

หลักการพื้นฐานทางด้านพิษวิทยา

เรียบเรียงโดย นพ.วิวัฒน์ เอกบูรณะวัฒน์

วันที่เผยแพร่ 2 พฤษภาคม 2556 ||||| **ปรับปรุงครั้งล่าสุด** 30 ตุลาคม 2561

พิษวิทยา (Toxicology) เป็นวิทยาศาสตร์สาขาหนึ่งที่ศึกษาในเรื่องเกี่ยวกับสารพิษ (Poison) โดยคำว่า “สารพิษ” ในที่นี้หมายถึง สารเคมีที่ก่อผลเสียต่อสุขภาพเมื่อเข้าสู่ร่างกายของสิ่งมีชีวิตได้ [1] นอกจากการศึกษาเรื่องสารพิษแล้ว วิชาพิษวิทยาสัมัยใหม่ยังอาจครอบคลุมถึงผลเสียที่เกิดจากพลังงานทางด้านฟิสิกส์ (Physical agent) ซึ่งก่อผลเสียต่อสุขภาพ เช่น รังสี คลื่นเสียง ได้อีกด้วย [1-2] ผู้เชี่ยวชาญที่ศึกษาในวิชาพิษวิทยานั้นเรียกว่านักพิษวิทยา (Toxicologist)

สารเคมีในโลกนี้มีอยู่มากมายหลากหลาย พิษของละชนิดก็มีความแตกต่างกัน แม้รายละเอียดของการเกิดพิษจะมีความแตกต่าง แต่ก็มีหลักการร่วม ที่ใช้อธิบายในการทำความเข้าใจเกี่ยวกับพิษของสารเคมีทั้งหมดได้ เนื้อหาในบทความนี้จะเป็นการกล่าวถึงประวัติโดยย่อของวิชาพิษวิทยา สาขาย่อยของวิชานี้ และกล่าวถึงหลักการสำคัญบางส่วนของวิชาพิษวิทยา ซึ่งจะ เป็นพื้นฐานในการใช้อธิบายพิษของสารเคมีแต่ละชนิดต่อไป

ประวัติของวิชาพิษวิทยา (History of toxicology)

หากจะกล่าวถึงประวัติโดยย่อของวิชาพิษวิทยานั้น จะพบว่ามนุษย์เรารู้จักเรื่องสารพิษกันมาตั้งแต่สมัยโบราณกาลแล้ว มนุษย์ในสมัยก่อนรู้จักสังเกตว่าสัตว์และพืชบางชนิดมีพิษ และมีการนำพิษจากธรรมชาติเหล่านี้มาใช้ในการฆาตกรรม ฆ่าตัวตาย หรือตัดสินโทษประหารในสมัยก่อน ตัวอย่างที่รู้จักกันดี เช่น การฆ่าตัวตายของพระนางคลีโอพัตรา (Cleopatra) โดยใช้งูพิษ หรือการตัดสินโทษประหารโสเครตีส (Socrates) ในสมัยกรีกโบราณโดยให้ดื่มยาพิษจากต้นเฮมล็อก (Hemlock) เป็นต้น ในกระดาษเอเบอร์ (Eber) ซึ่งเป็นคัมภีร์สมัยอียิปต์โบราณ ก็มีการกล่าวถึงเรื่องพิษชนิดต่างๆ เอาไว้ และอาจถือได้ว่าเป็นหลักฐานที่เป็นเอกสารทางด้านพิษวิทยาที่เก่าแก่ที่สุด [1-2]

