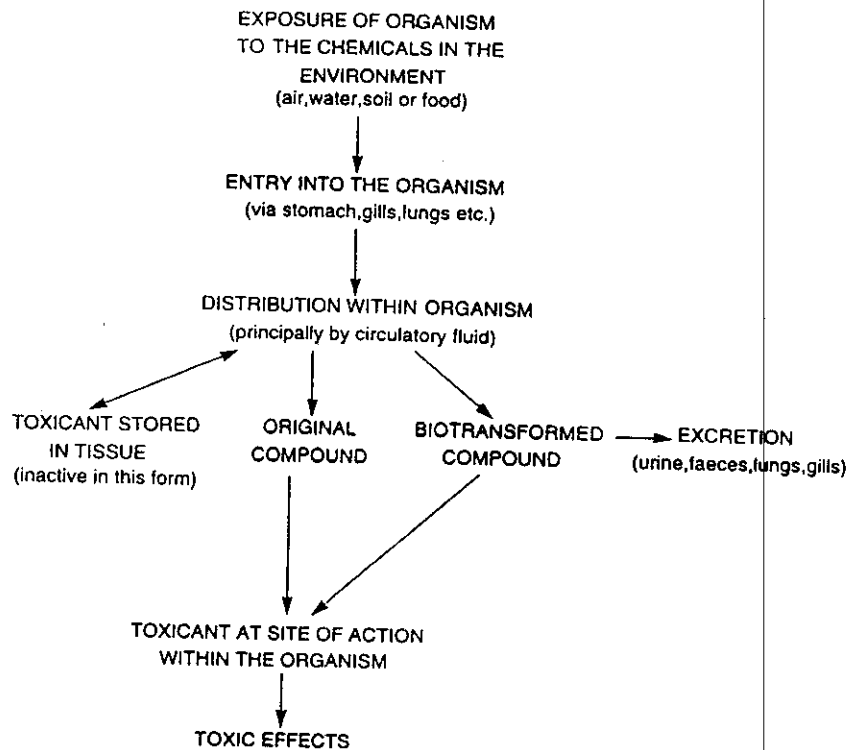


# บทที่ 11

## พิษวิทยาทางสิ่งแวดล้อม

สารมลพิษในสิ่งแวดล้อมทั้งหลายมีผลต่อการเกิดพิษต่อมนุษย์และสิ่งมีชีวิต ดังนั้น การศึกษาถึงกระบวนการที่เกี่ยวข้องดังเช่น กลไกในการเกิดสารพิษในร่างกาย ตลอดจนหลักการในการหาปริมาณสารพิษ จึงเป็นวิธีที่จะช่วยให้เข้าใจและคาดการณ์การเกิดพิษของสารกับสิ่งมีชีวิตโดยเฉพาะมนุษย์และสิ่งแวดล้อมมากขึ้น

เมื่อใดสิ่งมีชีวิตได้รับสารพิษจากสิ่งแวดล้อมก็จะเกิดกระจายไปภายในร่างกายโดย อาจจะรวมตัวกับเนื้อเยื่อในร่างกาย หรือเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยาหรืออยู่รูปเดิม แล้วให้ความเป็นพิษ และบางชนิดก็ถูกขับออกจากร่างกายแล้วผ่านกระบวนการนี้ ดังสรุป ในรูป 11.1



รูปที่ 11.1 กระบวนการที่สารเคมีจากสิ่งแวดล้อมที่ทำให้เกิดความเป็นพิษ

CM 482

537

CM 704

537

รูปที่ 11.1 กระบวนการที่สารเคมีจากสิ่งแวดล้อมที่ทำให้เกิดความเป็นพิษ



11.1 กลไกของสารพิษเข้าสู่ร่างกาย กรณีที่สารเคมีจะเข้าไปสู่ร่างกายสิ่งมีชีวิตและก่อให้เกิดพิษนั้นตัวสารเคมีหรือสารพิษจะต้องเข้าทางเซลล์เมมเบรน โดยอาศัยกระบวนการดังนี้ passive diffusion, facilitate diffusion และ active transport ซึ่งพบว่ากระบวนการ passive diffusion จะเกิดได้มากที่สุด

passive diffusion เกิดจากความเข้มข้นของสารพิษที่ต่างกันที่ผิวของเซลล์ เนื่องจากโครงสร้างหลักของเซลล์เมมเบรนประกอบด้วยชั้นของไขมันสองชั้น ดังนั้นกระบวนการนี้จะเข้าไปในเซลล์ทางเซลล์เมมเบรนได้ต่อเมื่อสารพิษนั้นจะต้องเป็นสารที่ละลายได้ในไขมันและมีความเข้มข้นที่ต่างกันที่ผิวด้านนอกและด้านในเมมเบรน

facilitated diffusion ก็ใช้กระบวนการแพร่เหมือนแบบแรกเช่นกันแต่จะมีปฏิกิริยาเคมีเกิดขึ้นด้วย ทำให้การแพร่เกิดได้เร็วขึ้น

active transport สารพิษผ่านผิวเซลล์โดยมีตัวนำซึ่งมีการใช้พลังงานมาเกี่ยวข้องด้วย

## 11.2 สมบัติทางเคมีของสารที่จะผ่านเข้าเซลล์ทางเมมเบรน

สมบัติทางกายภาพและเคมีของสารที่มีผลต่อการเข้าทางเมมเบรนที่เป็นไขมันของเซลล์ คือ สภาวะทางไอออนิก (ionic state) ขนาดโมเลกุล และความชอบไขมันซึ่งแสดงค่าโดย  $K_{ow}$  (actanol-water partition coefficient) ความหนืด (viscosity) และความเข้มข้นโดยตัวแปรเหล่านี้จะมีผลต่อการแพร่ผ่านทางเซลล์ดังตัวอย่างต่อไปนี้

(ก) สารที่มีความชอบไขมันจะมีค่า  $K_{ow}$  อยู่ในช่วง  $10^2$  ถึง  $10^{6.5}$  โดยค่า  $K_{ow}$  ยิ่งมากความชอบไขมันก็จะมีมากขึ้น เช่น DDT ค่า  $K_{ow}$  เท่ากับ  $10^{6.2}$  แสดงว่าจะละลายผิวเมมเบรนของเซลล์และเข้าสู่สิ่งมีชีวิตได้ดี

(ข) ค่าสภาวะทางไอออนิก มีผลต่อการที่สารพิษจะเข้าทางเซลล์เมมเบรนอย่างมาก เนื่องจากสารที่เป็นไอออนจะถูกดึงเข้าไปอยู่รอบ โมเลกุลของน้ำทำให้สารพวกนี้ไม่สามารถจะผ่านเข้าไปในชั้นเมมเบรนซึ่งเป็นไขมันได้ สำหรับสารที่ไม่ถูกไอออนิซจะละลายเข้าทางเมมเบรนได้ทันที ในสารละลายพบว่าค่าพีเอชมีบทบาทต่อการแตกตัวเป็นไอออนของสารเคมี ดังสมการ Henderson-Hasselbalch ดังนี้

## คำถามท้ายบท

1. ค่า  $LD_{50}$  และ NOEL มีความเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร
2. สมบัติทางฟิสิกส์เคมีของสารพิษอะไรที่มีผลต่อการที่ร่างกายจะรับสารเหล่านี้ทางผิวหนังและกระเพาะอาหารได้
3. ปฏิกริยาของการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยา (biotransformation) ของสารพิษเกิดหรือเกี่ยวข้องกับอะไรเพื่อที่จะให้ถูกกำจัดออกไปจากร่างกายสิ่งมีชีวิต
4. ผลการทดลอง bioassay กับกุ้งในน้ำที่ทดลองภายหลัง 24 ชั่วโมงได้ดังนี้

จำนวนกุ้งที่ไม่ตาย (กุ้งทั้งหมด 200 ตัว)	ความเข้มข้นในน้ำ ( $\mu\text{g/L}$ )
200	11.0
164	14.5
124	19.1
72	21.9
22	30.2
0	57.5

จากค่าเหล่านี้ให้พล็อตกราฟและหาค่า  $LD_{50}$  และ  $LD_{80}$

5. เหตุใดความสัมพันธ์ของความเข้มข้นและการตอบสนองทางชีววิทยาของสารกลุ่มที่มีความจำเป็นต่อร่างกายจึงเป็นรูปพาราโบลา

$pH = pKa + \log [\text{ionized form}/\text{non-ionized form}]$  ค่า pH เท่ากับ  $-\log [H^+]$  และ  $pKa$  เท่ากับ  $-\log Ka$  ( $Ka =$  ค่าคงที่การแตกตัวเป็นไอออนของกรด) โดยค่า pH จะเท่ากับ  $pKa$  เมื่ออัตราส่วนรูปที่เป็นไอโอไนซ์กับที่ไม่เป็นไอโอไนซ์เท่ากับ 1 นั่นเอง และค่า pH ที่เปลี่ยนจะมีผลต่ออัตราส่วนดังกล่าวมาก กล่าวคือ ถ้า pH เปลี่ยน 1 หน่วย จะมีผลต่ออัตราส่วนนี้ที่เปลี่ยน 10 เท่า

(ค) ความเข้มข้นของสารพิษ ถ้าสารพิษมีความเข้มข้นสูงมากก็จะมีโอกาสจะเข้าสู่เซลล์เมมเบรนได้มากขึ้น

### 11.3 วิธีการในการเข้าสู่ร่างกายสิ่งมีชีวิต (Routes of entry to organisms)

วิธีที่สารพิษจะเข้าสู่ร่างกายสิ่งมีชีวิต คือ

1. การหายใจโดยผ่านระบบหายใจ (ปอดหรือเหงือก)
2. การดูดซับผ่านผิวหนัง
3. การกินเข้าไปในผ่านระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal tract)

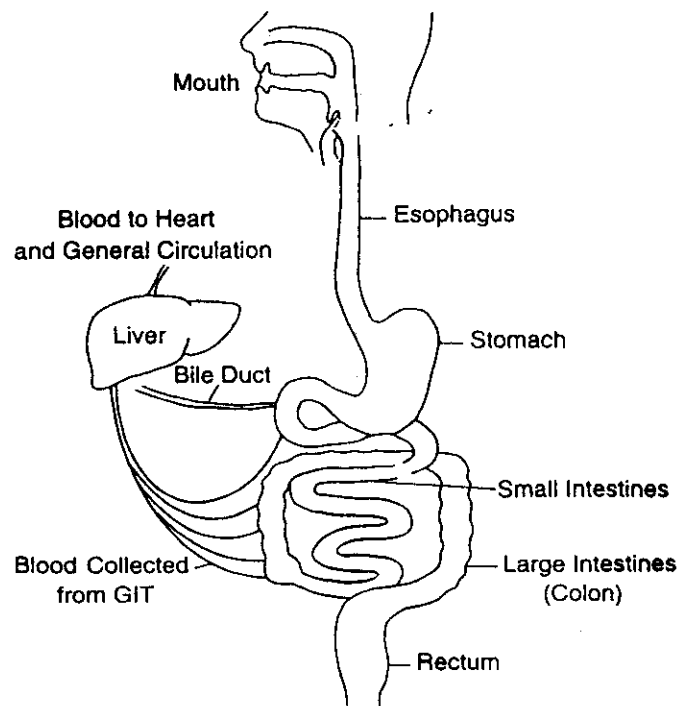
ปอดและเหงือกมีโครงสร้างที่เอื้อต่อการจับออกซิเจนในบรรยากาศ ดังนั้นเมื่อมีสารพิษเข้ามา ก็พบว่าปอดและเหงือกจะจับได้ดีเช่นกัน หลังจากนั้นสารพิษก็จะถูกส่งเข้าไปยังเลือดโดยอาศัยกระบวนการแพร่ (diffusion) ระบบทางเดินหายใจของมนุษย์และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีกลไกหลายอย่างในการกำจัดหรือป้องกันไม่ให้อนุภาคมลสารเข้าสู่ร่างกาย โดยประกอบด้วย การกำจัดโดยอาศัยการขับพวกอนุภาคออกมาในลักษณะเป็นเมือก (mucus) และมี cilia เป็นตัวผลักเมือกเข้าสู่ระบบทางเดินอาหารและถูกกำจัดออกในที่สุด สำหรับกรณีแก๊สหรือไอ ร่างกายจะไม่มีระบบในการป้องกัน

