง ทางเดินอาหาร หรือผ่านเข้าทางปอด เมื่อร่างกายได้รับสารเคมีโดยผ่านกระบวนการใดกระบวนการหนึ่ง สารเคมีจะไม่ถูกนำไปสู่ร่างกายทั้งหมด ปริมาณที่ถูกซับได้ขึ้นอยู่กับสมบัติของสาร xenobiotic โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่าการละลายและสภาพขั้ว

สัดส่วนของปริมาณสารที่ถูกดูดซับเข้าไปจริง ๆ เรียกว่า "bioavailability" ของสาร สารประกอบชนิดหนึ่งที่มีความเป็นพิษสูงมากอาจจะมีความปลอดภัยกว่าถ้าหากว่าค่า "bioavailability" ต่ำ เช่น  $\text{BaSO}_4$  (toxic radioactive heavy metal salt) ซึ่งใช้ในการ



รูปที่ 3.5. ไตอะแกรมแสดงถึงสารเคมีเข้าสู่, ดูดซับ, กระจาย และขับออกจากร่างกาย

ตรวจสอบปัญหาในระบบลำไส้โดยการกินเข้าไป มีค่า bioavailability ต่ำมาก ๆ เพราะไม่ละลายในน้ำ ดังนั้นจะผ่านระบบทางเดินอาหารสู่ลำไส้และถูกขับออกโดยไม่ถูกดูดซับเข้าไปในเลือด ในลักษณะเช่นนี้สารนี้จึงไม่เป็นอันตรายมากนัก

### 3.2.1.2 การกระจาย (Distribution)

เมื่อสาร Xenobiotic ถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายแล้ว สารนั้นจะกระจายไปสู่ส่วนต่าง ๆ โดยกระแสเลือด สารเคมีจะสามารถผ่านเข้าไปในเซลล์ของเนื้อเยื่อของร่างกายหรือไม่ขึ้นอยู่กับสมบัติทางกายภาพของสาร เซลล์จะมีเยื่อหุ้มที่ไม่มีขั้วล้อมรอบอยู่ สารประกอบที่ไม่มีขั้วอาจจะผ่านเข้าไปในเซลล์ ถ้าหากว่าสามารถละลายได้ในเยื่อหุ้มที่ไม่มีขั้ว สารอื่น ๆ ที่มีสภาพขั้วสูงอาจจะผ่านเข้าไปในเซลล์โดยกระบวนการ "active transport" ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับการทำปฏิกิริยาหรือเกิดพันธะกับสารเคมีอื่น ๆ ในร่างกาย

### 3.2.1.3 การ สะ สม (Storage)

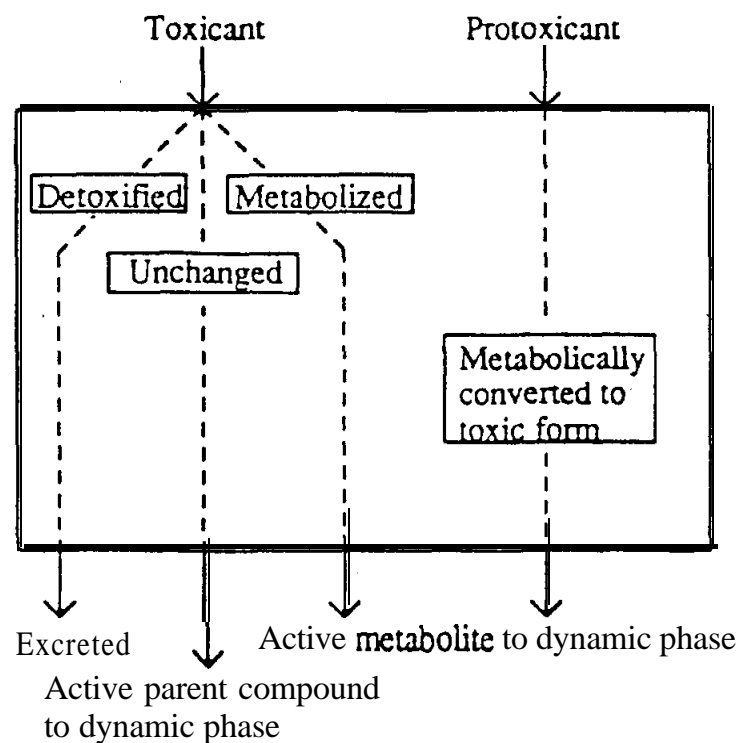
สารเคมีบางชนิดอาจจะถูกเก็บสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อของร่างกาย สารประกอบที่ไม่มีขั้ว (เช่นสารประกอบพวก organohalogen) โดยมากจะสะสมอยู่ที่ส่วนที่เป็นไขมันของร่างกาย (body fat) มันอาจจะละลายออกมาอย่างช้าๆ เข้าสู่ร่างกายส่วนอื่น ๆ การเพิ่มของผลนี้จะขึ้นกับเวลาที่ได้รับสารพิษนั้น

"Bioaccumulation" คือการสะสมของระดับสารพิษมากขึ้นตามลำดับในห่วงโซ่ของอาหาร เป็นผลเนื่องมาจากการสะสมในเนื้อเยื่อของสัตว์ แล้วถ้าสัตว์ที่มีการสะสมของมลพิษตกค้างอยู่ถูกกินโดยสัตว์ที่ใหญ่ขึ้น ซึ่งสารพิษก็จะมาสะสมอยู่ในสัตว์พิษในปริมาณที่มากขึ้น จากนั้นก็จะถูกกินต่อไปในห่วงโซ่ และปริมาณที่สะสมก็จะเพิ่มขึ้น

เรื่อย ๆ เมื่อถึงจุดสูงสุดของห่วงโซ่อาหาร สปีชีส์ที่เป็นผู้บริโภคนัยในขั้นตอนสุดท้ายก็จะมีปริมาณสารพิษที่สะสมอยู่ในปริมาณสูงพอที่จะสร้างความเป็นพิษอย่างรุนแรง

### 3.2.1.4 Metabolism

กระบวนการเมแทบอลิซึมเป็นกลไกของร่างกายจะพยายามทำให้สารเคมีที่ร่างกายไม่ต้องการอยู่ในลักษณะที่ง่าย ๆ แก่การที่จะกำจัดออกไป โดยทั่ว ๆ ไปจะเกี่ยวข้องกับกรทำให้โมเลกุลมีสภาพขั้วสูงขึ้นและละลายน้ำได้มากขึ้น ดังนั้นจะถูกกำจัดออกทางไตโดยไปกับปัสสาวะ ในกระบวนการนี้ สารอาจถูกทำให้มีความเป็นพิษน้อยลง (detoxified metabolites) หรือเป็นพิษมากขึ้น (active metabolites) มีวิธีการต่าง ๆ ที่สารเคมีที่ถูกดูดซับเข้าไปนั้นจะได้รับผลจากกระบวนการเมแทบอลิซึม (ดูรูปที่ 3.6)



รูปที่ 3.6 Processes involving toxicants or pro-toxicants in the kinetic phase

จากรูป

**(1) Active parent compound**

คือ สารเคมีที่เป็นพิษที่ยังไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเมแทบอลิซึม

**(2) Detoxified metabolite**

คือสารประกอบที่ได้ถูกทำให้ลดความเป็นพิษโดยกระบวนการเมแทบอลิซึม

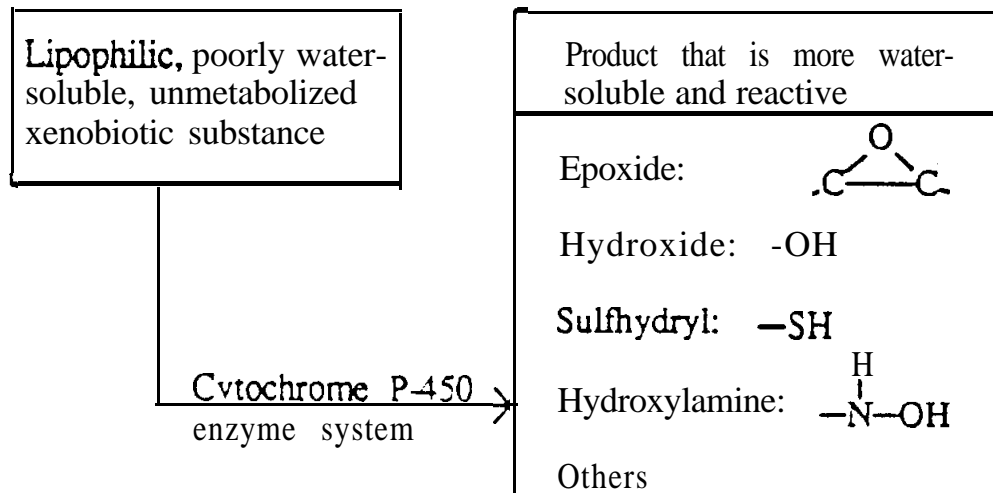
**(3) Active metabolite**

คือสารประกอบที่เป็นพิษที่ได้ผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมและมีความเป็นพิษมากขึ้น

**(4) Protoxicant**

คือสารประกอบซึ่งถูกกระบวนการเมแทบอลิซึมเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่เป็นพิษ

กระบวนการเมแทบอลิซึมจะเกิดขึ้นเป็น 2 เฟสคือ



รูปที่ 3.7 Illustration of phase I reactions

1. **Phase I reactions** จะเกิดขึ้นในตับส่วนใหญ่โดยเอนไซม์จำนวนมาก เรียกว่า Cytochrome P-450 Mixed-function Oxidase ปฏิกริยาเหล่านี้โดยมากจะเกี่ยวข้องกับ การเติมอะตอมของออกซิเจนเข้าไปในโมเลกุล โดยมากจะอยู่ในรูปหมู่ไฮดรอกไซด์ ดังอธิบายไว้ในรูปที่ 3.7

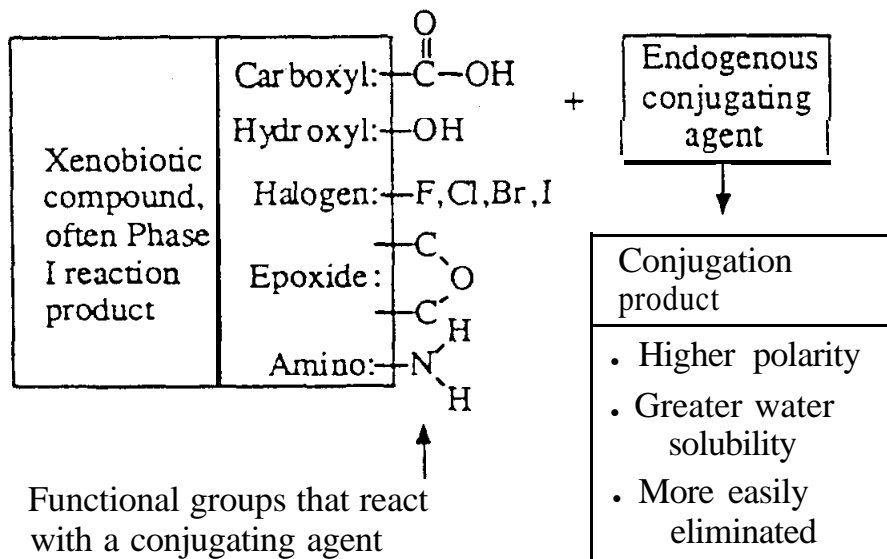
2. **Phase II reactions** จะเกี่ยวข้องกับการจับคู่ (conjugation) ของหมู่มีขั้ว โดยเฉพาะหมู่ไฮดรอกซิล (OH) ในโมเลกุลของสาร Xenobiotic และ Phase I Metabolites ของสารนั้น ในการเกิดจับคู่ จะเกี่ยวข้องกับการเข้าจับกับหมู่ที่มีขั้วในสาร endogeneous เช่น sulfate หรือ glucuronide กระบวนการเหล่านี้จะเข้าจับกัน โดย transferase enzyme และแสดงไว้ในรูปที่ 3.8 ส่วนในรูปที่ 3.9 แสดงโครงสร้างของ glucuronide ซึ่งเป็นชนิดที่ธรรมดาที่สุดของผลิตภัณฑ์จากการรวมตัวกัน

ผลิตภัณฑ์จากการจับคู่ (conjugation products) โดยปกติจะมีความเป็นพิษน้อยกว่าส่วนประกอบตั้งต้น เนื่องจากละลายในไขมันได้น้อยกว่า (ทำให้สามารถเคลื่อนที่ผ่านเซลล์เมมเบรนได้น้อยลง) และละลายในน้ำได้มากขึ้น (ทำให้ง่ายกับการถูกกำจัดออกไปจากร่างกาย)

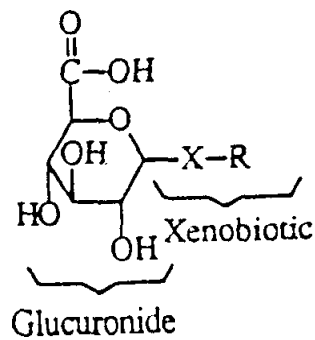
### 3.2.1.5 Elimination (หรือ Excretion)

ทางหลักในการกำจัดสาร xenobiotics ออกจากร่างกายหลังจากถูกดูดซับเข้าไปในร่างกายแล้วคือทางปัสสาวะ สารเคมีบางชนิดจะถูกกำจัดออกไปโดยวิธีนี้โดยปราศจากการถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเมแทบอลิซึมใด ๆ สารเคมีอื่น ๆ อาจต้องการถูกทำให้มีสภาพขั้วสูงขึ้นก่อนที่จะสามารถถูกกำจัดออกไป