วิชาพิษวิทยามาเริ่มต้นขึ้นอย่างจริงจังในยุคของพาราเซลซัส (Paracelsus ชื่อเต็ม Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim; ค.ศ. 1493 – 1541) แพทย์และนักเคมีชาวสวิสเซอร์แลนด์ในยุคเรเนซองส์ (Renaissance) ที่เป็นผู้วางรากฐานของวิชาพิษวิทยาไว้ จนได้รับการยกย่องให้เป็นบิดาแห่งวิชาพิษวิทยา ในยุคของความเชื่อที่แตกต่าง พาราเซลซัสเป็นผู้เสนอแนวคิดที่มีความสำคัญกับการแพทย์และวิชาพิษวิทยาในปัจจุบันอย่างมากสองเรื่อง หนึ่งคือการย้ำถึงความสำคัญของการทดลอง (Experimentation) ให้รู้แน่เห็นจริง โดยมีแนวคิดว่า ในการจะทราบถึงพิษของสารเคมีใดได้ จะต้องทำการทดลองเพื่อทดสอบพิษของสารเคมีชนิดนั้นเสียก่อน และสองคือ การให้ความสำคัญกับเรื่องขนาด (Dose) ของสารพิษ โดยพาราเซลซัสได้กล่าวประโยคสำคัญหนึ่งไว้ ความว่า “All substances are poisons; there is none which is not a poison. The right dose differentiates poison from a remedy” แปลเป็นไทยคือ “สารเคมีทุกชนิดล้วนเป็นพิษ ไม่มีสารเคมีชนิดใดที่ไม่มีพิษ ขนาดเท่านั้นที่จะเป็นตัวแยกระหว่างความเป็นพิษกับความเป็นยา” แนวคิดหลักของพาราเซลซัสยังคงได้รับความเชื่อถือเป็นหลักการที่สำคัญของพิษวิทยามาจนถึงทุกวันนี้

บุคคลสำคัญในยุคต่อๆ มาที่อาจกล่าวได้ว่ามีบทบาทกับวิชาพิษวิทยาเช่นกัน ได้แก่ รามาซซินี (Bernardino Ramazzini; ค.ศ. 1633 – 1714) นายแพทย์ชาวอิตาลี ผู้ซึ่งสนใจในโรคภัยต่างๆ ที่เกิดกับคนทำงาน รวมถึงโรคภัยจากสารเคมีต่างๆ ซึ่งเป็นรากฐานของวิชาอาชีวเวชศาสตร์ (Occupational medicine) ในยุคปัจจุบัน นายแพทย์เพอร์ซิวัล พอตต์ (Percival Pott; ค.ศ. 1714 – 1788) ศัลยแพทย์ชาวอังกฤษ ผู้ค้นพบความสัมพันธ์ระหว่างการสัมผัสเขม่าป่องไฟกับการเกิดโรคมะเร็งถุงอัณฑะ ซึ่งทำให้ได้ทราบว่ามีพิษจากสารเคมีบางอย่างก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้

ออร์ฟีลา (Orfila ชื่อเต็ม Mathieu Joseph Bonaventure Orfila; ค.ศ. 1787 – 1853) แพทย์และนักพิษวิทยาชาวสเปน เป็นคนในรุ่นต่อมาที่มีส่วนพัฒนาองค์ความรู้ทางด้านพิษวิทยาให้ก้าวหน้าขึ้นไปอีกมาก เขาเป็นผู้พัฒนาวิธีการตรวจหาสารพิษจากศพ ใช้การวิเคราะห์ทางเคมีอย่างเป็นระบบ และนำผลทดสอบนั้นมาใช้เป็นหลักฐานในกระบวนการยุติธรรม [3] ซึ่งเป็นแนวทางที่ได้รับการยอมรับของวิชานิติวิทยาศาสตร์ (Forensic science) จนถึงปัจจุบัน ออร์ฟีลานั้นได้รับการยกย่องว่าเป็นบิดาแห่งวิชาพิษวิทยาสมัยใหม่ (Modern toxicology)