ผิวหนังมีกลไกสำคัญในการคัดเลือกรังสี โดยจะยอมให้สารบางประเภทผ่านได้ ส่วนของชั้นเซลล์สำคัญที่เป็นส่วนประกอบภายนอกสุดของผิวหนัง (Epidermis) ที่เรียกว่า Stratum Corneum ซึ่งจะเป็นตัวคัดเลือกรังสีให้ผ่านได้ โดยกระบวนการหลักที่จะให้สารซึมผ่านเป็นกระบวนการแพร่ (diffusion) ที่ผิวหนังมีต่อมเหงื่อและเส้นขนซึ่งพบว่ามีส่วนทำให้กลไกในการคัดเลือกรังสีด้วย

ตารางที่ 11.15 ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์และสมบัติอื่นๆของยาปราบศัตรูพืช

ยาปราบ ศัตรูพืช	Discharge (kg year <sup>-1</sup> )	Persistence (t <sub>1/2</sub> days)	LC <sub>50</sub> (Mg L <sup>-1</sup> , 96 hr)	Log K <sub>ow</sub>	Relative risk
Chlorpyrifos	10	55.0	2.6	4.96	1050
Diazinon	100	18.0	52.0	3.81	131
Endosulfan	50	4.6	2.1	3.83	419
Methoxychlor	10	0.2	12.0	4.85	0.8
Parathion	50	5.5	65.0	3.83	16.2

ระบบทางเดินอาหาร (GIT) ประกอบด้วย ปาก ทางเดินอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้ และทวารหนัก ดังรูปที่ 11.2 สารพิษจะต้องถูกส่งผ่านเข้าสู่ระบบนี้ถ้ามีการกินเข้าไป ก่อนที่จะถูกส่งต่อไปยังระบบเลือด โดยอวัยวะสำคัญที่มีผลต่อการดูดซับสารพิษของระบบนี้คือ กระเพาะอาหารและลำไส้แต่การดูดซับสารที่เกิดขึ้นได้ไม่เหมือนกัน กล่าวคือกรณีของ กระเพาะอาหารซึ่งปกติจะมีค่าพีเอชประมาณ 1.5 ถ้าค่าพีเอชของกระเพาะอาหารไม่เท่ากับ ค่าพีเอชของอาหารที่มีสารพิษอยู่ก็จะมีผลให้รูปแบบของสารเคมีเปลี่ยนไปตามสมการ Henderson –Hasselbalch (ตอนที่ 11.2) ซึ่งจะมีผลทำให้การดูดซับผ่านระบบทางเดินอาหาร เกิดยาวนานขึ้น การที่สารพิษอยู่ในร่างกายได้นานขึ้นก็จะมีผลให้ความเข้มข้นของสารพิษในร่างกายเพิ่มมากขึ้น



รูปที่ 11.2 แสดงระบบทางเดินอาหาร

การคาดหมายของ	แฟกเตอร์
หนูสุกคน	10
2 เดือนถึงหลายปี	10
Limited database (1 การทดลอง)	10

ดังนั้นค่า Safety factor = 1,000

ถ้าค่า Safety factor มีมากกว่า 1000 แสดงว่าจะต้องหาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ค่า Safety factor ที่ต่ำลง ค่า Safety factor ที่น้อยลงจะให้ผลที่น่าเชื่อถือมากขึ้น ในกรณีของคน ค่าที่นิยมใช้ได้แก่ Acceptable หรือ Tolerable Daily Intake (ADI หรือ TDI) ซึ่งคำนวณได้จาก

$TDI = [NOAEL/SF] \text{ mg kg}^{-1} \text{ bw day}^{-1}$  จากตัวอย่าง 1 ค่า Safety factor = 1000 ดังนั้นค่าที่ต่ำของ NOAEL จะใช้คำนวณค่า TDI ได้เท่ากับ

$$TDI = \frac{0.05}{1000}$$

$$= 5.0 \times 10^{-5} \text{ mg kg}^{-1} \text{ day}^{-1}$$

ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของสารเคมี (RR) ที่ถูกปล่อยลงสู่แหล่งน้ำ สามารถคำนวณได้จาก

$$RR = \frac{\text{Discharge} \times t_{1/2} \times \log K_{ow}}{LC_{50}}$$

จากสมการนี้ใช้คำนวณหาค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของสารเคมีกลุ่มยาปราบศัตรูพืชผลได้ดังตารางที่ 11.15



11.4 การกระจายของสารพิษภายในร่างกาย เมื่อสารพิษผ่านเซลล์เมมเบรนได้ก็จะเข้าสู่ร่างกาย แต่พบว่าสารพิษจะไม่อยู่กับที่จะกระจายไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย ดังแสดงในรูปที่ 11.3 การแพร่กระจายนี้จะอาศัยระบบไหลเวียนของเลือดเป็นตัวพา สารพิษจะกระจายในเลือดซึ่งประกอบด้วย น้ำ ไขมันและโปรตีนได้ตามสมบัติทางกายภาพและเคมีของสาร กล่าวคือถ้าสารพิษชอบไขมันก็จะรวมตัวกับเลือดในส่วนที่เป็นไขมันและโปรตีน แต่ถ้าเป็นชนิดที่ละลายได้ในน้ำก็จะละลายในส่วนที่เป็นน้ำของเลือดหรืออาจเรียกได้ว่า เป็นรูปอิสระ ซึ่งจะก่อในค้ำเป็นพิษต่อร่างกาย ในขณะที่สารพิษที่รวมตัวกับไขมันและโปรตีนจะไม่แสดงผลของพิษ ตัวอย่างการดูการกระจายของสารในรูปที่อิสระและรูปที่รวมตัวกับเลือดดังแสดงในตารางที่ 11.1 เมื่อพิจารณา DDT ซึ่งมีค่า  $K_{ow}$  สูงซึ่งจะละลายได้น้อยในน้ำดังนั้นเมื่ออยู่ในเลือดจะอยู่ในรูปที่รวมตัวกับเลือด(ไขมันและโปรตีน) 99.9 % ในขณะที่นิโคตินมีพฤติกรรมตรงข้าม

ตารางที่ 11.1 การกระจายของสารเคมีในรูปอิสระและรูปรวมในเลือด

Chemical	Aqueous solubility			
	Log $K_{ow}$	(mg L <sup>-1</sup> )	% Free	% Bound
DDT (an organochlorine)	6.2	0.003	0.1	99.9
Parathion (an organophosphate pesticide)	3.8	6.5	1.3	98.7
Nicotine	1.3	Very soluble	75.0	25.0

ปฏิกิริยาการรวมตัวของสารพิษกับส่วนของเลือดที่เป็นไขมันหรือโปรตีนนั้นเป็นปฏิกิริยาแบบผันกลับซึ่งจะเขียนแทนด้วยสมการต่อไปนี้



## การประเมินความเสี่ยง (Risk assessment)

เป็นวิธีที่ใช้ในการตรวจสอบสารพิษและวัดปริมาณความเสี่ยงของสารพิษที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนต่อสุขภาพมนุษย์และระบบนิเวศน์วิทยาทางธรรมชาติ กระบวนการทำโดยการประเมินความสัมพันธ์ของปริมาณ/การตอบสนองของสารเคมีและใช้ข้อมูลนี้ในการจัดแบ่งชนิดของสาร แต่ในการใช้งานจริงนั้นพบว่า สารปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมที่ก่อให้เกิดปัญหานั้นจะสัมพันธ์กับปริมาณการให้ที่ค่อนข้างน้อยในระยะเวลาที่สัมผัสกับสารนานๆ ซึ่งข้อมูลที่มีส่วนใหญ่มักจะตรงข้าม คือ มักจะเกี่ยวข้องกับสารที่ความเข้มข้นสูงในระยะเวลาสั้นๆ ดังนั้นการคาดประมาณข้อมูลที่ได้จึงมักจะถูกนำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงด้วย

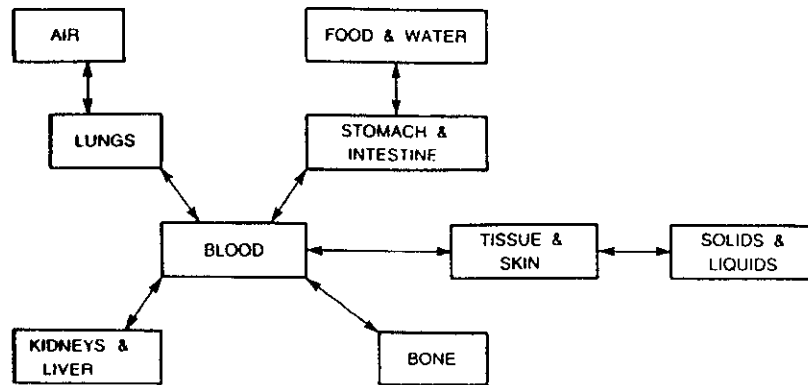
ความเสี่ยงของสารเคมีที่มีต่อมนุษย์ในแง่ปริมาณ/การตอบสนอง จะใช้ค่า safety factor ในการประเมินความเป็นพิษเพื่อให้เห็นค่าความเป็นพิษชัดเจนขึ้น วิธีการโดยคูณค่าแฟกเตอร์เฉพาะ โดยใช้ค่าตามข้อมูลจากตารางที่ 11.4 ดังตัวอย่าง

ตารางที่ 11.4 ค่า safety factor เพื่อใช้ในการประเมินผลต่อสุขภาพมนุษย์

Extrapolation	Factor
Average human to sensitive human	10
Animal to human	10
Short-term to long-term exposure	$\leq 10$
LOEL to NOEL	$\leq 10$
Limited database	$\leq 10$

**ตัวอย่างที่ 1** ในการหาข้อมูลของคลิลคริน ได้ข้อมูล 2 ชุด ของ NOEL ที่มีต่อหนู มีค่า  $0.25 \text{ mg kg}^{-1} \text{ bw day}^{-1}$  และ  $0.05 \text{ mg kg}^{-1} \text{ bw day}^{-1}$  ตามลำดับ ผลทั้ง 2 นี้ได้จากการทดลองครั้งเดียว ในเวลามากกว่า 2 เดือน จงหาค่า Safety factor ที่ได้จากการทดลองเพื่อประเมินผลที่มีต่อสุขภาพมนุษย์