รูปที่ 3.8 Illustration of phase II reactions



รูปที่ 3.9 Structure of a glucuronide conjugate formed from a xenobiotic HX-R

### 3.2.2 ผลต่อสุขภาพจากสารเคมีในสิ่งแวดล้อม

#### 3.2.2.1 ความสำคัญทางด้านจลนศาสตร์ของสาร Xenobiotics สำหรับผลทั้งหมด

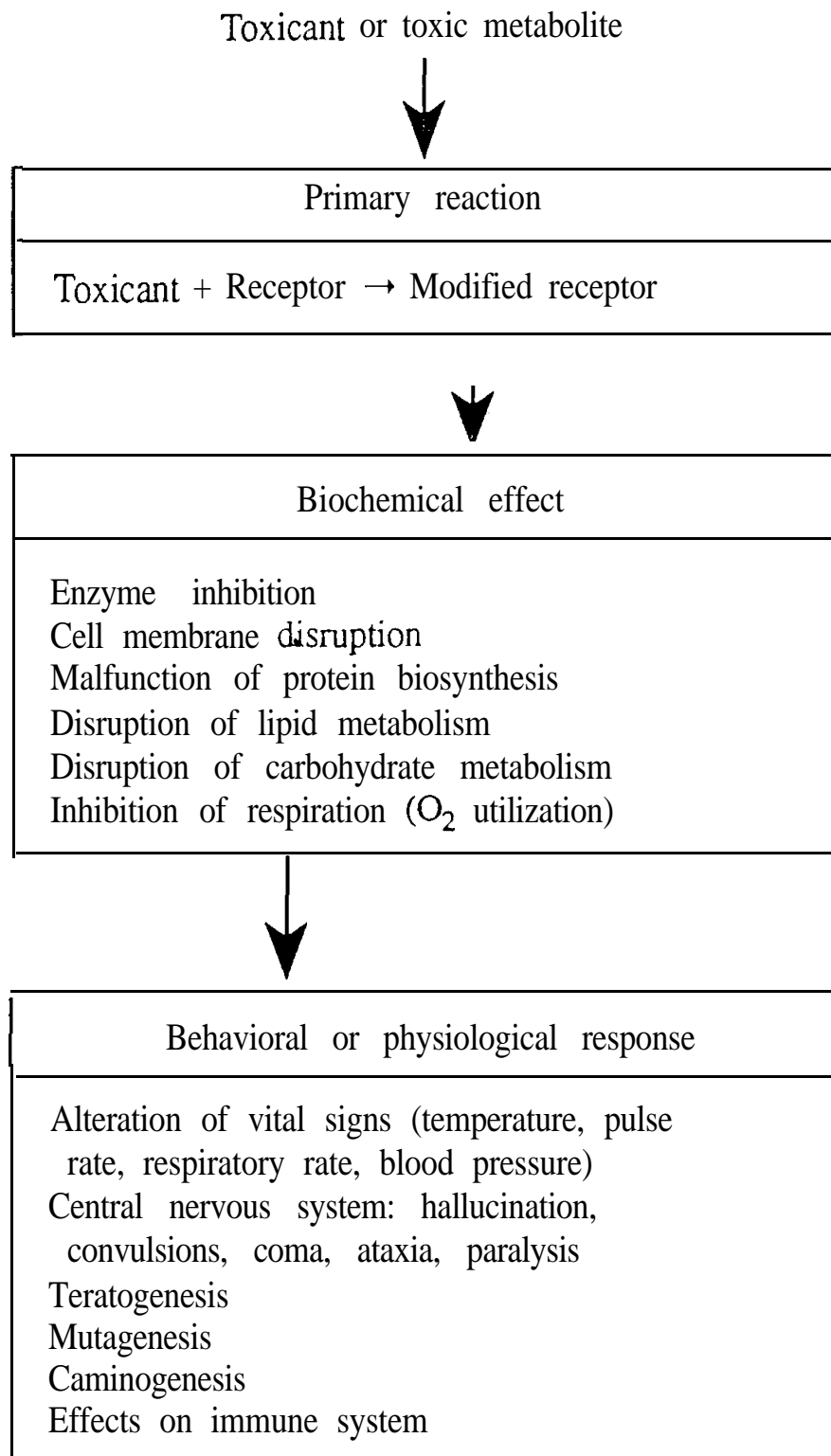
เราได้ศึกษามาแล้วว่าวิธีการที่ร่างกายมีการตอบสนองต่อสาร xenobiotics เรียกว่า Kinetic Phase<sup>1</sup> ต่อไปนี้เราจะศึกษาว่าสาร xenobiotics มีผลต่อร่างกายอย่างไร เรียกว่า Dynamic Phase<sup>2</sup> ใน Kinetic phase ก็มีความสำคัญเช่นเดียวกับ Dynamic phase ในการศึกษาผลของความเป็นพิษรวมเพราะว่าสารเคมีที่ถูกดูดซึมได้น้อย ถูกเมแทบอลิซึมได้เร็ว หรือถูกกำจัดออกได้เร็วจะมีเวลาน้อยในการแสดงความเป็นพิษในร่างกาย สารเคมีที่ถูกดูดซับได้ที่ถูกเมแทบอลิซึมอย่างช้า ๆ จะมีเวลาอยู่มากมายในการแสดงความเป็นพิษในร่างกาย

#### 3.2.2.2 Dynamic Phase

ใน Dynamic Phase ของการรับสารที่เป็นพิษ สารเคมีหรือ toxic metabolite จะเกิดอันตรกิริยากับเซลล์ เนื้อเยื่อหรืออวัยวะในร่างกายทำให้เกิดการตอบสนองที่เป็นพิษ ในกรณีนี้อาจเกิดขึ้นเป็น 3 ขั้นตอน ดังเช่นอธิบายในรูปที่ 3.10

#### 1. โดยการจับกับตัวรับหรืออวัยวะที่เป็นเป้าหมาย

พฤติกรรมของสารเคมีใด ๆ ในร่างกายเกิดขึ้นในครั้งแรกก็เนื่องจากการจับกับสารเคมีของตัวรับหรือ Receptor คือ โปรตีนที่มีตำแหน่งเฉพาะของลักษณะทางเคมีและสภาพที่เหมาะสมที่จะเกิดการจับกับโมเลกุลเฉพาะ การจับกันอาจจะเป็นแบบผันกลับไม่ได้ (ตัวอย่างเช่น เมื่อ benzene epoxides รวมตัวเป็นผลิตภัณฑ์กับหน่วยของกรด



**รูปที่ 3.10 The dynamic phase of toxicant action**

นิวคลีอิกใน DNA จะไปเปลี่ยนแปลง DNA) หรือ เป็นแบบผันกลับได้ (ตัวอย่างเช่น การจับแบบผันกลับได้ของคาร์บอนมอนอกไซด์กับเฮโมโกลบินในเลือด)

## 2. Biochemical response

การจับของสารพิษกับตัวรับอาจจะก่อให้เกิดปฏิกิริยาชีวเคมีเกิดขึ้น ถ้าตัวรับเป็น เอนไซม์การจับกับสารพิษอาจจะไปกระตุ้นหรือลดการกระตุ้นเอนไซม์ ในกรณีอาจจะไปขัดขวางกระบวนการเมแทบอลิซึมปกติ (ตัวอย่างเช่น กระบวนการหายใจ กระบวนการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรตหรือไขมัน การควบคุมความสม่ำเสมอของกระบวนการ โดยฮอร์โมน) ตัวรับอาจทำการเคลื่อนย้ายสารพิษข้ามเซลล์เมมเบรน ในที่ซึ่งมันสามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อองค์ประกอบอื่น ๆ ภายในเซลล์ถ้าหากตัวรับถือ DNA สารพิษอาจจะไปรบกวนกระบวนการสังเคราะห์ทางชีวภาพของโปรตีน