ในยุคปฏิวัติอุตสาหกรรม (Industrial revolution; ราว ค.ศ. 1760 – 1840) สารเคมีหลายชนิดถูกพัฒนาสังเคราะห์ขึ้นได้ในปริมาณมาก เช่น กรดซัลฟูริก (Sulfuric acid) กรดเกลือ (Hydrochloric acid) โซดาแอช (Sodium carbonate) และถูกนำมาใช้ในอุตสาหกรรม สารเคมีอินทรีย์ถูกพัฒนาขึ้นในช่วงต่อมา และในสงครามโลกครั้งที่ 1 (World war I; ค.ศ. 1914 – 1918) ก็ได้มีการนำสารเคมีอินทรีย์เหล่านี้มาใช้เป็นอาวุธเคมี ได้แก่ แก๊สฟอสจีน (Phosgene) และแก๊สมัสตาร์ด (Mustard) สารเคมีอินทรีย์อื่นๆ เช่น คลอโรฟอร์ม (Chloroform) คาร์บอนเตตระคลอไรด์ (Carbon tetrachloride) ถูกค้นพบและนำมาใช้ในอุตสาหกรรมมากขึ้น เหตุการณ์ในสมัยสงครามโลกครั้งที่ 2 (World war II; ค.ศ. 1939 – 1945) เป็นปัจจัยกระตุ้นให้มีการพัฒนาทางเทคโนโลยี และการสังเคราะห์สารเคมีชนิดใหม่ๆ ขึ้นมามากมาย ทั้งเพื่อใช้เป็นอาวุธสงคราม เช่น กลุ่มแก๊สพิษต่อระบบประสาท (Nerve gas) และเพื่อใช้ในกระบวนการผลิตทางอุตสาหกรรมต่างๆ การสังเคราะห์สารเคมีใหม่ๆ ยังคงดำเนินต่อไปแม้สิ้นสุดสงครามแล้ว และถูกพัฒนาจนมีจำนวนมากตามการพัฒนาของอุตสาหกรรม เรื่อยมาถึงปัจจุบันนี้ พิษของสารเคมีต่างๆ ต่อคน สัตว์ พืช รวมถึงการปนเปื้อนสู่สิ่งแวดล้อมก็ถูกค้นพบมากขึ้น [4]

ออสวาลด์ ชไมเดอเบิร์ก (Oswald Schmiedeberg; ค.ศ. 1838 – 1921) เภสัชกรชาวเยอรมัน ผู้ได้รับการยกย่องให้เป็นบิดาของวิชาเภสัชศาสตร์สมัยใหม่ มีส่วนช่วยพัฒนาความรู้ในการวิเคราะห์สารเคมีในร่างกายอย่างมาก ทั้งการวิเคราะห์หาคลอโรฟอร์ม (Chloroform) ในเลือด กลไกการสังเคราะห์กรดฮิปพูริก (Hippuric acid) ในตับ กลไกการกำจัดสารพิษของตับ เหล่านี้เป็นต้น นอกจากนี้จะค้นพบความรู้ใหม่ทางด้านเภสัชศาสตร์และพิษวิทยามากมายแล้ว ชไมเดอเบิร์กยังเป็นอาจารย์ผู้สอนเภสัชกรและนักพิษวิทยารุ่นหลังอีกเป็นจำนวนมากด้วย

แบรดฟอร์ด ฮิลล์ (Austin Bradford Hill; ค.ศ. 1897 – 1991) นักระบาดวิทยาและสถิติชาวอังกฤษ เป็นอีกท่านหนึ่งที่มีส่วนช่วยในการพัฒนาความรู้ทางด้านพิษวิทยา คือการเสนอแนวคิดเรื่องหลักการหาความเป็นสาเหตุ (Causal relationship) ทางระบาดวิทยา และใช้หลักการนี้พิสูจน์ความสัมพันธ์ของมะเร็งปอดกับการสูบบุหรี่ได้ หลักการนี้ช่วยให้นักพิษวิทยาสมัยใหม่ นำมาใช้ในการประเมินความเสี่ยงของสารเคมีชนิดต่างๆ

ในปี ค.ศ. 1962 ราเชล คาร์สัน (Rachel Carson; ค.ศ. 1907 – 1964) นักชีววิทยาชาวสหรัฐอเมริกา ได้ตีพิมพ์หนังสือเรื่อง Silent spring ซึ่งมีเนื้อหาเกี่ยวกับผลกระทบของการใช้สารปราบศัตรูพืช เช่น ดีดีที (DDT) ต่อนกและสัตว์ชนิดต่างๆ หนังสือเล่มนี้ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย และทำให้เกิดความตื่นตัวในการพิทักษ์สิ่งแวดล้อมในสังคมตามมา เกิดการจัดตั้ง

หน่วยงาน Environmental Protection Agency (EPA) ขึ้นในปี ค.ศ. 1970 และมีการยกเลิกการใช้สารดีดีทีในประเทศสหรัฐอเมริกา จนเธอถูกยกย่องให้เป็นผู้ริเริ่มด้านการเคลื่อนไหวเพื่อสิ่งแวดล้อม (Environmental movement)