โดยที่  $T_r$  เป็นสารพิษในรูปอิสระ และ  $T_b$  เป็นสารพิษในรูปที่ถูกรวมตัว ที่จุดสมดุลของสมการจะถูกควบคุมด้วยความสัมพันธ์ของสารพิษที่มีต่อเนื้อเยื่อหรือองค์ประกอบต่างๆ ของเลือด โดยทั่วไปแล้วกรณีที่เป็นมากคือสารพิษจะจับกับเนื้อเยื่อและถูกสะสมที่นั่นทำให้กลายเป็นสารที่ไม่ว่องไว การจับลักษณะนี้ก็จัดเป็นปฏิกิริยาผันกลับเช่นกัน นั่นคือระบบส่วนต่างๆ ของร่างกายและระบบเลือดที่มีสารพิษสะสมอยู่จะอยู่ในรูปสมดุลทั้งหมดดังแสดงในรูปที่ 11.3 เนื่องจากเป็นระบบสมดุลดังนั้นจะพบว่าถ้ามีการเปลี่ยนความเข้มข้นของสารพิษของส่วนใดส่วนหนึ่งของร่างกายก็จะมีผลต่อความเข้มข้นสารพิษในส่วนอื่น ๆ ด้วย ตัวอย่างเช่น คนที่ได้รับสารพิษตลอดเวลาจนความเข้มข้นของสารพิษคงที่ แต่เมื่อใดที่หยุดรับหรือสัมผัสสารพิษจะมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของสารพิษลดลง ดังนั้นสารพิษที่อยู่ในรูปที่สะสมในร่างกายก็จะเคลื่อนที่ไปยังเลือดจนกระทั่งระบบกลับเข้าสู่สมดุลอีกครั้งหนึ่ง



รูปที่ 11.3 วิธีทางในการเข้าและการกระจายของสารพิษระหว่างส่วนประกอบของร่างกาย

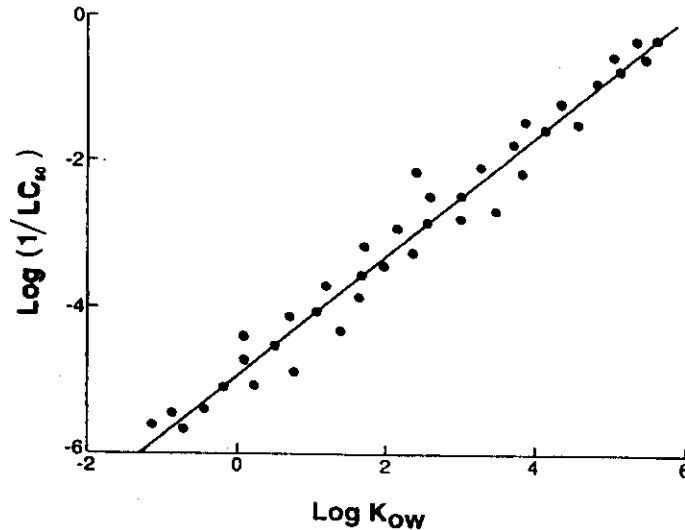
### 11.5 การเปลี่ยนรูปทางชีววิทยาของสารพิษ (Biotransformation of toxicats)

สารพิษโดยมากจะมีสมบัติในการต้านทานกระบวนการทางเคมีและการย่อยสลายตามธรรมชาติ และโดยทั่วไปแล้วสารประเภทนี้จะเป็นพวกชอบไขมัน ซึ่งจะมีค่า  $K_{ow}$  ในช่วง  $10^2$  ถึง  $10^{6.5}$  และค่า  $\log K_{ow}$  จะมีค่าในช่วง 2 ถึง 6.5 ตัวอย่างเช่น DDT และ PCBs

11.12 วิธีอื่นสำหรับประเมินค่าความเป็นพิษ เนื่องจากในหลายประเทศไม่เห็นด้วยกับการทดลองโดยใช้สัตว์ทดลอง จึงมีการคิดหาวิธีที่จะทดสอบหาค่าความเป็นพิษโดยไม่ใช้สัตว์ทดลองหรือใช้น้อยลงและให้ข้อมูลที่ถูกต้อง ได้แก่

1. ใช้การเพาะเซลล์ (cell cultures) เพื่อประเมินผลของความเป็นพิษของสารเคมีที่มีผลกับอวัยวะบางส่วนโดยเฉพาะ
2. การใช้จุลินทรีย์หรือสัตว์ที่มีโครงสร้างไม่ซับซ้อนและให้ความสัมพันธ์ในแง่ความเป็นพิษต่อสารเคมีสำหรับสัตว์ที่ใหญ่กว่า
3. คาดหมายค่าความเป็นพิษของสารประกอบโดยใช้สมบัติทางฟิสิกส์เคมีของสาร วิธีนี้จะเรียกว่า quantitative structure-activity relationships(QSARs) หรือ structure-activity relationships(SARs)

ตัวอย่างวิธี QSAR ดังในรูปที่ 11.18 ซึ่งจะเป็นการพล็อตกราฟความสัมพันธ์ของ  $\log 1/LC_{50}$  กับค่า  $\log K_{ow}$  ของสารเคมีต่างๆ จากค่าความสัมพันธ์นี้จะใช้ในการประมาณค่าความเป็นพิษของสารเคมีที่ไม่ทราบค่าความเป็นพิษได้ วิธีการเหล่านี้มีการคิดค้นมากขึ้นเรื่อย ๆ ถึงแม้ว่าในแก่นักพิษวิทยาจะกล่าวมาให้ผลได้ไม่สมบูรณ์เท่ากับการใช้สัตว์ทดลอง



รูปที่ 11.18 กราฟระหว่าง  $\log K_{ow}$  กับ  $\log [1/LC_{50}]$  ของปลาสำหรับสารเคมีต่างๆ

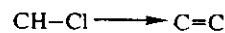
เนื่องจากสมบัติในการละลายไขมันได้ดี สารพิษเหล่านี้ไปสะสมในส่วนที่เป็นไขมันของร่างกายทำให้มันถูกกำจัดออกไม่ได้ ซึ่งปกติร่างกายจะกำจัดสารเคมีที่อันตรายโดยสารนั้นจะละลายน้ำและถูกกำจัดทางปัสสาวะหรืออุจจาระ ด้วยเหตุผลนี้ร่างกายจึงพัฒนาระบบการกำจัดที่จะเพิ่มสมบัติการละลายน้ำของสารพิษข้างต้นนี้ โดยอาศัยกระบวนการเปลี่ยนรูปทางชีววิทยาอันประกอบด้วย 2 เฟส แต่อย่างไรก็ตามพบว่าถ้าสารประกอบนั้นมีสมบัติในการละลายน้ำได้มากพอและว่องไวก็อาจถูกกำจัดในเฟสหนึ่งเลย โดยการเปลี่ยนรูปทั้ง 2 เฟสนี้จะต้องอาศัยระบบเอนไซม์มาช่วยทั้งหมด

**เฟสหนึ่ง** ในเฟสนี้จะต้องอาศัยเอนไซม์หลายชนิดได้แก่ mixed function oxidases (MFO) ที่จะเกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน reductases ที่จะเกี่ยวข้องกับการเกิด reduction และ hydrolases (ที่เกี่ยวข้องการ ไฮโดรไลซิส) ดังสรุปตัวอย่างปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้

A. Reduction

- |                     |  |
|---------------------|--|
| 1. Nitro            | $-\text{NO}_2 \longrightarrow -\text{NH}_2$              |
| 2. Aliphatic halide | $\text{C}-\text{Cl} \longrightarrow \text{C}-\text{H}$   |
| 3. Carbonyl         | $\text{C}=\text{O} \longrightarrow \text{CH}_2\text{OH}$ |

B. Elimination

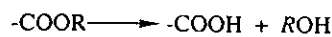


C. Hydrolysis

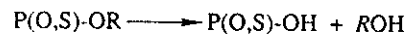
1. Epoxide



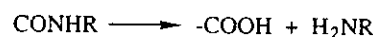
2. Ester (carboxylic)



3. Ester (phosphate)

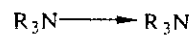


4. Amide

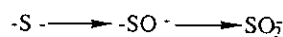


D. Oxidation

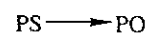
1. N-Oxidation



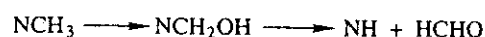
2. Sulfoxidation



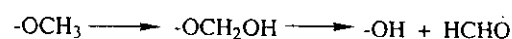
3. Desulfuration



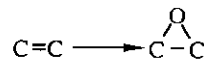
4. N-Dealkylation



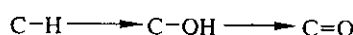
5. O-Dealkylation



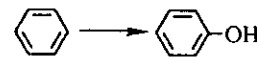
6. Epoxidation



7. Aliphatic C-hydroxylation



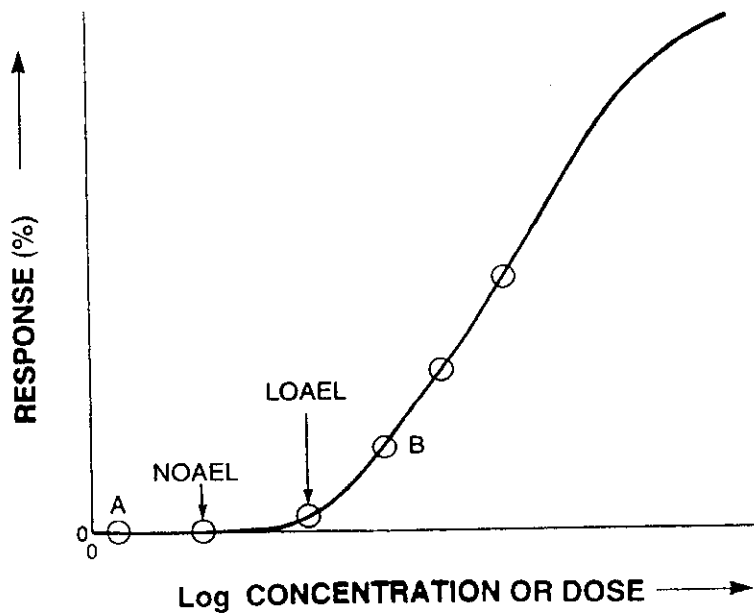
8. Aromatic hydroxylation



LOAEL เป็นระดับที่ต่ำที่สุดในรูปแบบที่ 11.17 และไม่ถูกเป็นตัวแทนโดยระดับ ณ จุด B หรือที่ความเข้มข้นอื่นที่มากกว่า

NOAEL เป็นค่าสูงสุดที่ระบุและไม่ถูกเป็นตัวแทนโดยระดับที่ตรงกับจุด A ดังรูปที่

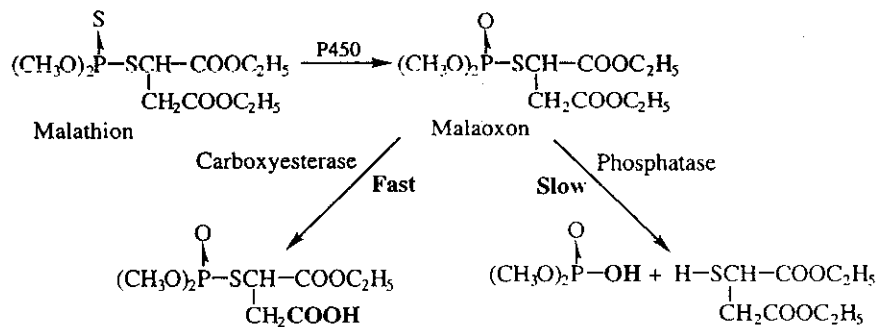
11.17



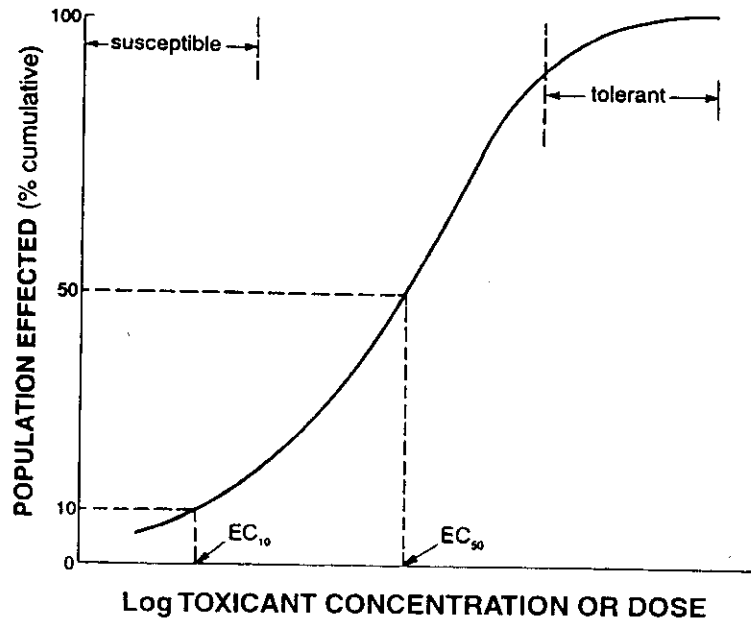
รูปที่ 11.17 โคออะแกรมแสดงค่า LOAEL และ NOAEL