## 3. Observable physiological effect

ผลของการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีที่มีสาเหตุเนื่องมาจากการจับตัวรับอาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการทำงานของวิถีทางชีวเคมีที่สำคัญ ๆ ในร่างกาย ซึ่งจะทำให้เกิดผลในการเปลี่ยนแปลงระบบการทำงานในร่างกาย ซึ่งเป็นอาการของความเป็นพิษ โดยสารพิษ รูปที่ 3.10 แสดงอาการบางอย่างที่อาจสังเกตได้ ถ้าระดับของสารพิษสูงพอ และได้รับในระยะเวลาสั้นพอ อาการในขั้นสุดท้ายของความเป็นพิษคือความตาย ในกรณีนี้จะเกิดขึ้นถ้าการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีถูกเหนี่ยวนำโดยการจับของสารพิษกับตัวรับอย่างรุนแรงมีผลต่อกระบวนการที่สำคัญที่สุดของชีวิต (โดยเฉพาะอย่างยิ่งการรับออกซิเจน การกระจายโดยกระแสเลือดหรือการหายใจ)

### 3.3 Mutagenesis และ Carcinogenesis

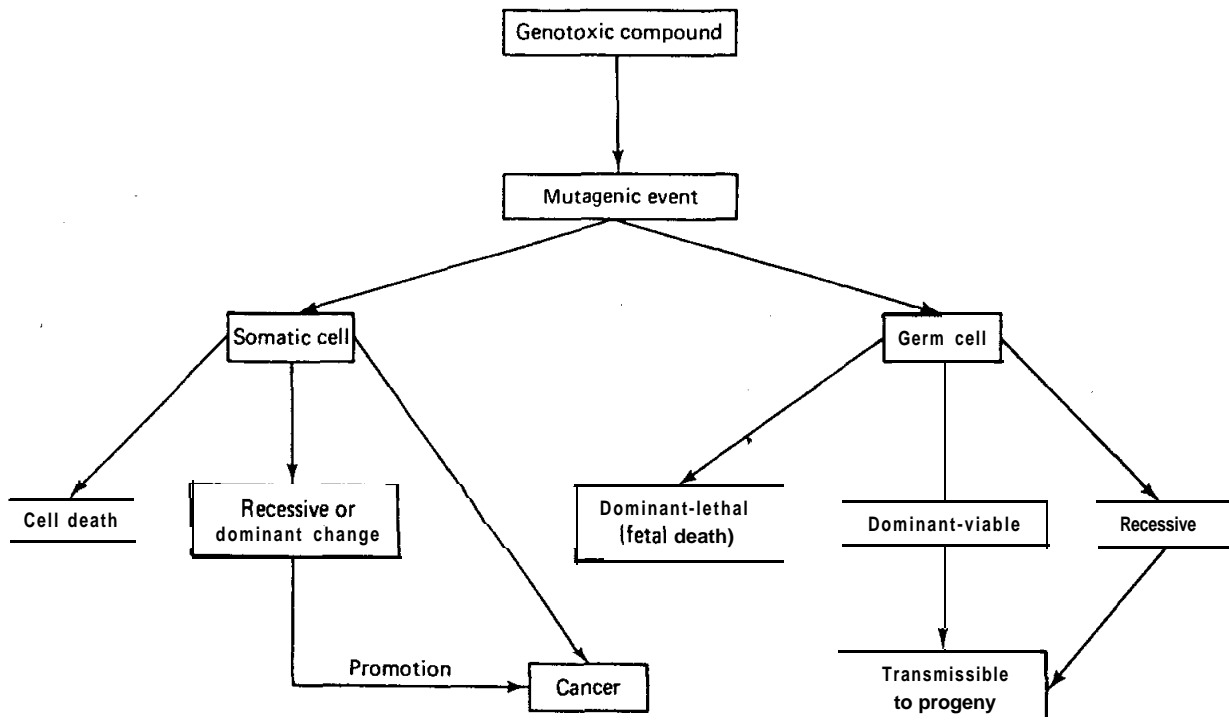
วิธีการหนึ่งซึ่งสารพิษสามารถก่อให้เกิดอันตรายกับร่างกายคือการจับกับ DNA DNA มีหน้าที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนและควบคุมการกำหนดลักษณะเฉพาะจากสิ่งมีชีวิตรุ่นหนึ่งไปยังอีกรุ่นหนึ่ง สารซึ่งจับกับ DNA อาจจะทำให้เกิดโรคมะเร็งโดยมีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนทางชีวภาพ และเป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของจีน (gene) (การผ่าเหล่า) ผลนี้เป็นที่กังวลใจของคนส่วนมาก

#### 3.3.1 กลไกของการผ่าเหล่า ( Mechanism of mutagenesis)

DNA (deoxyribonucleic acid) เป็นตัวพา ซึ่งเป็นองค์ประกอบที่สำคัญในสิ่งมีชีวิต และเป็นสารพื้นฐานในโครโมโซมในนิวเคลียส ซึ่งจะเป็นตัวพา "รหัสของจีน" ที่เป็นตัวกำหนดลักษณะและภาพลักษณ์ที่ปรากฏของสิ่งมีชีวิต ทุกชนิด ซึ่งจะขึ้นอยู่กับลำดับของ heterocyclic bases ที่อยู่ภายในโครงสร้างของกรดนิวคลีอิก ซึ่งได้แก่ adenine, guanine, cytosine และ thymine การเปลี่ยนแปลงใด ๆ (การผ่าเหล่า) ในลำดับของ DNA จะมีผลต่อการสังเคราะห์โปรตีนและจะถูกส่งผ่านต่อไปยังชีวิตอีกรุ่นหนึ่ง การผ่าเหล่าส่วนใหญ่จะเป็นอันตราย บางกรณีทำให้เซลล์ตาย อาจก่อให้เกิดโรคมะเร็ง การสืบพันธุ์ล้มเหลว และการมีสายพันธุ์ที่ผิดปกติ สารเคมีที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง เรียกว่า carcinogen สารเคมีที่ก่อให้เกิดการผิดปกติของทารก เรียกว่า teratogens

การผ่าเหล่าอาจจะมีผลต่อเซลล์ร่างกาย (Somatic cell) ซึ่งเป็นเซลล์ที่รวมตัวเป็นเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆของร่างกาย และยังสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell: sperm หรือ ovum) ซึ่งสามารถส่งไปยังลูกหลานต่อไป

รูปที่ 3.11 ผลที่เป็นไปได้ของการผ่าเหล่าในเซลล์ร่างกาย ซึ่งอาจจะเป็นการตายของเซลล์ ถ้าหากไม่ตายจะเกิดการเปลี่ยนแปลง เช่น ไม่ตอบสนองต่อสัญญาณที่โดยปกติควบคุมการสืบพันธุ์ของเซลล์ ถ้าหากเป็นเช่นนั้น เซลล์อาจจะเกิดการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วและควบคุมไม่ได้ ทำให้เกิดเนื้องอก (tumor)

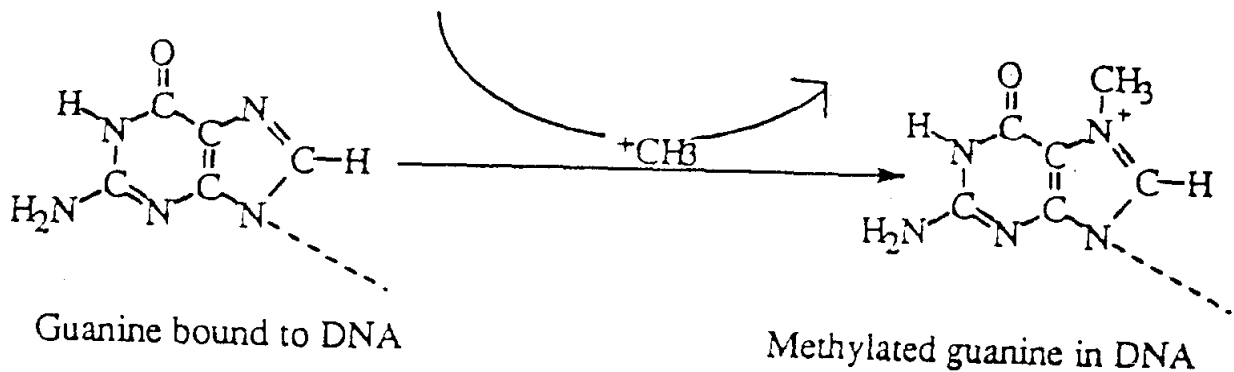


รูปที่ 3.11 ผลที่เป็นไปได้ของปรากฏการณ์การผ่าเหล่าในเซลล์ร่างกายและเซลล์สืบพันธุ์