สาขาของวิชาพิษวิทยา (Branches of toxicology)

พิษวิทยาเป็นวิชาที่จัดอยู่ในกลุ่มวิทยาศาสตร์ประยุกต์ (Applied science) เพราะมีการผสมผสานหลักการของศาสตร์ต่างๆ มาประยุกต์ใช้ในการศึกษาหาความรู้และการดำเนินงานอยู่มาก ศาสตร์ที่มีส่วนส่งเสริมทำให้เกิดการพัฒนาความรู้ทางด้านพิษวิทยามากขึ้น มีทั้ง พยาธิวิทยา (Pathology) สรีรวิทยา (Physiology) ชีวเคมี (Biochemistry) ชีววิทยาระดับโมเลกุล (Molecular biology) พันธุศาสตร์ (Genetics) สถิติ (Statistic) และระบาดวิทยา (Epidemiology) ในทางตรงกันข้าม ก็มีศาสตร์หลายด้านที่ความรู้ทางด้านพิษวิทยาถูกนำไปประยุกต์ใช้ เช่น การแพทย์ (Medicine) เภสัชศาสตร์ (Pharmacology) สัตวแพทยศาสตร์ (Veterinary medicine) นิติวิทยาศาสตร์ (Forensic science) อาชีวอนามัย (Occupational health) อนามัยสิ่งแวดล้อม (Environmental health) เป็นต้น

สำหรับการแบ่งสาขาย่อยของวิชาพิษวิทยานั้น มีขึ้นตามการพัฒนาองค์ความรู้ที่เพิ่มจำนวนขึ้นของศาสตร์นี้ อย่างไรก็ตามในการแบ่งแยกย่อยออกเป็นพิษวิทยาสาขาต่างๆ ไม่ได้มีขอบเขตของแต่ละสาขาวิชาที่ชัดเจน บางส่วนของเนื้อหาวิชาอาจมีความเหลื่อมซ้อนกัน แต่องค์ความรู้ที่เป็นหลักการพื้นฐานทางด้านพิษวิทยานั้นก็จะใช้หลักคิดเดียวกันทั้งหมด ในการแบ่งเป็นสาขาต่างๆ ในภาพกว้าง อาจแบ่งได้เป็น 3 สาขา [2] คือ พิษวิทยาเชิงกลไก (Mechanistic toxicology) พิษวิทยาเชิงบรรยาย (Descriptive toxicology) และพิษวิทยาเชิงกฎหมาย (Regulatory toxicology)

พิษวิทยาเชิงกลไก (Mechanistic toxicology) เป็นการศึกษาถึงกลไกการเกิดพิษ (Mechanism of toxicity) ในระดับเซลล์และโมเลกุล เพื่อใช้อธิบายปรากฏการณ์ในการเกิดพิษชนิดต่างๆ เช่น ศึกษาว่ากลไกการเกิดพิษของสารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟต (Organophosphate) เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเนสเตอเรสในร่างกาย (Acetylcholinesterase) พิษวิทยาเชิงกลไกยังช่วยให้เข้าใจความแตกต่างในการเกิดพิษของสัตว์แต่ละสปีชีส์ และในยุคใหม่ที่มีพัฒนาการของการตรวจทางพันธุศาสตร์มากขึ้น สาขาย่อยที่เรียกว่าพิษวิทยาพันธุศาสตร์ (Toxicogenomics) ยังทำให้ทราบถึงความแตกต่างของคนแต่ละคนที่มีพันธุกรรมต่างกันต่อผลกระทบในการเกิดพิษด้วย

พิษวิทยาเชิงบรรยาย (Descriptive toxicology) เป็นการศึกษาความเป็นพิษ (Toxicology testing) ในเซลล์เพาะเลี้ยงหรือในสัตว์ทดลอง เพื่อให้รู้ว่าสารพิษชนิดที่ศึกษามีความร้ายแรงเพียงใด ทำให้เกิดอาการพิษอะไรบ้าง อันจะนำไปสู่การอธิบายลักษณะการเกิดพิษด้วยพิษวิทยาเชิงกลไกต่อไป