ในการประเมินกลไกของความเป็นพิษมักจะใช้เปรียบเทียบความเป็นพิษของสารเคมีต่าง ๆ ในเทอมของจำนวนโมเลกุล (เช่น  $\text{mole L}^{-1}$  หรือ  $\text{mmole L}^{-1}$ ) เช่น ถ้าสาร A และ B มีค่าความเป็นพิษเท่ากันคือ  $45 \text{ mg/L}$  สารทั้งสองอาจจะไม่จำเป็นที่จะมีค่าความเป็นพิษเท่ากันถ้าระบุในเทอมที่เป็นโมเลกุลาร์หรือโมลาร์ สมมติให้สารทั้งสองนี้มีค่ามวลโมเลกุล 126 และ  $50 \text{ amu}$  ตามลำดับ ดังนั้นค่าความเป็นพิษในเทอมจำนวนโมเลกุลจะเท่ากับ  $0.37$  และ  $0.9 \text{ mole L}^{-1}$  ตามลำดับ ซึ่งจะกลายเป็นว่าสาร A มีพิษมากกว่าสาร B

ผลทั้งหมดของการเปลี่ยนแปลงนี้จะทำให้สารพิษมีขั้วมากขึ้น จึงมีผลต่อการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำและความว่องไวของสารพิษและค่า  $K_{ow}$  ก็จะต่ำลงทำให้ละลายในไขมันได้น้อยลง สำหรับเอนไซม์ชนิด MFO นั้นพบว่าระบบ Cytochrome P-450 dependent mono oxygenase จะมีความสำคัญมากที่สุด เนื่องจากเอนไซม์ส่วนใหญ่ที่มีความจำเป็นในการเปลี่ยนรูปสารพิษทางชีววิทยามีอยู่ในตับ ดังนั้นกลไกนี้จึงพบมากในตับ และที่พบน้อยลงไปตามลำดับคือ ไต ปอด และลำไส้ ตัวอย่างของกลไกที่เกิดกับยากำจัดศัตรูพืช Malathion ซึ่งพบว่าเป็นยาปราบศัตรูพืชที่ใช้ได้อย่างกว้างขวางและพิษน้อยต่อคนและนกโดยค่า  $LD_{50}$  กับหนูตัวผู้เท่ากับ 1,375 mg/Kg แต่กับแมลงสาบจะเท่ากับ 8.4 mg/Kg เนื่องจากสารกลุ่มนี้จะถูกเปลี่ยนโดยกระบวนการไฮโดรไลซิสในร่างกายสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเกิดเป็นสารกลุ่มกรดคาร์บอกไซคลิกที่ไม่อันตรายอย่างรวดเร็ว ซึ่งเกิดซ้ำในแมลง ดังกลไกดังนี้



**เฟสที่สอง** เรียกว่า synthetic หรือ conjugation reactions เกิดโดยจะมีการรวม (conjugate) ของสารมัธยันต์จากกระบวนการเฟสหนึ่งกับสารมัธยันต์เมตาโบลิทที่เกิดตามธรรมชาติ เพื่อกำจัดกลุ่มสารที่เป็นพิษ ซึ่งได้แก่ ฟีนอล เอมีน หรือกรดคาร์บอกไซคลิกให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้และไม่มีพิษโดยวิธีการดังตัวอย่างต่อไปนี้



รูปที่ 11.16 กราฟระหว่างค่าความถี่สะสมที่ได้รับผล (%) กับค่า log ความเข้มข้น เพื่อแสดงค่า EC

NOEL (No observed effect) LOEL (Lowest observable effect level) , NOAEL (Maximum observable adverse effect level) และ LOAEL (Lowest observable adverse effect level) เป็นเทอมที่ใช้วัดค่าความเป็นพิษ โดยอิงค่าทางสถิติระหว่างตัวอย่างที่ทดลองกับตัวอย่างที่ควบคุม มีความหมายดังนี้

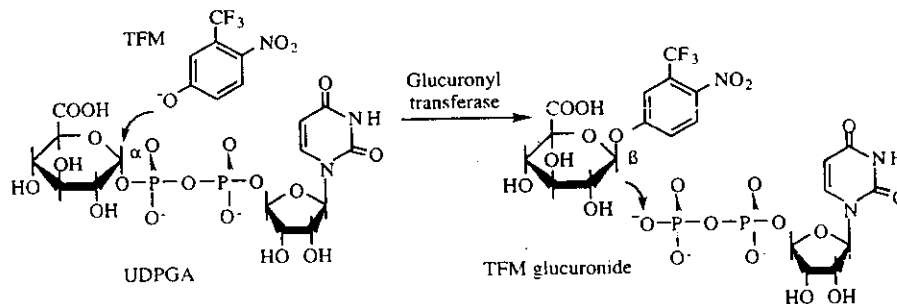
NOEL เป็นค่าความเข้มข้นที่สูงที่สุดของสารพิษที่ใช้ในการทดลองเรื่องพิษของสาร ซึ่งพบว่าไม่ให้เกิดผลกระทบที่ชัดเจนทางสถิติทางด้านการตอบสนองทางชีววิทยาสัตว์ทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกับสัตว์ควบคุม

LOEL คือ ค่าความเข้มข้นที่ต่ำที่สุดของสารพิษที่ใช้ในการทดลองเรื่องพิษของสารแล้วแสดงค่าผลกระทบที่ชัดเจนทางสถิติทางด้านการตอบสนองทางชีววิทยาต่อสัตว์ทดลอง เมื่อเปรียบเทียบกับสัตว์กลุ่มควบคุม



1. Glycosylation	$-OH \longrightarrow -O-Sugar$
2. Sulfation	$-OH \longrightarrow -O-SO_3K$
3. Methylation	$-OH \longrightarrow -OCH_3$
4. Acylation	$-NH_2 \longrightarrow -NH-COCH_3$
5. Amidation	$-COOH \longrightarrow -CO-NHRCHCOOH$
6. Mercapturation	$C-Cl \longrightarrow C-SCH_2CHCOOH$ $\begin{array}{c} NHCOCH_3 \\   \\ C-SCH_2CHCOOH \end{array}$
	$\begin{array}{c} O \\ \diagup \quad \diagdown \\ C-C \end{array} \longrightarrow C-C-SCH_2CHCOOH$ $\begin{array}{c} NHCOCH_3 \\   \\ C-C-SCH_2CHCOOH \end{array}$

วิธีการที่เกิดต่างๆ ไปคือ glycosylation ซึ่งเกิดจากอนุพันธ์  $-OH, -NH, -SH$  และ  $-COOH$  กับ glucuronic acid (ในสปีชีส์ของสัตว์ส่วนใหญ่) และจะเกิดเป็น glucuronides ถ้ากรณีที่เป็นแมลงหรือพืชชั้นสูงจะเป็นกลูโคสและเกิดเป็น glucosides ตัวอย่างเช่น 4-nitro-3-trifluoromethylphenol (TFM) ซึ่งเป็นสารพิษมีกลุ่ม phenolate anion จับกับ UDPGA (Uridine-5'-diphospho- $\alpha$ -D-glucuronic acid) แล้วเกิด inversion conjugation ให้ phenyl  $\beta$ -D-glucuronopyranoside ดังสมการ



### 11.6 วิธีการในการกำจัดสารพิษ (Excretion of toxicants)

ทางหลักที่สารพิษจะถูกกำจัดออกคือ ทางปัสสาวะ อุจจาระและปอดหรือเหงื่อออก ส่วนทางอื่น ๆ ที่ช่วยกำจัดสารพิษได้เช่นกันคือ ระบบกำจัดทั่วร่างกาย เช่น นม น้ำลาย เหงื่อ และน้ำตา หรือกำจัดโดยเซลล์ที่หลุดจากร่างกาย เช่น เส้นผม เล็บ หรือสะเก็ดผิวหนัง

สารพิษที่ถูกเปลี่ยนรูปทางชีววิทยาและละลายน้ำจะถูกพาไปยังส่วนที่เป็นน้ำของเลือดจะเข้าไปสู่ไตแล้วถูกกำจัดออกโดยทางปัสสาวะ สารพิษที่ถูกกำจัดออกทางอุจจาระจะ

ตารางที่ 11.3 ค่า LD<sub>50</sub> ของสารเคมีในธรรมชาติและสารสังเคราะห์

	LD <sub>50</sub> (approximate) in mg/kg	LD <sub>50</sub> (approximate) in g/kg	"Natural" Substances	"Synthetic" Substances
Direction of increasing toxicity ↓	> 10,000	> 10	sugar	
	1,000	1	salt; ethanol; pyrethrins	malathion; atrazine; HCB; mirex; glyphosate; aspirin
	100	10 <sup>-1</sup>	caffeine; rotenone	DDT; 2,4-D; toxaphene; dimethoate; car- baryl; 2,4,5-T; paraquat; cyanazine; codeine; Tylenol
	10	10 <sup>-2</sup>		dichlorvos; deni- trothion; carbofu- ran; diazinon; NaCN; As <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
	1	10 <sup>-3</sup>	nicotine	parathion; aldicarb; strychnine
	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	rattlesnake toxin	
	10 <sup>-2</sup>	10 <sup>-5</sup>	aflatoxin-B	
	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-6</sup>		2,3,7,8-TCDD
	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-7</sup>		
	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-8</sup>	tetanus and botulism toxins	

EC<sub>50</sub> (Effective concentration 50) หมายถึง ค่าความเข้มข้นของสารพิษในสิ่งแวดล้อมที่มีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงตัวอย่างสัตว์ทดลองไป 50 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเทียบกับจำนวนสัตว์ที่ควบคุมภายในเงื่อนไขและเวลาเท่ากัน ดังแสดงการพล็อตกราฟในรูป 11.16 ซึ่งบางครั้งอาจระบุเป็น EC<sub>90</sub> หรือ EC<sub>10</sub> ซึ่งหมายถึงมีผลกระทบต่อจำนวนสัตว์ 90 % และ 10 % ตามลำดับ

มาจากสองแหล่งด้วยกันคือ แหล่งแรกจะเป็นสารพิษที่ไม่ถูกดูดซับจากอาหารและของเหลว ในระบบย่อยอาหารจะกลายเป็นอุจจาระ อีกแหล่งคือ จากน้ำดีซึ่งเกิดจากสารพิษที่ผ่านเข้าตับแล้วจะถูกขับออกทางน้ำดีหรือปัสสาวะ ปอดเป็นแหล่งเดียวที่สามารถกำจัดสารพิษพวกที่เป็นแก๊สหรือไอที่ระเหยได้ง่าย เช่น แอลกอฮอล์ ซึ่งพบว่าประมาณ 2-4 % ของเอทานอลจะถูกขับออกทางลมหายใจ