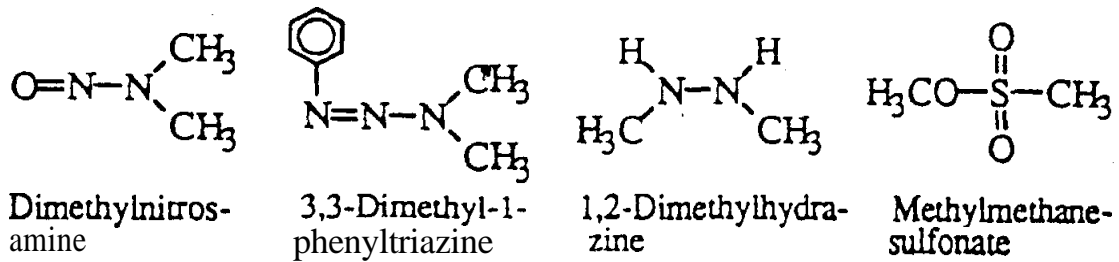
ในขณะที่เกิดการผ่าเหล่าของเซลล์ร่างกาย อาจจะมีผลต่อสิ่งมีชีวิตเฉพาะตัว การผ่าเหล่าของเซลล์สืบพันธุ์อาจจะได้ผลของยีนส์ที่อ่อนแอและมีผลต่อลูกหลานต่อไป

สารเคมีจำนวนมากมายที่ได้พิสูจน์แล้วว่า เป็นสาเหตุของการเกิดการผ่าเหล่า เช่น กรดไนตริกสามารถทำปฏิกิริยากับเบสใน DNA เกิดการแทนที่หมู่เอมีนด้วยหมู่ไฮดรอกซิล การเกิด alkylation ของเบสใน DNA จะเกี่ยวข้องกับการจับหมู่อัลคิลเล็ก ๆ กับอะตอมของไนโตรเจนในเบส ซึ่งสามารถแสดงได้ง่าย ๆ ในรูปที่ 3.12 และ รูปที่ 3.13 แสดงให้เห็นถึงสารเคมีบางชนิดที่อาจก่อให้เกิดการผ่าเหล่าโดยปฏิกิริยา alkylation ในกรณีนี้จะรวมถึง nitrosamines บางชนิด (ซึ่งอาจพบในวิกี้ เบียร์ และผลิตภัณฑ์จากเนื้อหมูสำเร็จรูป) สารที่ก่อให้เกิดการผ่าเหล่าส่วนมากจะชอบอิเล็กตรอน เนื่องจากเบสใน DNA เป็น electron-rich-heterocyclic species

สภาพการผ่าเหล่าอาจถูกทดสอบได้ในแบคทีเรีย แบคทีเรียที่ใช้โดยธรรมชาติไม่สามารถผลิตกรดอะมิโนชนิด histidine ภายใต้อิทธิพลของสารเคมีที่ก่อให้เกิดการผ่าเหล่า การผ่าเหล่าจะเกิดขึ้นได้โดยมันจะเริ่มสร้าง histidine และไม่ต้องการได้รับจากภายนอก



รูปที่ 3.12 Alkylation of guanine in DNA



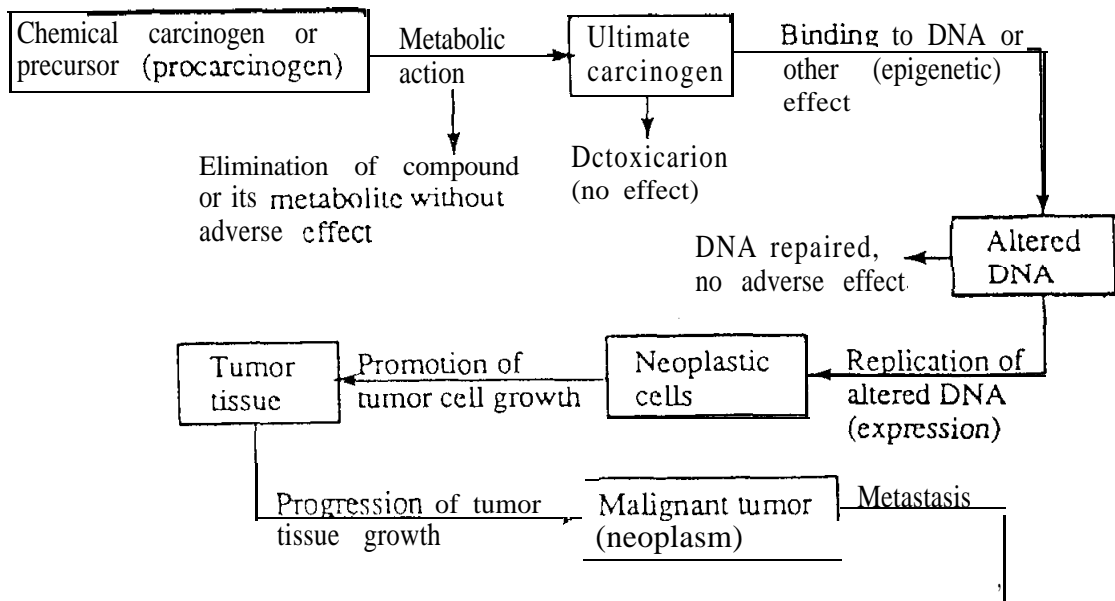
รูปที่ 3.13 Examples of simple alkylating agents capable of causing mutations

### 3.3.2 กลไกของการเกิดโรคมะเร็ง ( Mechanism of carcinogenesis)

กลไกของการเกิดเป็นโรคมะเร็งจะมีความชัดเจนน้อยกว่าการเกิดการผ่าเหล่า สภาวะการเกิดโรคมะเร็งก็ยากที่จะทดสอบ ในการทดลองจะเกี่ยวข้องกับการสังเกตจาก สัตว์ทดลอง เช่น หนู ซึ่งมะเร็งจะมีการพัฒนาขึ้นในช่วงชีวิตสั้น ๆ ของสัตว์นี้ เราอาจจะ ให้ในปริมาณที่สูงกว่าปริมาณที่มนุษย์จะได้รับ ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะแน่ใจว่าการ ทดลองเช่นนี้จะสัมพันธ์กับในมนุษย์

สารเคมีบางชนิดอาจจะจัดว่าเป็นสารก่อให้เกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ซึ่งเป็นผล เนื่องมาจากการศึกษาทาง "epidemiological" ในการศึกษาเหล่านี้จะทำศึกษากับกลุ่มของ คนจำนวนมากที่ได้รับหรือสัมผัสกับสารเคมีที่แน่นอน และหาสัดส่วนของคนที่เกิดโรค มะเร็ง การสูบบุหรี่ก็เป็นที่น่าทึ่งโดยทั่วไปว่าทำให้เกิดโรคมะเร็งด้วยเหตุผลนี้