พิษวิทยาเชิงกฎหมาย (Regulatory toxicology) เป็นสาขาที่เกี่ยวกับการควบคุมความเสี่ยงที่เกิดจากสารเคมีชนิดต่างๆ ซึ่งนำมาใช้เป็น ยา เครื่องสำอาง สารเติมแต่งในอาหาร หรือใช้ในอุตสาหกรรม โดยการออกเป็นกฎหมายและข้อบังคับ (Law and regulation) เช่นการกำหนดระดับค่าความปลอดภัย โดยการนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาทางพิษวิทยาเชิงกลไกและพิษวิทยาเชิงบรรยายมาทำการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment)

นอกจากสาขาหลักที่กล่าวมาแล้ว ยังมีสาขาย่อยในกลุ่มพิษวิทยาประยุกต์ (Applied toxicology) ซึ่งเป็นการนำความรู้ทางด้านพิษวิทยาไปใช้ในด้านต่างๆ ดังนี้

- พิษวิทยาคลินิก (Clinical toxicology) เป็นสาขาที่นำวิชาพิษวิทยามาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ มุ่งเน้นในเรื่องการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษ อาการของโรค การวินิจฉัย การรักษา การให้ยาต้านพิษ เป็นต้น [5]
- พิษวิทยาสัตวแพทยศาสตร์ (Veterinary toxicology) เป็นสาขาที่นำวิชาพิษวิทยามาใช้ประโยชน์ทางสัตวแพทยศาสตร์ มุ่งเน้นการวินิจฉัยและการรักษาอาการพิษในสัตว์ ทั้งในสัตว์เลี้ยง สัตว์เศรษฐกิจ และสัตว์ป่า
- พิษวิทยานิติ หรือ นิติพิษวิทยา (Forensic toxicology) เป็นสาขาที่ใช้ความรู้ทางด้านพิษวิทยาในทางนิติวิทยาศาสตร์ เช่น การตรวจพิสูจน์หาสารพิษในศพ ในร่างกายผู้เสียหาย หรือในสิ่งแวดล้อมที่เกิดเหตุ เพื่อนำข้อมูลหลักฐานมาใช้ในทางกฎหมาย [3]
- พิษวิทยาอาหาร (Food toxicology) เป็นสาขาที่มุ่งเน้นในการพิจารณาความเป็นพิษในอาหาร การวิเคราะห์สารเติมแต่ง (Food additive) และสารปนเปื้อน (Contaminant) ในอาหาร รวมถึงผลของพิษนั้นต่อผู้ที่บริโภคเข้าไป [6]
- พิษวิทยาสิ่งแวดล้อม (Environmental toxicology) สาขานี้เป็นสาขาย่อยในกลุ่มพิษวิทยาประยุกต์ที่มีการพัฒนาองค์ความรู้ ความก้าวหน้า และมีจำนวนผู้ให้ความสนใจมากที่สุดในปัจจุบัน เป็นสาขาที่นำความรู้ทางด้านพิษวิทยามาประยุกต์ใช้ในการพิทักษ์สิ่งแวดล้อม โดยมุ่งเน้นศึกษาและควบคุมผลกระทบของสารพิษหรือมลพิษที่มีต่อสิ่งแวดล้อมและสิ่งมีชีวิตที่อยู่ในสิ่งแวดล้อม การกระจายตัวของสารพิษไปตามตัวกลางชนิดต่างๆ เช่น ดิน น้ำ อากาศ
- พิษวิทยานิเวศน์ (Ecotoxicology) เป็นสาขาย่อยของพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม มุ่งเน้นศึกษาผลกระทบของสารพิษต่อพลวัตของระบบนิเวศน์ การถ่ายทอดไปตามห่วงโซ่อาหาร ลักษณะการสะสมของสารพิษ และผลกระทบต่อระบบนิเวศน์โดยรวม
- พิษวิทยาพฤติกรรม (Behavioral toxicology) เป็นสาขาย่อยที่มุ่งเน้นศึกษาผลของสารพิษที่มีต่อ การเรียนรู้ ความจำ และพฤติกรรม ของคนและสัตว์ที่ได้รับสารพิษเข้าไป
- พิษวิทยาอาชีพ (Occupational toxicology) หรือในอดีตเรียกว่า พิษวิทยาอุตสาหกรรม (Industrial toxicology) เป็นสาขาที่นำความรู้ทางด้านพิษวิทยามาใช้ในทางอาชีวอนามัย โดยมุ่งเน้นศึกษาและควบคุมผลกระทบของสารพิษที่คนทำงานได้รับจากการทำงาน ไม่ว่าจะในงานภาคอุตสาหกรรม ภาคเกษตรกรรม หรือภาคบริการ จนทำให้เกิดโรคพิษจากการทำงานขึ้น [7]