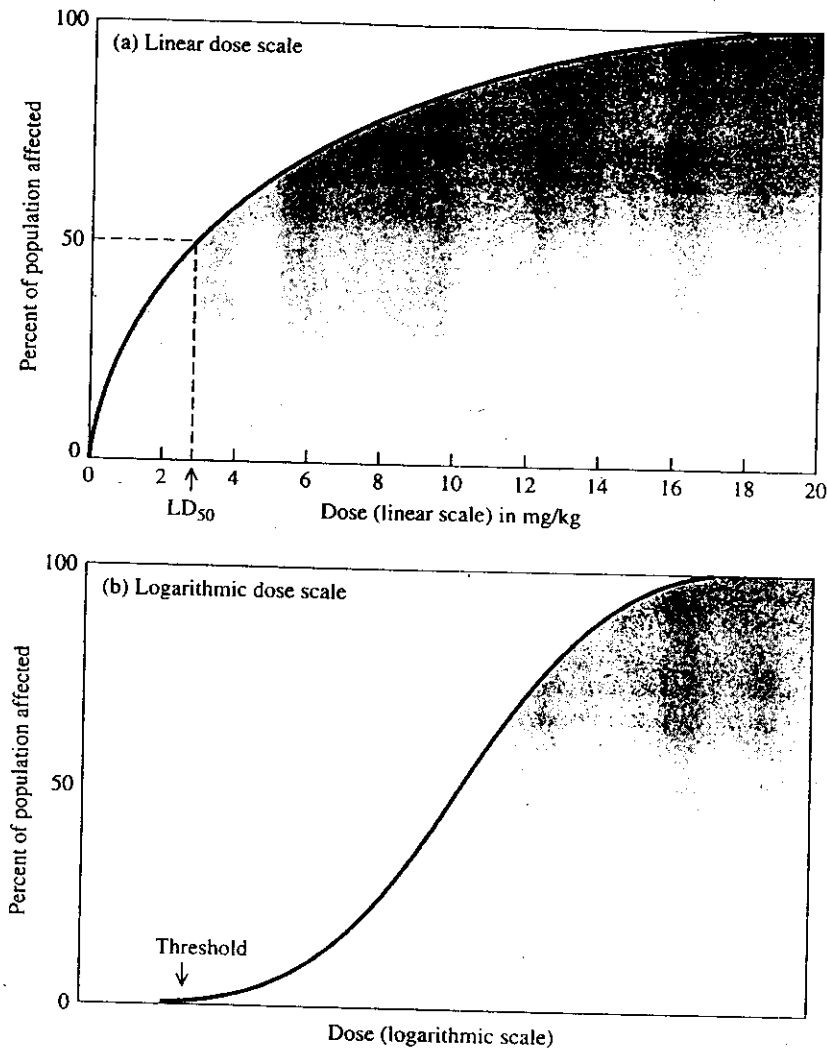
### 11.7 ประเภทของสารพิษ (Classes of poisons)

การแบ่งประเภทสารพิษตามผลที่ก่อให้เกิดแบ่งได้เป็น

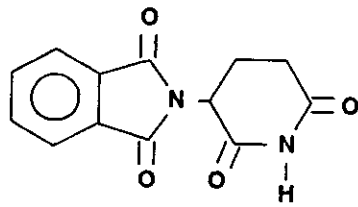
**สารพิษ (Toxicant)** หมายถึง สารที่ก่อให้เกิดผลทางแง่ความอันตรายและด้านชีววิทยาเมื่อสิ่งมีชีวิตได้รับหรือสัมผัส ประเภทนี้จัดเป็นกลุ่มใหญ่ที่สุดโดยจะพบว่าสารประกอบทุกกลุ่มที่จะกล่าวต่อไปจะแสดงสมบัติในแง่ความเป็นพิษได้หมด ขึ้นอยู่กับปริมาณสารว่ามีเท่าใด

**Teratogen** เป็นสารที่ทำให้กระบวนการในการสืบพันธุ์ผิดปกติไป โดยอาจจะเป็นการลดจำนวน หรือทำให้ลูกหลานที่ได้ เกิดความผิดปกติ เช่น ในแง่การพัฒนาหรือพฤติกรรม กลไกของการเกิดนี้พบว่าเกิดจาก genetic หรือ epigenetic ซึ่งชนิดแรกอาจเป็นการผ่าเหล่าของยีน (gene mutation) หรือโครโมโซมผิดปกติ หรือการสังเคราะห์ DNA ที่เกิดซ้ำ ชนิดหลังจะเป็นกลไกที่มีผลกับระดับและรูปแบบของพลังงาน การยับยั้งเอนไซม์ และการซึมผ่านเมมเบรนที่ผิดปกติ ตัวอย่างสารเคมีที่มีผลเป็น Teratogen ดังในรูป 11.4

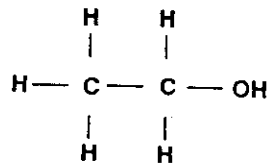
ดังในรูปที่ 11.15 (6) จากตัวอย่างรูป 11.15 (a) ค่าที่ให้เรียก  $LD_{50}$  (lethal dose 50) คือค่าความเข้มข้นที่ลากจากจุดประของ 50 % ของสัตว์ที่ตายมาตัดเส้นกราฟ ซึ่งหมายถึง ปริมาณสาร นี้จะทำให้สัตว์ทดลองตาย 50 % ของจำนวนที่ใช้ทดลองทั้งหมด ตัวอย่างค่า  $LD_{50}$  ของสารเคมีในธรรมชาติและสารสังเคราะห์รวมถึงยาปราบศัตรูพืชดังแสดงในตารางที่ 11.3



รูปที่ 11.15 กราฟแสดงปริมาณ / ผลตอบสนองของสารต่างๆไป (a) linear dose scale  
(b) log dose scale



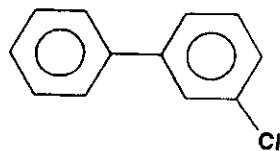
Thalidimide



Ethanol



Methylmercury



3-Chlorobiphenyl

รูปที่ 11.4 โครงสร้างทางเคมีของสารที่เป็น Teratogens

การวัดค่าความเป็นพิษ แบ่งได้เป็น 2 แบบ

1. ใช้ความเข้มข้นเป็นหลัก (Concentration-based) โดยการวัดค่าความเป็นพิษซึ่งบอกโดยความเข้มข้นในสิ่งแวดล้อมที่อยู่รอบๆ เช่น การทดลองสารพิษในน้ำก็จะวัดเป็นความเข้มข้นที่อยู่ในน้ำ การทดลองความเป็นพิษในอากาศก็จะเป็นค่าความเข้มข้นในอากาศ โดยค่าผลกระทบของความเป็นพิษจะมีหน่วยเป็น mg/L หรือ mol/L หรือ mmol/L การทดลองแบบนี้จะกระทำได้เมื่อสารเคมีจะต้องสามารถละลายในตัวกลางที่จะศึกษาเท่านั้น

2. ใช้ปริมาณเป็นหลัก (Dose-based) ใช้วัดค่าความเป็นพิษ ซึ่งบอกให้ทราบถึงน้ำหนักของสารที่ทดลองต่อน้ำหนักสิ่งมีชีวิตที่ใช้ทดลอง ดังนั้นหน่วยอาจจะเป็นน้ำหนักหน่วยเป็นกรัมของสารพิษต่อน้ำหนักเป็นกิโลกรัมของเนื้อเยื่อ วิธีการทดลองนี้จะทำโดยให้สารพิษหรือสารเคมีที่จะทดลองที่ทราบน้ำหนักกับสัตว์ทดลองโดยตรง เช่น การฉีด การให้อาหาร การทาที่ผิว

ในวิธีการวัดเพื่อศึกษาสารพิษที่มีต่อเปอร์เซ็นต์ของประชากรที่ได้รับผลกระทบเรียกว่า จุดยุติทางชีววิทยา (biological endpoints) ซึ่งถูกแยกเป็น 2 ประเภทกว้างๆ คือ ระดับที่ทำให้ตาย (Lethal endpoint) กับระดับที่ให้ผลน้อยกว่าการตาย (Sublethal endpoints) ซึ่งรวมถึงการเปลี่ยนแปลงอัตราการหายใจหรือกิจกรรมของเอนไซม์ อัตราของเมตาโบลิซึม เป็นต้น ซึ่งประเภทหลังนี้พบว่า ถูกนำมาใช้ในแง่สิ่งแวดล้อมมากกว่า

เทอมทั่วไปที่ใช้ระบุค่าความเป็นพิษมีหลายอย่าง ได้แก่  $LD_{50}$ ,  $LC_{50}$ ,  $EC_{50}$ ,  $IGC_{50}$ , NOEL, LOEL และ LOAEL

$LD_{50}$ ,  $LC_{50}$  (Lethal dose 50, Lethal Concentration) คือ ค่าปริมาณหรือความเข้มข้นสารพิษในสิ่งแวดล้อมที่ทำให้สัตว์ทดลองตาย 50 เปอร์เซ็นต์ เป็นค่าที่นิยมใช้ในการวัดพิษแบบเฉียบพลัน หรือประเมินค่าความปลอดภัยในการใช้สารเคมีอย่างคร่าวๆ โดยมากนิยมทดลองกับหนูขาว

ตัวอย่างการวัดเพื่อหาค่า  $LD_{50}$  ดังในรูปที่ 11.15 (a) แกน x จะเป็นค่าปริมาณของสารพิษ (dose) หน่วยเป็น mg/kg แกน y จะเป็นค่าเปอร์เซ็นต์ของสัตว์ทดลองความถี่แบบสะสมที่ได้รับผลกระทบ (เช่น การตายในกรณีนี้) เนื่องจากที่ความเข้มข้นต่ำๆ ของการพล็อตกราฟประเภทนี้จะมองเห็นได้ไม่ชัดเจน ดังนั้นส่วนมากจึงนิยมพล็อตโดยใช้สเกล log ของ dose

สารที่ทำให้เกิดการผ่าเหล่า (Mutagens) เป็นสารที่มีผลในการเปลี่ยนแปลง DNA (deoxyribonucleic acid) ของสเปิร์มและเซลล์ของไข่ กลไกการเกิดมีสองแบบคือ point mutations และ chromosome mutations แบบแรกเกิดจาก DNA bases ถูกแทนที่ โดยจากรูป 11.5(a) แสดงถึง DNA ซึ่งเป็นตัวพาหส์ของยีนส์ซึ่งมีลำดับ heterocyclic bases ในกรดนิวคลีอิกเป็น adenine, guanine, cytosine และ thymine การเปลี่ยน bases แบบ (a) และ (c) ทำให้การสังเคราะห์โปรตีนเปลี่ยนไป

<b>(a)</b> original DNA	A(pur)	A	G	C
	T(pyr)	T	C	G

<b>(b)</b> a transition	G(pur)	A	G	C
	C(pyr)	T	C	G

<b>(c)</b> a translation	C(pyr)	A	G	C
	G(pur)	T	C	G

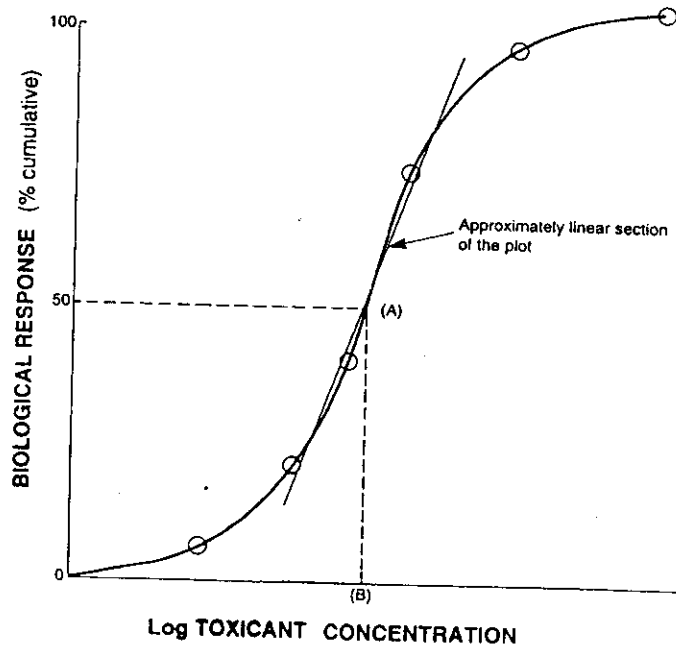
รูปที่ 11.5 ประเภทของ point mutation ของ DNA แบบ transition (a) และ translation (b) เทียบกับ DNA แบบปกติ (a) Pur และ Pyr หมายถึง a purine base และ pyrimidine base ตามลำดับ