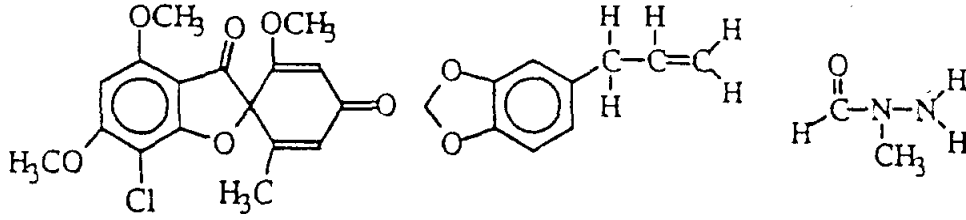


รูปที่ 3.14 กระบวนการที่ carcinogen หรือ pro-carcinogen อาจก่อให้เกิดโรคมะเร็ง

มะเร็งเป็นสภาวะที่เซลล์ภายในร่างกายถูกผลิตและเจริญเติบโตอย่างควบคุมไม่ได้ รูปที่ 3.14 แสดงกระบวนการที่มะเร็งอาจเกิดขึ้น ในขั้นตอนแรกจะเรียกว่า initiation stage เชื่อว่าจะเกี่ยวข้องกับ DNA เช่น electrophilic alkylation (เช่น โดย nitrosamine) หรือ arylation (เช่น โดย PAHs) ขั้น promotional stage จะเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของเนื้องอก เป็นผลมาจากการจำลองของ DNA ที่ถูกเปลี่ยนไปแล้ว สารเคมีเฉพาะ (รู้จักกันโดยทั่วไปว่า promoters) ที่รู้จักกันจะไปเพิ่มอัตราการรวมตัวของเนื้องอกแม้ว่าตัวมันเองจะไม่ใช้สารก่อให้เกิดโรคมะเร็ง ตัวอย่างของ promotor เช่น decanoyl probrbal acetate ซึ่งเป็นสารที่สกัดได้จาก croton oil

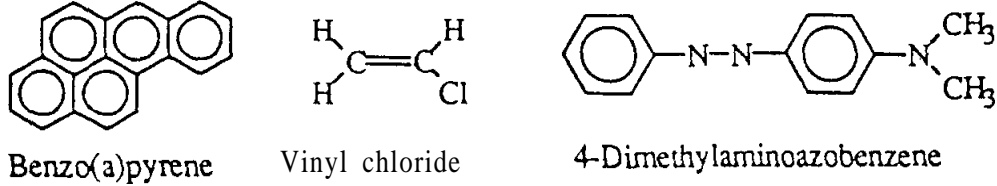
สารที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งส่วนใหญ่อาจจะไม่เป็นสารก่อให้เกิดโรคมะเร็งด้วยตัวมันเอง แต่จะอาศัยการกระตุ้นของเมแทบอลิซึม สารประกอบประเภทนี้เรียกว่า pro-carcinogens เมแทบอลิต์ ที่รับผิดชอบต่อการเริ่มต้นของโรคมะเร็งจะเรียกว่า Ultimate carcinogen Carcinogens ที่ต้องการการกระตุ้นทางเมแทบอลิซึมจะเรียกว่า primary carcinogens ตัวอย่างของสารประกอบแต่ละชนิดดังกล่าวแสดงในรูปที่ 3.15

Naturally occurring carcinogens that require bioactivation



Griseofulvin (produced by *Penicillium griseofulvum*) Saffrole (from *sassafras*) N-methyl-N-formylhydrazine (from edible false morel mushroom)

Synthetic carcinogens that require bioactivation

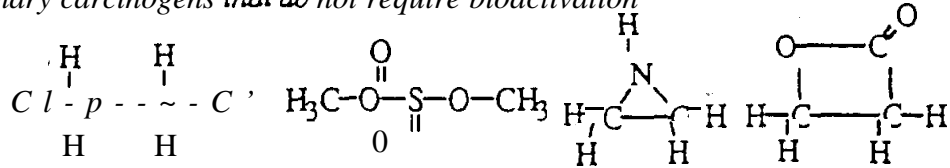


Benzo(a)pyrene

Vinyl chloride

4-Dimethylaminoazobenzene

Primary carcinogens that do not require bioactivation



Bis(chloromethyl)- ether

Dimethyl sulfate

Ethyleneimine

β -Propioacetone

รูปที่ 3.15 Examples of the major classes of naturally-occurring and synthetic carcinogens, some of which require bio-activation and others of which act directly

### ตารางที่ 3.2 สรุปรูปแบบต่างเกี่ยวกับโรคมะเร็ง

---

Acute toxicity	Adverse effects caused by a toxic agent occurring within a short period of time following exposure.
Benign tumor	A new tumor composed of cells that, though proliferating in an abnormal manner, do not spread to surrounding, normal tissue.
Cancer	An abnormal process in which cells begin a phase of uncontrolled growth and spread.
Carcinogen	Any cancer-producing substance.
Carcinoma	A malignant tumor in the tissue that covers internal or external surfaces of the body such as the stomach, liver, or skin.
Chronic toxicity	Adverse effects caused by a <b>TOXIC</b> agent after a long period of exposure.
Initiator	A chemical that initiates the change in a cell that irreversibly converts the cell into a cancerous or precancerous state.
Malignant tumor	<b>Relatively</b> autonomous growth of cells or tissue that invade surrounding tissue and have the ability to metastasize.
Mutagenesis	Alteration of DNA in either somatic or germinal cells not associated with the normal process of recombination.
Mutation	A permanent, transmissible change in DNA that changes the function or behavior of the cell.
Neoplasm	Literally, new growth, usually of an abnormally fast-growing tissue.
Oncogenic	Giving rise to tumors or causing tumor formation.
Pharmacokinetics	The study of how a chemical is absorbed, distributed, metabolized, and excreted.
Promoter	A chemical that can increase the incidence of response to a carcinogen previously <b>administered</b> .
Sarcoma	A cancer that arises from mesodermal tissue, e.g., fat, muscle, bone.
Teratogen	Any substance capable of causing malformation during development of the fetus.
Toxicity	A relative term generally used in comparing the harmful effect of one chemical on some biologic mechanism with the effect of another chemical.

---

Source: Based on Williams and Burson (1985).