ชนิดของสารเคมี (Chemical classes)

ต่อไปจะกล่าวถึงการแบ่งกลุ่มชนิดของสารเคมี เนื่องจากสารเคมีในโลกนี้มีอยู่มากมายหลายชนิด ทั้งสารเคมีที่มีอยู่ในธรรมชาติ และสารเคมีที่มนุษย์สังเคราะห์ขึ้น แต่ละชนิดก็มีความแตกต่างกันทั้งในสูตรโครงสร้าง วัตถุประสงค์ของการทำงาน ลักษณะทางกายภาพ และลักษณะของการเกิดพิษ เนื่องจากจำนวนและความหลากหลายที่มีอย่างมากมาย ทำให้การแบ่งกลุ่มชนิดของสารเคมี ไม่มีเกณฑ์ใดที่จะแบ่งได้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์ครอบคลุมได้ทั้งหมด

การแบ่งกลุ่มชนิดของสารเคมี หากจะแบ่งตามสถานะของสารเคมีที่อุณหภูมิห้อง อาจแบ่งได้เป็นสารเคมีที่เป็นของแข็ง (Solid) ของเหลว (Liquid) และแก๊ส (Gas) หากแบ่งตามความไวไฟ อาจแบ่งได้เป็นสารเคมีที่ไวไฟ (Flammable) กับสารเคมีที่ไม่ไวไฟ (Non-flammable) หากแบ่งตามการเกิดปฏิกิริยา (Reactivity) อาจแบ่งได้เป็นกลุ่มๆ เช่น สารที่ก่อการระเบิดได้ (Explosive) สารออกซิไดส์ (Oxidizer) สารกัดกร่อน (Corrosive) สารเฉื่อย (Inert) เป็นต้น

หากแบ่งตามคุณสมบัติตามตารางธาตุ อาจแบ่งได้เป็นกลุ่มธาตุ (Element) กับสารประกอบ (Compound) ในกลุ่มธาตุแบ่งย่อยได้อีก เช่น กลุ่มโลหะ (Metal) กึ่งโลหะ (Metalloid) อโลหะ (Non-metal) ฮาโลเจน (Halogen) แก๊สเฉื่อย (Inert gas) ในส่วนของสารประกอบ อาจแบ่งตามลักษณะองค์ประกอบของธาตุในโมเลกุล เป็น สารประกอบอนินทรีย์ (Inorganic compound) กับสารประกอบอินทรีย์ (Organic compound) สารประกอบอนินทรีย์แบ่งตามสูตรโครงสร้างเคมีได้เป็นหลายกลุ่ม เช่น กรด (Acid) เกลือ (Salt) ด่าง (Base) สารประกอบอนินทรีย์ ถ้ามีคาร์บอน (Carbon) กับไฮโดรเจน (Hydrogen) เป็นธาตุหลักในโมเลกุลจะเรียกว่าสารประกอบไฮโดรคาร์บอน (Hydrocarbon) ถ้ามีธาตุฮาโลเจนมาผสมจะเรียกว่า ฮาโลจิเนตไฮโดรคาร์บอน (Halogenated hydrocarbon) ซึ่งจะทำให้สลายตัวในธรรมชาติได้ยากขึ้น สารประกอบอินทรีย์แบ่งตามสูตรโครงสร้างได้เป็นกลุ่ม อะลิฟาติก (Aliphatic) อะลิไซคลิก (Alicyclic) และอะโรมาติก (Aromatic) ตามลำดับ สารประกอบต่างๆ อาจมีหมู่พิเศษ (Functional group) ทำให้มีลักษณะทางกายภาพหรือการเกิดพิษที่คล้ายคลึงกัน เช่น แอลกอฮอล์ (Alcohol) อีเทอร์ (Ether) เอสเทอร์ (Ester) คีโตน (Ketone) อัลดีไฮด์ (Aldehyde) ไกลคอล (Glycol) เอมีน (Amine) เอไมด์ (Amide) เป็นต้น