แบบหลังเกิดจากสาร alkylating เช่น epoxides, aldehydes, alkane halides, alkyl sulfonate, nitrosoureas และ triazene (ดังรูปที่ 11.6) มีผลต่อการเกิด cross-linking โดย DNA strands จะจับกับโครโมโซมที่แตกต่างกัน

ความเข้มข้นของสารพิษที่ใส่ในภาชนะทดลองจะต้องทำการตรวจวัดในช่วงเวลาที่คงที่ตลอดการทดลองหรืออย่างน้อยขณะเริ่มต้นและเมื่อสิ้นสุดการทดลอง ซึ่งพบว่า static และ semistatic bioassays ที่ใช้ทดลองกับสารพิษที่เป็นกลุ่มชอบไขมัน ระเหยและย่อยสลายได้จะมีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด

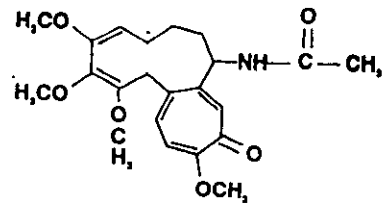
### การคำนวณข้อมูลทางการศึกษาพิษวิทยา (Calculating toxicological data)

วิธีง่ายที่สุดในการวัดค่าประมาณของความเป็นพิษของสาร โดยที่แกน x จะพล็อตเป็นค่า log ความเข้มข้นหรือปริมาณ (dose) ของสารพิษ แกน y จะเป็นค่าผลตอบแทนทางชีววิทยา ตัวอย่างเช่นในกราฟรูปที่ 11.14 ซึ่งพล็อตระหว่างค่า log ความเข้มข้นของสารพิษกับเปอร์เซ็นต์ของสัตว์ทดลองที่ได้รับผลกระทบ

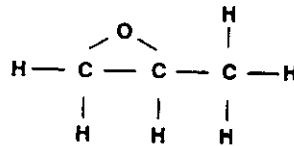


รูปที่ 11.14 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าความถี่สะสมของสิ่งมีชีวิตที่ให้ผลตอบแทนทางชีววิทยากับค่า log ความเข้มข้น





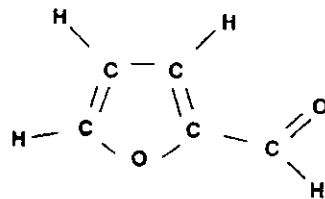
Colchicine



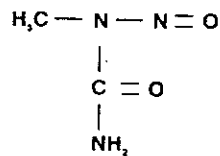
Ethylene oxide  
(1,2 epoxyethane)



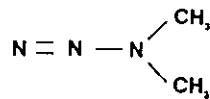
Benzene-1,2-oxide



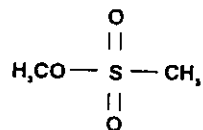
Furfural (aldehyde)



N-methyl-N-nitrosourea  
(NMO)



3,3-dimethyl-1-phenyl  
triazene



Methylmethane sulfonate

รูปที่ 11.6 โครงสร้างเคมีของสารที่ทำให้เกิดการฆ่าเหล่าโดยวิธี cross linking ของ  
โครโมโซม

## วิธีการเลือกสัตว์ทดลองและวิธีการให้รับสารพิษ

(Selection test organisms and the route of toxicant exposure)

การเลือกสัตว์ทดลอง ที่เลือกใช้นั้นอาจจะเป็นการใช้สัตว์ทดลองมาตรฐานที่เคยใช้ อยู่เนื่องจากมีข้อมูลอยู่ทำให้ง่ายต่อการเปรียบเทียบ บางการทดลองก็เสนอแนะให้ใช้สัตว์ทดลองที่สามารถรับผลกระทบจากสารพิษเท่านั้น แต่พบว่าส่วนใหญ่แล้วปัญหาการเลือก สัตว์ทดลองที่พบ คือ จำนวนสัตว์ทดลองไม่พอหรือเป็นสัตว์ที่ไม่เหมาะกับวิธีทดลองในห้อง ปฏิบัติการจึงอนุโลมให้ใช้สัตว์ที่ใกล้เคียงกับสัตว์ที่เคยใช้โดยให้ผลในแง่การทดลองทางพิษ วิทยาคล้ายกัน เช่น อัตราและรูปแบบของวิธีการดูดซับสารพิษ, การเปลี่ยนรูปทางชีววิทยา และการกำจัดสารพิษออก แต่ในทางปฏิบัติจริงนั้น พบว่าเงื่อนไขขึ้นอยู่กับเรื่องราคา ความ ง่ายในการใช้ และความเชี่ยวชาญเกี่ยวกับสัตว์นั้นๆ มากกว่า

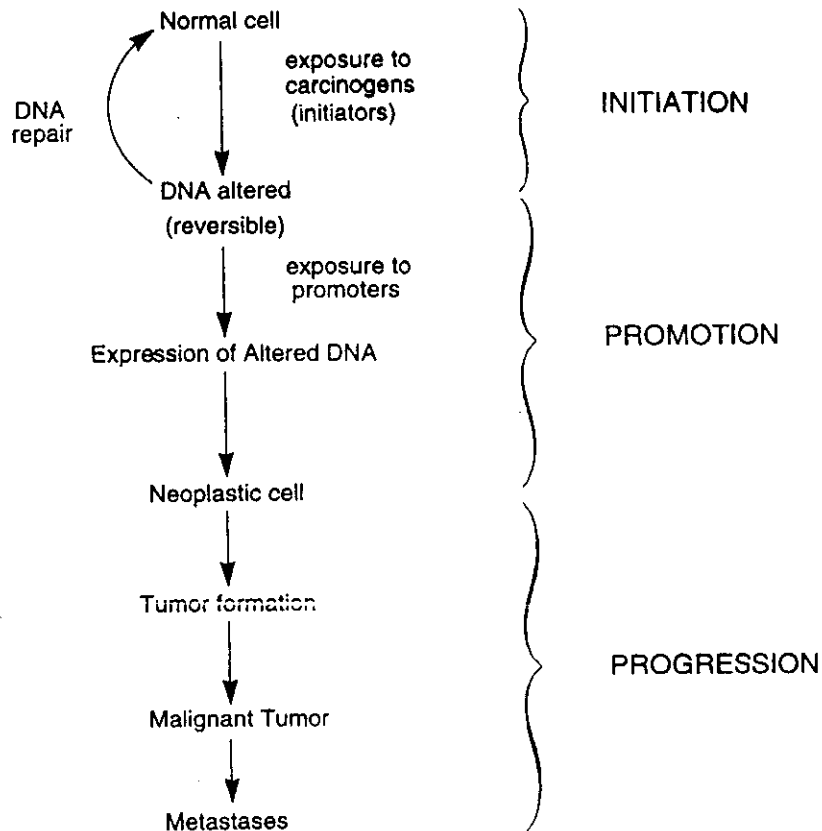
การเลือกทางในการให้สารพิษแก่สัตว์ทดลอง จะเลือกใช้วิธีปกติที่สัตว์ทดลองนั้นจะ รับได้ หรือจะเลือกให้ในทางที่คาดหมายว่าจะเป็นจากสมมุติฐานของการทดลองแล้ว

### การดำเนินการทดลอง bioassays

1. ปรับให้สัตว์ทดลองเกิดความคุ้นเคยกับเงื่อนไขที่ใช้ทดลองก่อนโดยอาจจะใช้เวลาตั้ง แต่ 2 ชั่วโมงหรือเป็นอาทิตย์ขึ้นอยู่กับชนิดของสัตว์ทดลอง โดยในระหว่างนี้ถ้าสัตว์ทดลอง ตัวใดสุขภาพไม่ดีจะถูกคัดออกจากการทดลอง ซึ่งปกติแล้วพบว่าถ้าในระหว่างให้สัตว์ปรับ ตัวมีสัตว์ตายมากกว่า 10-20 % จะถือว่าใช้ในการทดลองไม่ได้ การทดลองกลุ่มสัตว์ควบคุม (control experiment) จะทำพร้อมกับในสัตว์ทดลอง โดยใช้กระบวนการเหมือนกันหมดยก เว้น ไม่มีการเติมสารพิษเลย
2. หากค่าความเป็นพิษโดยประมาณก่อน จากนั้นจะได้ค่าความเข้มข้นของสารพิษที่จะใช้ ในการทดลองกับสัตว์ทดลองโดยจะทำการเป็นช่วง 5-6 ความเข้มข้นของสารพิษ จำนวนสัตว์ ทดลองและครั้งที่ทดลองจะมีค่าเท่าใดจะขึ้นกับจุดประสงค์ของการทดลอง

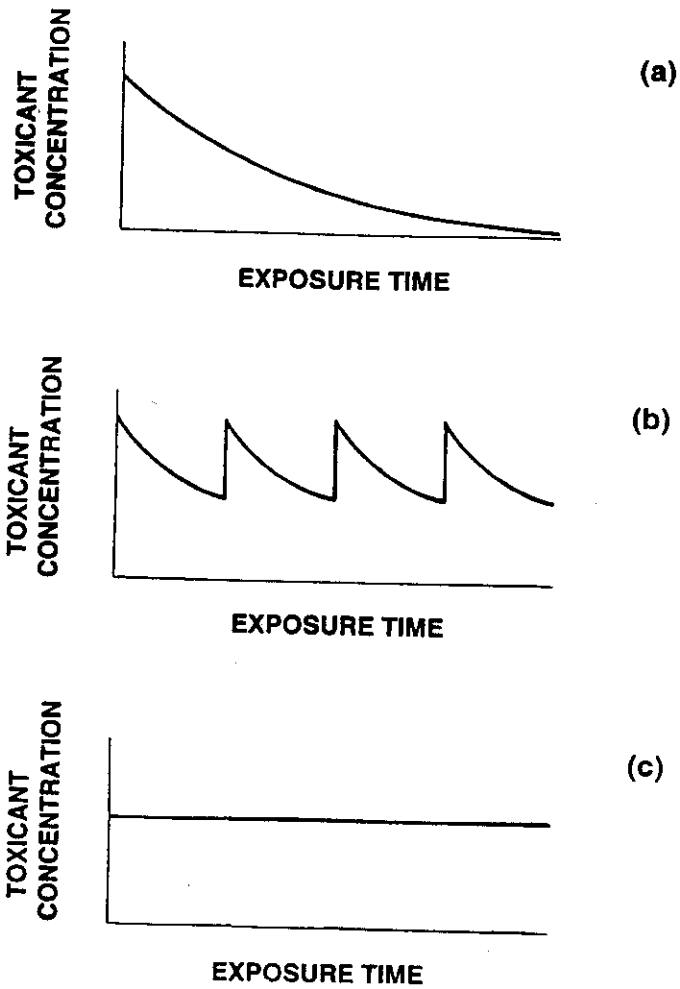
## สารที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง (Carcinogens)