### 3.4 การประเมินความเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อม

#### (Environmental Risk Assessment)

การประเมินความเสี่ยง สามารถกำหนดได้ว่าเป็นการใช้ข้อมูลอย่างมีระบบ ในการตรวจสอบและหาปริมาณของความเสี่ยง การประเมินความเสี่ยงสามารถใช้ในการวิเคราะห์สถานการณ์เสี่ยงต่างๆ เช่น จากการประกอบอาชีพ ความเสี่ยงในบ้าน ความเสี่ยงในขณะพักผ่อนหย่อนใจ ไปจนถึงความเสี่ยงจากอุบัติเหตุการคมนาคม และความเสี่ยงจากการผลิตพลังงาน สารเคมี หรือผลิตภัณฑ์เพื่อการบริโภค

#### 3.4.1. การวิเคราะห์แบบต่างๆที่สามารถนำมาใช้ในการศึกษาการประเมินความเสี่ยง ได้แก่

##### 1. การตรวจสอบความเป็นอันตราย (Hazard Identification)

เป็นกระบวนการตรวจสอบว่าสารเคมีเฉพาะอย่าง มีความเชื่อมโยงกับผลต่อสุขภาพบางอย่างหรือไม่ เช่น การเกิดโรคมะเร็ง หรือความผิดปกติของการเกิด เนื่องจากข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์หาได้ยาก ในขั้นตอนนี้โดยปกติจะได้จากพิษของสารเคมีในสัตว์ทดลอง จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับศักยภาพสำหรับสารที่ก่อให้เกิดความเสี่ยง ที่เป็นเหตุต่อสุขภาพ หรือผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม และการประเมินแหล่งที่มาหรือการปล่อย (Source/Release Assessment) อาจเรียกว่า การประเมินความเสี่ยงที่เป็นไปได้ จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณ ความถี่ และสถานที่ที่ปล่อยสารที่ก่อให้เกิดความเสี่ยง จากแหล่ง กำเนิดที่จำเพาะไปสู่สิ่งแวดล้อมที่จำเพาะ

### ตารางที่ 3.3 ตัวอย่างของ ความเสี่ยงในบางสถานที่ในสหรัฐอเมริกา

Action	Lifetime risk
Cigarette smoking, one pack per day	0.25
All cancers	0.22
Death in a motor vehicle accident	0.02
Homicide	0.01
Home accident deaths	0.01
Radon in homes, cancer deaths	0.003
Alcohol, light drinker, cancers	0.001
Sea level background radiation, cancers	0.001
4 tablespoons peanut butter per day (aflatoxin)	0.0006
Typical EPA maximum contaminant level	0.0000001-0.0001

**Source:** Based on data given in Wilson and Crouch (1987) and The National Center for Health Statistics.

#### 2. การประเมินต่อการได้สัมผัสหรือรับ (Exposure Assessment)

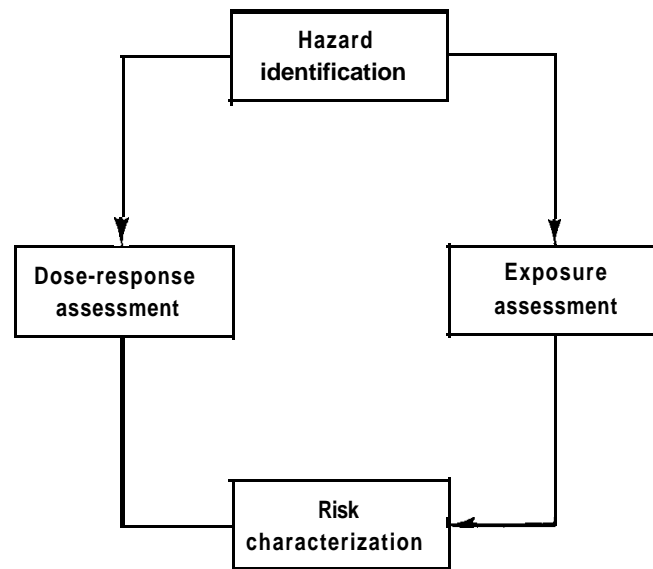
จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับประชากร หรือระบบนิเวศน์วิทยาที่อาจได้สัมผัสหรือรับสารที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงความเข้มข้นของสารที่ก่อให้เกิดความเสี่ยง ช่วงระยะเวลา และลักษณะเฉพาะอื่นๆของการได้รับหรือสัมผัส

#### 3. การประเมิน Dose-response

จะให้ข้อมูลเกี่ยวกับปริมาณของสารที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงที่ตัวอย่างเดี่ยวๆ หรือต่อประชากรที่ได้รับหรือสัมผัส และยังพยายามที่จะประมาณร้อยละของประชากรที่ได้รับอันตราย หรือบาดเจ็บ และ ลักษณะเฉพาะที่มีประโยชน์ของประชากรนั้นๆ

#### 4. ลักษณะของความเสี่ยง (Risk Characterization)

เป็นผลรวมของขั้นตอนทั้ง 3 ซึ่งจะให้ผลในการประมาณขนาดของปัญหาสุขภาพ  
สาธารณะ



รูปที่ 3.16 การประเมินความเสี่ยง โดยทั่วไปจะแบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอน

### 3.4.2 การประเมินความเสี่ยงและการจัดการกับความเสี่ยง

การประเมินความเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อมอันเนื่องมาจากมลพิษชนิดหนึ่งๆ หรือสารเคมีอื่น ๆ คือวิธีการหนึ่งในการให้ข้อมูลเกี่ยวกับความเป็นพิษของสารนั้น (ได้รับจากพิษวิทยา) และการเกิดขึ้นของสารนั้น (ได้รับจากการวิเคราะห์ทางสิ่งแวดล้อม) ที่นำเข้ามาไว้ด้วยกัน ในกระบวนการนี้จะเกี่ยวข้องกันหลายขั้นตอนด้วยกันคือ

1. การตรวจสอบชนิดของสารที่เป็นอันตราย (นั่นคือมลพิษที่มีแนวโน้มที่จะเป็นอันตราย)

2. การวัดความเป็นพิษของสารที่เป็นอันตรายนั้น (นั่นคือมีการประเมินเป็นค่า does- response ของสารเคมี)

ในกรณีนี้จำเป็นต้องเป็นการศึกษาพิษเฉียบพลันในกรณีที่มีมลพิษที่ถูกปล่อยออกมาโดยอุบัติเหตุในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ หรือถ้าเป็นการศึกษาพิษเรื้อรังในกรณีที่มีมลพิษปรากฏอยู่ในสิ่งแวดล้อมตลอดเวลา

3. การประเมินการได้รับหรือสัมผัส จะเกี่ยวข้องกับข้อมูลจากการวัดทางด้าน การวิเคราะห์ของความเข้มข้นของมลพิษในสิ่งแวดล้อม และสมมติฐานเกี่ยวกับการได้รับของมนุษย์ต่อมลพิษนั้น ๆ (เช่น ในอาหาร อากาศหรือน้ำดื่ม)

4. การคำนวณความเสี่ยง

ความเสี่ยงถูกกำหนดว่าเป็นโอกาสที่เหตุการณ์จะเกิดขึ้น x ความรุนแรง ถ้าหากเกิดเหตุการณ์นั้นในกรณีนี้ เหตุการณ์ก็คืออันตรายต่อมนุษย์ สิ่งมีชีวิตอื่นๆ หรือต่อสิ่งแวดล้อม โอกาสที่จะเกิดขึ้นสัมพันธ์กับการได้รับหรือสัมผัส ความรุนแรงคือความเป็นพิษของการที่เป็นอันตรายนั้น

สำหรับสารประกอบที่พบได้ทั่วไป ในสิ่งแวดล้อม โอกาสที่จะได้รับก็มีมาก สำหรับสารพิษอื่น ๆ เช่น การปล่อยกัมมันตภาพรังสีออกมาจากโรงงานนิวเคลียร์ จะมีโอกาสต่ำกว่า แต่ผลที่ตามมาอาจจะรุนแรงมากกว่า การประเมินความเสี่ยง ทำให้เราสามารถใช่วิธีนี้ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของสารที่เป็นอันตราย