หากแบ่งตามวัตถุประสงค์ในการใช้ อาจแบ่งได้เป็น สารเคมีที่พบตามธรรมชาติ (Natural occurring chemical) เช่น พิษจากสัตว์ (Animal toxin) พิษจากพืช (Plant toxin), สารเคมีทางการเกษตร (Agricultural chemical) เช่น สารปราบศัตรูพืช (Pesticide), สารเคมีที่ใช้ในอุตสาหกรรม (Industrial chemical) เช่น ตัวทำละลาย (Solvent), ยา (Medicine), สารเสพติด (Drug of abuse), สารเติมแต่งในอาหาร (Food additive), เชื้อเพลิง (Fuel), สารที่ได้จากการเผาไหม้ (Combustion product) เหล่านี้เป็นต้น

หากแบ่งตามลักษณะการเกิดพิษ อาจแบ่งได้เป็นกลุ่มที่ก่อพิษเฉียบพลัน (Acute effect) ก่อพิษเรื้อรัง (Chronic effect) ก่อมะเร็ง (Carcinogen) ก่อความพิการต่อทารกในครรภ์ (Teratogen) ก่อการกลายพันธุ์ (Mutagen) เป็นต้น หากแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ อาจแบ่งได้เป็นกลุ่ม เช่น สารยับยั้งเอนไซม์อะเซทิลโคลีนเนสเตอเรส (Acetylcholinesterase inhibitor) สารก่อเมทฮีโมโกลบิน (Methemoglobin inducer) แก๊สสำลัก (Asphyxiant gas) เป็นต้น

ลักษณะความเป็นพิษ (Characteristics of toxic response)

คำที่เกี่ยวกับความเป็นพิษนั้นมีหลายคำ เช่น คำว่า “สารพิษ” นั้น หากจะกล่าวถึงสารเคมีที่เป็นพิษในภาพกว้างทั้งหมด เราอาจใช้คำว่า “Poison” หรือ “Toxic substance” ก็ได้ แต่คำที่มีความหมายถึงสารพิษบางคำจะมีความจำเพาะเจาะจงลงไป เช่น คำว่า “Toxin” จะหมายถึงสารพิษที่เกิดจากสิ่งมีชีวิตในธรรมชาติทั้งจากพืชและสัตว์ ส่วนคำว่า “Venom” นั้นมีความหมายจำเพาะเจาะจงกว่า คือหมายถึงสารพิษจากสัตว์ที่ได้รับโดยการฉีดเข้าสู่ร่างกายผ่านการกัด (Bite) หรือต่อย (Sting) เท่านั้น ส่วนคำว่า “Toxicant” จะหมายถึงสารพิษที่เกิดจากกิจกรรมหรือการผลิตของมนุษย์ [2]

ส่วนคำว่า “สิ่งคุกคาม (Hazard)” และคำว่า “มลพิษ (Pollutant)” จะมีความหมายกว้างกว่าคำว่าสารพิษ คำว่าสิ่งคุกคามหมายถึงสิ่งหรือสภาพการณ์ใดๆ ก็ตามที่เกี่ยวข้องอันตรายต่อสุขภาพได้ ซึ่งในที่นี้ก็จะรวมถึงสารพิษด้วย ส่วนคำว่ามลพิษมักใช้ในทางสิ่งแวดล้อม หมายถึงสิ่งคุกคามใดๆ ที่กระจายตัวอยู่ในสิ่งแวดล้อมแล้วสามารถก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพได้ ซึ่งก็จะรวมถึงสารพิษด้วยเช่นกัน

อีกคำหนึ่งที่ควรทำความเข้าใจคือคำว่า “สารแปลกปลอม (Xenobiotic)” คำนี้หมายถึงสารเคมีที่ตรวจพบอยู่ในร่างกาย แต่ปกติแล้วจะเป็นสารที่ร่างกายไม่ได้สร้างขึ้น หรือไม่ได้คาดหมายว่าจะพบอยู่ในร่างกายสิ่งมีชีวิตนั้น ตัวอย่างของสารแปลกปลอมในมนุษย์ เช่น ยาปฏิชีวนะ (Antibiotic) สารเสพติด (Drug of abuse) หรือสารพิษ (Poison) เป็นต้น