เป็นสารเคมีที่ก่อให้เกิดเซลล์สูญเสียของค์ประกอบในการที่จะก่อให้เกิดการเจริญเติบโตและการถ่ายทอดพันธุ์ ขั้นตอนในการเกิดและพัฒนาของโรคมะเร็งดังรูป ที่ 11.7



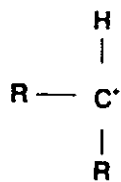
รูปที่ 11.7 ขั้นตอนของการเกิดมะเร็ง

สารที่ก่อให้เกิดมะเร็งถ้าแบ่งตามผลที่เกิดจะแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ Geonotonic carcinogens และ Epigenetic carcinogens



รูปที่ 11.13 การเปลี่ยนความเข้มข้นของสารพิษตามเวลาในระบบการทดลองในน้ำแบบ  
 (a) static , (b) semistatic และ (c) flow-through

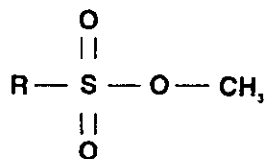
Genotoxic carcinogens ส่วนใหญ่จะเป็นสารประเภท electrophilic ซึ่งเป็นสาร  
 กระตุ้นที่ก่อให้เกิดมะเร็งในขั้นต้น ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ ดังรูปที่ 11.8



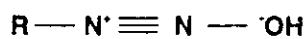
Carbonium ions



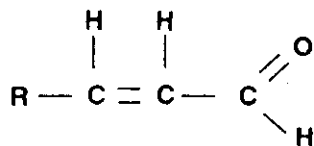
Epoxides



Sulfonates



Diazonium ions



Enals

รูปที่ 11.8 ตัวอย่างของอิเล็กโตรไฟล์ที่ก่อให้เกิดมะเร็ง

**acute exposure** เป็นการทดลองให้มีการรับสารแบบเฉียบพลันโดยใช้เวลาสั้นๆ แต่ไม่นานเกิน 96 ชั่วโมง

**chronic exposure** เป็นการทดลองให้สิ่งมีชีวิตได้รับสารหรือสัมผัสสารแบบต่อเนื่องโดยยาวนานเท่ากับอายุของสัตว์ที่คาดว่าจะอยู่ได้

**subacute exposure** เป็นการทดลองให้สิ่งมีชีวิตได้รับสารหรือสัมผัสไม่มากกว่า 10 % ของอายุสัตว์ที่คาดหมาย

**multigenerational exposure** ใช้การทดลองนี้ในกรณีที่สารนั้นมีผลต่อลูกหลานด้วย โดยจะศึกษาถึงการให้สารนานถึงรุ่นหลังๆ ด้วย เพื่อศึกษาผลที่เกิด

การศึกษา 3 วิธีหลังนี้ระยะเวลาจะไม่คงที่ตายตัวขึ้นอยู่กับประเภทของสัตว์ทดลอง ตัวอย่างเช่น กรณี chronic exposure สำหรับหนูอาจยาวนานตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 2 ปี แต่สำหรับกุ้งเพียง 28 วัน

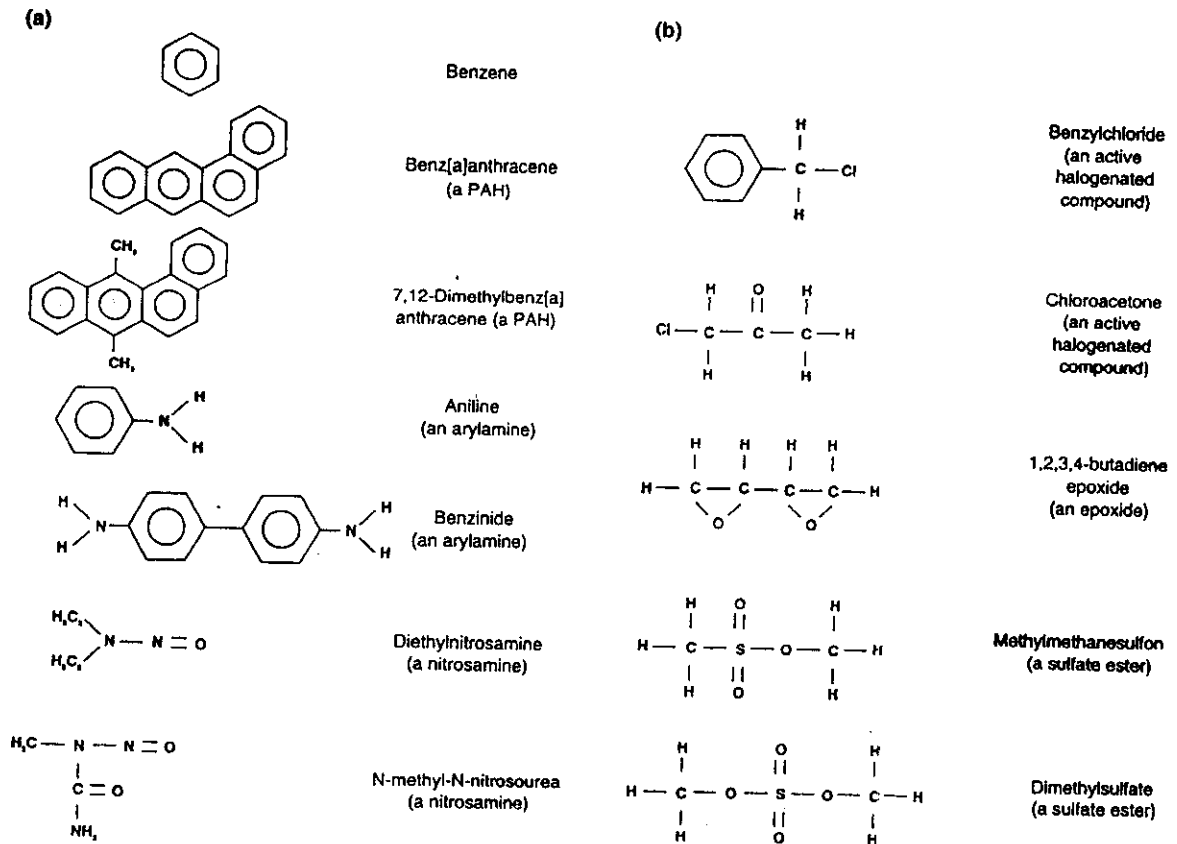
11.11.2 การทดลองโดยใช้ตัวแปรที่เป็นความเข้มข้น ปกติจะเป็นการศึกษาสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในน้ำ วิธีการนี้มีทั้งหมด 3 แบบ ได้แก่ static, semistatic และ flow-through

**Static bioassays** โดยจัดเงื่อนไขที่ให้สัตว์ทดลองได้รับสารเริ่มต้นที่ปริมาณหนึ่ง และพบว่าเมื่อเวลาผ่านไปสารเคมีจะละลายเข้าไปในสัตว์ทดลอง จึงพบว่าความเข้มข้นของสารจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไปดังรูปที่ 11.13 (a)

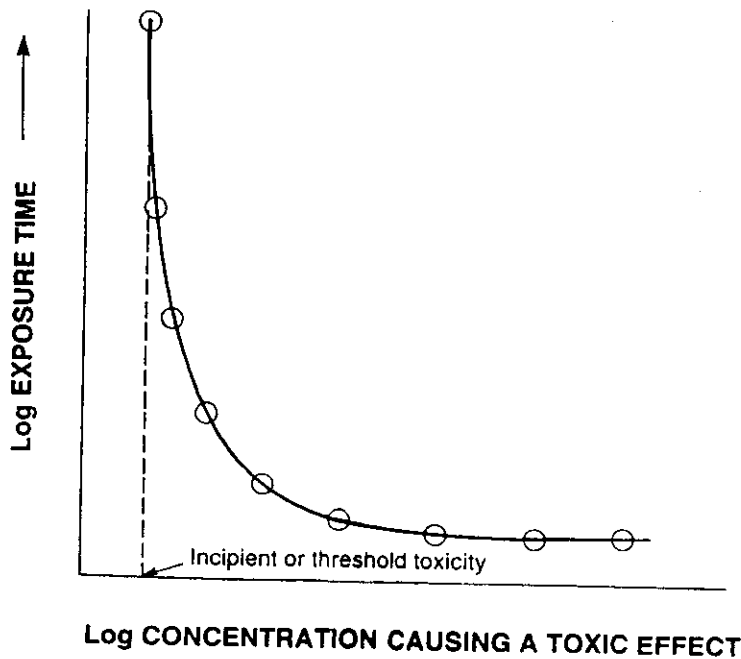
**Semistatic bioassays** มีการเติมสารพิษชนิดเดิมลงในน้ำตัวอย่างที่ทดลองโดยใช้ช่วงเวลาที่ตั้งที่เพื่อให้แทนที่ความเข้มข้นของสารที่ลดลงดังในรูปที่ 11.13 (b)

**Flow through bioassays** วิธีการทดลองจะมีการเติมสารพิษโดยใช้เวลาต่อเนื่องกันตลอดเพื่อให้สัตว์ทดลองได้รับสารพิษที่คงที่ตลอดการทดลองดังในรูปที่ 11.13 (c) ซึ่งพบว่าวิธีนี้จะให้ผลที่น่าเชื่อถือและ reproducible มากที่สุดเนื่องจากเป็นการจัดให้ความเข้มข้นของสารพิษคงที่ตลอดเวลาการทดลอง

ตัวอย่างโครงสร้างสารเคมีที่จะก่อให้เกิดมะเร็งของกลุ่มนี้อาจแบ่งได้ 2 ประเภทคือ ประเภทที่จะต้องผ่านกระบวนการทางชีววิทยาก่อน (activation dependent) และประเภทที่ไม่ต้องผ่านกระบวนการทางชีววิทยา (activation X independent ) ดังในรูป 11.9



รูปที่ 11.9 ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารก่อมะเร็งประเภท (a) activation dependent และ (b) activation independent



รูปที่ 11.12 ความเข้มข้นของสารพิษที่มีผลทำให้ถึงตายเมื่อให้สัมผัสหรือรับสารที่เวลาต่าง ๆ กัน

### 11.11 การทดลองเพื่อการศึกษาทางพิษวิทยา (Bioassays)

#### ประเภทของ bioassays

bioassays มีได้หลายวิธีเนื่องจากการทดลองนี้จะทำในห้องปฏิบัติการที่สามารถควบคุมเงื่อนไขในการเกิดแล้วศึกษาผลกระทบจากสารพิษที่ต้องการ ตัวแปรที่สำคัญได้แก่ ระยะเวลาในการให้สารพิษและความเข้มข้นของสารพิษ

11.11.1 การทดลองโดยควบคุมระยะเวลา การให้สัมผัสกับสารแบ่งได้เป็น 4 ประเภทหลัก ได้แก่ acute, subacute, multigenerational และ chronic โดยระยะเวลาที่สัมผัสหรือรับสารในทั้ง 4 แบบจะแตกต่างกัน



**Epigenetic Carcinogens** มีหลายวิธีของการเกิด โดยกลไกอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้คือ

1. ลดระบบภูมิคุ้มกันต้านทานโรค
2. เปลี่ยนแปลงการทำงานของและความไวของฮอร์โมนในร่างกายมนุษย์
3. เพิ่มผลต่อการเกิดมะเร็ง (co – carcinogens) โดยจะเป็นสารที่ให้ก่อนหรือพร้อมกับการเกิดมะเร็ง แล้วมีผลทำให้ผลมะเร็งมีมากขึ้น ตัวอย่างเช่น แอลกอฮอล์และควินนุหรี (ซึ่งมี catechol และ phenolic compounds)
4. เป็น promoters โดยถ้าเซลล์ถูกสาร promoters ก่อนที่จะเกิดมะเร็งจะไม่มีผลถ้าเมื่อใดเซลล์ได้รับสาร promoters หลังเกิดมะเร็งจึงค่อยส่งผลในการเพิ่มอัตราเร็วของมะเร็งแต่ตัวสารพวกนี้ไม่ได้ก่อให้เกิดมะเร็ง สารพวกนี้ได้แก่ ยาปราบศัตรูพืช, ควินนุหรี, ซัคคาริน (saccharin), เบนโซไพเร็น และ phorbol esters โดยเฉพาะสาร 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate (TPA)