การจัดการกับความเสี่ยง จะเป็นขั้นตอนต่อไปของกระบวนการ ในขั้นตอนนี้จะเกี่ยวข้องกับการตัดสินใจว่าค่าความเสี่ยงที่คำนวณได้ยอมรับได้หรือไม่ หรือต้องทำการ

ลด การลดความเสี่ยงอาจจะเกี่ยวข้องกับการควบคุมมลพิษ และการบำบัดของเสียที่เป็นอันตรายที่คั่งขึ้น

### 3.4.3 Maximum residue limits

ข้อมูลจากทางด้านพิษวิทยาจะถูกนำไปใช้โดย EC, WHO เป็นต้น เพื่อที่จะกำหนดค่า "Maximum residue limits" สำหรับสารเคมีปนเปื้อน เช่นยาปราบศัตรูพืชในอาหาร หรือน้ำ กระบวนการที่ใช้ในการคำนวณขีดจำกัดเหล่านี้คือ

1. การทดลองโดยสัตว์ทดลองเพื่อวัดค่า "no observed effect level (NOEL) นั่นคือ ปริมาณของสารเคมีที่มากที่สุด (แสดงในหน่วย mg/kg ของน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลอง) ที่สามารถให้กับสัตว์ทดลองโดยไม่ก่อให้เกิดผลเป็นอันตรายที่สามารถสังเกตได้

2. ค่า NOEL จากสัตว์ทดลองจะถูกเปลี่ยนเป็นค่า NOEL ของมนุษย์โดยการคูณด้วยปัจจัยของความปลอดภัย (เช่น ปัจจัย 10) ซึ่งจะยอมสำหรับความเป็นไปได้ที่มนุษย์อาจจะไวต่อ สารพิษมากกว่าสัตว์ที่ใช้ในการทดลอง นั่นก็คือมนุษย์มีการตอบสนองต่อปริมาณที่ได้รับสูงกว่าเมื่อเทียบกับสัตว์ทดลอง

3. ค่า NOEL จะถูกเปลี่ยนเป็นค่า "Acceptable Daily Intake" (ADI) โดยการคำนวณขอบเขตที่สารเคมีจะสะสมในร่างกายและขอบเขตที่ผลของมันผันกลับได้ ถ้าหากผลของสารเคมีผันกลับอย่างรวดเร็วและสารเคมีถูกกำจัดออกไปอย่างรวดเร็ว ดังนั้นควรจะปลอดภัยสำหรับมนุษย์ที่สัมผัสกับปริมาณนั้นที่ระดับไม่มีผลทุก ๆ วัน ในกรณีนี้ ค่า NOEL และ ADI จะเหมือนกัน ค่า ADI จะแสดงออกมาในหน่วยของน้ำหนัก



ตารางที่ 3.2. การจำแนกความเสี่ยงที่กำหนดโดย Environmental Protection Agency (EPA)

Noncancer health Risks				
Cancer Risks	Type of Risk	Example	Ecological Risks	Welfare Risks
Lung	Cardiovascular	Increased heart <b>attacks</b>	At ecosystem level:	Material damages and
Colon	Developmental	Birth defects	Direct physical destruction or major alteration	soiling
Breast	Hematopoietic	Impaired <b>heme</b> synthesis	Changes in ecological community structure/function	Reduced recreational opportunities
<b>Pancreas</b>				
Prostate	Immunological	Increased infections	Changes in species richness and diversity	Damage to natural resources
Stomach	Kidney	Dysfunctions	Threats to/loss of rare or endangered species	( eg, crop, timber)
Leukemia	Liver	Hepatitis A		Damage to commercial and

Noncancer health Risks				
Cancer Risks	Type of Risk	Example	Ecological Risks	Welfare Risks
Other cancers	Mutagenic	Hereditary disorders	At population level:	public property and
	Neurotoxic/Behavioral	Retardation	Changes in mortality or reproductive rates	groundwater supplies
	Reproductive	Increased spontaneous abortions	Changes in growth rates of individuals	Impairment of aesthetic values
	Respiratory	Emphysema	Physiological or behavioral abnormalities	
	Other	Gastrointestinal disease	Susceptibility to environmental stresses	

4. ค่า ADI จะถูกเปลี่ยนเป็นค่า "Maximum Residue Limit" (MRL) ในอาหารหรือน้ำ ซึ่งมีการสัมผัสเกิดขึ้น โดยจะต้องสร้างสมมติฐานต่อไปนี้

1. น้ำหนักโดยเฉลี่ยของคน
2. การบริโภคอาหารในแต่ละวัน สำหรับใช้ในการกำหนดค่า MRL

ค่า MRL อาจจะสัมพันธ์กับค่าถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารเคมี กฎหมายอาจจะถูกสร้างขึ้นมาเพื่อป้องกันค่า MRL ไม่ให้มากจนเกินไป สิ่งเหล่านี้จะใช้ในการควบคุมการใช้สารเช่น ยาฆ่าแมลงโดยชาวนา ในกลุ่มประเทศ EC ยังประยุกต์กับผู้ค้ารายย่อย หรือผู้รับสินค้าประเภทอาหารเข้ามาเพื่อบริการแก่ลูกค้า อาหารประเภทใด ๆ ก็ตามที่ส่งเข้าไปจำหน่ายในกลุ่มประเทศ EC จะต้องมีการทดสอบก่อน ถ้าหากพบว่ามีสารตกค้างอยู่เกินกว่าค่า MRL ก็จะถูกยกเลิกและส่งกลับไปยังประเทศผู้ผลิต

สำหรับสารที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง จะไม่มีการกำหนดค่า NOEL นั่นคือการสัมผัสหรือรับใด ๆ ของสารที่ก่อให้เกิดการเพิ่มของความเสี่ยงต่อโรคมะเร็ง ในกรณีเหล่านี้ ค่า ADI จะถูกกำหนดในเทอมของการสัมผัสที่ก่อให้เกิดการเพิ่มความเสี่ยงขึ้นในแง่ปริมาณ (บางทีอาจจะเป็น 1 ใน 100,000) ของการเกิดโรคมะเร็งอันเป็นผลเนื่องมาจากสัมผัสกับสารที่เกี่ยวข้อง

## คำถามท้ายบท

1. Toxin หรือ Poison หรือ Toxicant หมายถึงอะไร ภายใต้เงื่อนไขอย่างไรที่สารปนเปื้อน (contaminants) จะกลายเป็นสารมลพิษ (pollutants)
2. จงอธิบายความหมายของ Xenobiotic และ Endogeneous substance
3. จงอธิบายรูปที่ 3.1 ในแง่ของสารเคมีชนิดหนึ่งๆ
4. จงอธิบายความหมายของ Synergism Potentiation และ antagonism
5. จงอธิบายความหมายของค่า LD<sub>5</sub> LD<sub>50</sub> และ LD<sub>95</sub>
6. อันตรกิริยาของร่างกายที่มีต่อสารเคมีที่ร่างกายได้รับเข้าไปเป็นอย่างไร จงอธิบาย
7. จงอธิบายความหมายและกลไกของ Carcinogenesis และ Mutagenesis
8. ความเสี่ยงทางสิ่งแวดล้อม หมายถึงอะไร
9. จงอธิบายความหมายของ Maximum residue limit
10. NOEL ADI และ MRL ทั้ง 3 คำนี้คืออะไรและมีความสำคัญต่อการประเมินความเสี่ยงอย่างไร

☆☆☆☆☆☆☆☆