#### 11.8 หลักการในการหาปริมาณสารทางพิษวิทยา (Quantitative principle of toxicology)

ในการหาความสัมพันธ์ของสารเคมีที่มีกับผลกระทบทางชีววิทยาอาจจะศึกษาในเทอมของความเข้มข้นของสารพิษในสิ่งแวดล้อม (เช่น น้ำหรือปลา) หรือในเทอมของปริมาณ (เช่น สิ่งที่เกิดในอาหารของคน) ความสัมพันธ์นี้จะถูกเรียกว่า dose-response relationships สารที่เป็นพิษในสิ่งแวดล้อมบางพวกจัดเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อการพัฒนาและการเจริญเติบโตเมื่อมีอยู่ในปริมาณน้อยๆ แต่ถ้าเมื่อใดสารนี้มีปริมาณสูงก็จะก่อให้เกิดพิษได้ (essential) ตัวอย่างสารพวกนี้คือ โลหะ ได้แก่ เหล็ก แมงกานีส สังกะสี ทองแดง และสารอื่นๆ สารพิษอีกกลุ่มหนึ่งจัดเป็นพวกที่ไม่มีความจำเป็นต่อร่างกาย (nonessential) ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณหรือความเข้มข้นที่มีต่อผลตอบสนองทางชีววิทยา (biological response) ของสารทั้งสองกลุ่มนี้อธิบายได้ดังรูปที่ 11.10 กล่าวคือ สารกลุ่มที่มีความจำเป็น ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นและการตอบสนองทางชีววิทยาจะเป็นรูปพาราโบลา (parabolic) จากรูปกราฟจะแสดงว่าถ้าสารพวกนี้มีระดับความเข้มข้นที่น้อยกว่าที่ร่างกายต้องการ (หมายเลข 1) ก็จะส่งผลกระทบต่อเจริญเติบโตและพัฒนา หรือก่อให้เกิดโทษจนอาจ

กราฟนี้จะเรียกว่า incipient หรือ threshold toxicity ค่าความเป็นพิษแบบ threshold ของสารได้จากค่าความเข้มข้นต่ำสุดลากขนานแกน x มาตัดแกน y

ตัวแปรอื่นๆ ที่มีผลต่อค่าความเป็นพิษของสารเคมีได้แก่

1. การกินอาหาร
2. อายุและสุขภาพ
3. ระดับฮอร์โมนในร่างกาย
4. เพศ เช่น กรณีการทดลองค่า  $LD_{50}$  ของยาปราบศัตรูพืชให้กับหนูตัวผู้และตัวเมีย ได้ผลการทดลองว่าเพศเมียจะมีค่า  $LD_{50}$  ที่ต่ำกว่านั่นคือ เพศเมียจะทนทานต่อสารพิษได้น้อยกว่าดังแสดงในตาราง 11.2

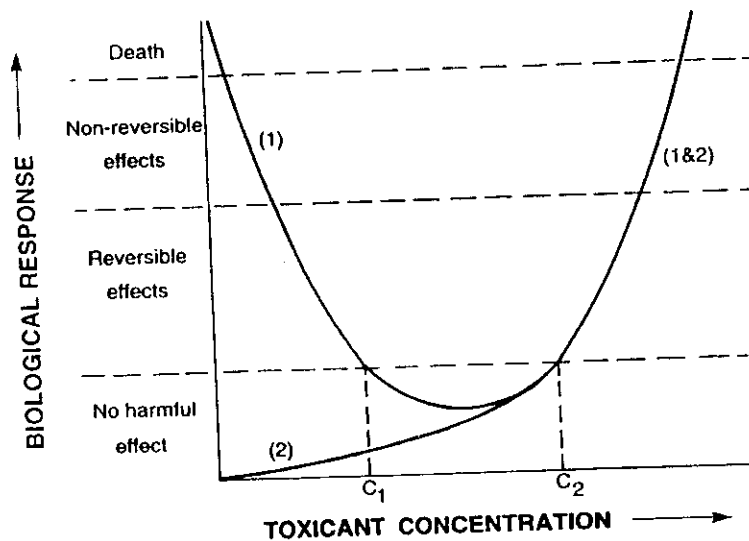
ตารางที่ 11.2 ความเป็นพิษของยาปราบศัตรูพืชในหนูทดลองตัวผู้และตัวเมีย

Chemical	Oral $LD_{50}$ (mg/kg)		Dermal $LD_{50}$ (mg/kg)	
	Male	Female	Male	Female
Parathion	13	3.6	21	6.8
Methyl parathion	14	24	67	67
Dieldrin	46	46	90	60
Diazinon	108	76	900	455
DDT	113	118	-	2510
Carbaryl	850	500	> 4000	> 4000
Malathion	1375	1000	> 4444	> 4444

ซึ่งเกิดเนื่องมาจากสารกระจายของสารพิษในชั้นไขมันและชั้นน้ำ โดยพบว่าเพศเมียจะมีไขมันมากกว่าเพศผู้เมื่อเทียบกับน้ำหนักที่เท่ากัน ดังนั้นเพศเมียก็จะมีสารพิษละลายในชั้นไขมันได้มากกว่าในชั้นน้ำ

มีผลถึงตายได้ ถ้าไม่มีสารกลุ่มนี้เลย แต่เมื่อความเข้มข้นเพิ่มมากยิ่งขึ้นผลเสียก็จะลดลงโดยเริ่มจากเป็นผลกระทบแบบไม่ผันกลับ (irreversible effect) และจากนั้นก็กลายเป็นแบบผันกลับ (reversible effect) จนกระทั่งเมื่อใดปริมาณสารอยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับกระบวนการในการเผาผลาญที่ปกติในรูปคือ ช่วงความเข้มข้นระหว่าง  $C_1$  ถึง  $C_2$  จะไม่มีผลกระทบในแง่ร้ายแก่ร่างกาย แต่ถ้าความเข้มข้นเพิ่มขึ้นมากกว่า  $C_2$  ก็จะก่อให้เกิดเป็นพิษต่อร่างกายจนอาจถึงตายได้สรุปผลดังกล่าวเป็นกราฟเอกโปเนนเชียล (exponential) สำหรับกลุ่มสารที่ไม่จำเป็นต้องในร่างกาย (หมายเลข 2) ผลที่เกิดขึ้นจะเป็นดังรูป กล่าวคือที่ความเข้มข้นเท่ากับศูนย์และความเข้มข้นต่ำๆ จะไม่มีผลในด้านการเป็นพิษ แต่ถ้าความเข้มข้นสูงมากขึ้น ก็จะก่อให้เกิดพิษถึงตายได้ ดังเส้นกราฟ 1 และ 2 ตัวอย่างสารที่ไม่มีความจำเป็นต้องในร่างกาย เช่น โทลูอีน พบว่ามีพิษต่อระบบประสาทโดยเฉพาะต่อสมองส่วนกลางทำให้เกิดการซึมเศร้า เวียนศีรษะ อาเจียน และถึงตายได้

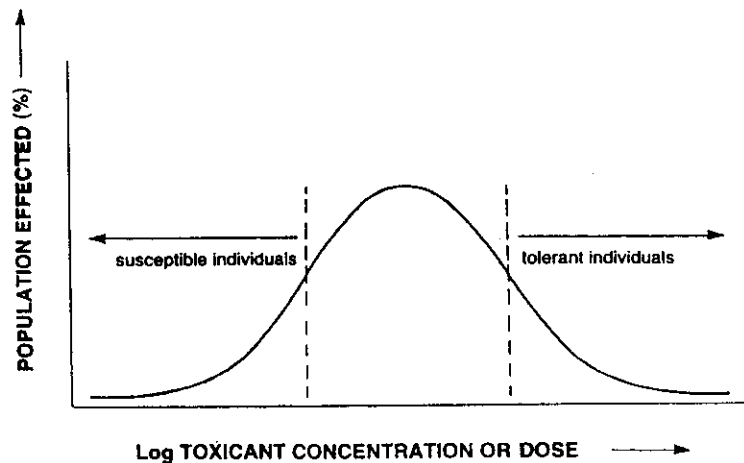
รูปแบบของสารเคมีและวิถีทางในการรับสารพิษก็จะมีผลต่อความเป็นพิษ เช่นปรอทในรูป Hg จะมีพิษน้อยกว่าเมทิลเลทปรอท หรือสาร amygdalin ซึ่งพบในลูกพีชและแอปเปิ้ล โดยจะให้พิษโดยทางกินมากเป็น 40 เท่า ของการฉีดเข้าร่างกาย เนื่องจากในลำไส้มีแบคทีเรียและเอนไซม์ที่จะเปลี่ยนให้เป็นสารที่มีความอันตรายมากขึ้น



รูปที่ 11.10 ผลตอบสนองทางชีววิทยาที่มีต่อความเข้มข้นต่างๆ ของสารเคมีที่จำเป็นต้องในร่างกาย (1) และสารเคมีที่ไม่จำเป็นต้องในร่างกาย (2)

### 11.9 การวัดค่าของความเป็นพิษ (Measures of toxicity)

รูปที่ 11.11 แสดงค่าการกระจายของความทนทาน (tolerance) ที่ได้จากการพล็อตกราฟระหว่างค่า log ของความเข้มข้นหรือปริมาณต่อจำนวนที่ได้รับผลกระทบ (%) ซึ่งการกระจายจะเป็นแบบกอลเซียน (gaussian) โดยจะแบ่งเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ทนทานได้เฉพาะที่ความเข้มข้นของสารที่ระดับต่ำจะเรียกว่ากลุ่มไม่ทนทาน (intolerant or susceptible) อีกกลุ่มที่อยู่รอดได้ที่ความเข้มข้นสูงจะเรียกกลุ่มที่ทนทาน (tolerant หรือ nonsusceptible) ซึ่งพบว่าสองกลุ่มนี้จะมีจำนวนน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มที่อยู่ตรงกลางระหว่างสองกลุ่มนี้ ความทนทานได้นี้พบว่าจะขึ้นกับตัวแปรต่างๆ เป็นต้นว่า ความทนทานเฉพาะคน , อัตราการเผาผลาญในร่างกายและองค์ประกอบภายในร่างกาย



รูปที่ 11.11 แสดงความทนของสปีชีส์ที่ความเข้มข้นของสารพิษต่างๆกัน

### 11.10 แฟกเตอร์ที่มีผลต่อค่าความเป็นพิษ (Factors influencing toxicity)

ค่าความเป็นพิษของสารจะเปลี่ยนไปขึ้นกับตัวแปรหลายอย่างเช่น ระยะเวลาที่ให้สาร ตัวอย่างเช่น การพล็อตกราฟในรูป 11.12 ระหว่างค่าของความเป็นพิษและเวลาที่ใช้สัมผัสหรือรับแสดงให้เห็นว่าเมื่อเวลาเพิ่มขึ้นปริมาณของสารพิษที่จะแสดงอิทธิพลในแง่ผลกระทบแบบเดิมจะมีค่าลดลง โดยค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่จะส่งผลกระทบต่อผลของความเป็นพิษในรูป