ลักษณะของความเป็นพิษที่เกิดขึ้นกับสิ่งมีชีวิตนั้นมิได้หลายแบบ เมื่อมนุษย์ได้รับสารพิษเข้าไป อาจเกิดอาการพิษขึ้นในทันทีทันใด (Immediate effect) หรือเกิดอาการพิษขึ้นในช่วงเวลาต่อมาอีกนาน (Delayed effect) ก็ได้ ผลกระทบที่เกิดขึ้นอาจเป็นชนิดเฉียบพลัน (Acute effect) หรือเป็นชนิดเรื้อรังก่ออาการยาวนาน (Chronic effect) ผลกระทบแบบเฉียบพลันที่ร้ายแรงที่สุดของสารพิษก็คือทำให้ตาย ในการบอกความรุนแรงของพิษของสารเคมี วิธีหนึ่งจึงใช้การบอกด้วยค่า Median lethal dose เช่น ค่า Lethal dose, 50 % (LD_{50}) เป็นต้น ค่า LD_{50} นี้หมายถึงขนาดของสารเคมี ที่ทำให้กลุ่มประชากรทดลอง (ส่วนใหญ่ก็คือสัตว์ทดลอง) ได้รับแล้วตายไปเป็นจำนวน 50 % ของทั้งหมด ค่านี้ใช้บอกความรุนแรงของความเป็นพิษของสารเคมีชนิดต่างๆ เช่น ค่า LD_{50} ของผงชูรส (Monosodium glutamate) ในหนูทดลองโดยการให้กินทางปาก อยู่ที่ 16,600 mg/kg [8] ในขณะที่ค่า LD_{50} ของคูมาริน (Coumarin) ในหนูทดลองโดยการให้กินทางปาก อยู่ที่ 290 mg/kg [9] เป็นต้น ข้อดีของการใช้ค่า LD_{50} บอกระดับความเป็นพิษก็คือเข้าใจได้ง่าย แต่ก็มีข้อจำกัดอยู่เช่นกัน คือค่านี้จะต่างกันไปในสัตว์แต่ละสปีชีส์ที่ใช้ทดลอง ตามวิธีการให้สารพิษ เช่น ฉีด กิน สูดหายใจ และค่านี้จะสะท้อนถึงแต่ผลเฉียบพลัน (Acute effect) ของสารพิษ ไม่ได้รวมถึงผลกระทบด้านอื่นๆ เช่น การก่อมะเร็ง หรือผลต่อทารกในครรภ์ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้แม้ในระดับที่ต่ำกว่าค่า LD_{50} มาก อีกคำหนึ่งที่มีความหมายคล้ายคลึงกันคือค่า Lethal concentration, 50 % (LC_{50}) หมายถึงความเข้มข้นของสารเคมี (ในอากาศหรือในน้ำ) ที่ทำให้กลุ่มประชากรทดลองได้รับแล้วตายไป 50 % ค่า LC_{50} จะใช้บอกความเป็นพิษของสารเคมีได้ในกรณีที่ทำการทดลองให้สารพิษด้วยวิธีให้สูดหายใจหรือให้อยู่ในน้ำที่มีสารพิษ

ผลกระทบต่อร่างกายจากสารพิษ มีทั้งเป็นแบบที่หายได้ (Reversible effect) และแบบที่ถาวร (Irreversible effect) ผลเสียต่ออวัยวะบางอย่างที่เซลล์สามารถแบ่งตัวขึ้นใหม่ได้ เช่น ตับหรือลำไส้ มักจะหายกลับมาเป็นปกติได้ ในขณะที่ผลเสียต่ออวัยวะบางอย่างที่เซลล์แบ่งตัวใหม่ไม่ได้ อย่างสมองหรือเส้นประสาทมักถาวร กรณีของปอดถ้าเนื้อเยื่อปอดกลายเป็นพังผืดไปแล้วผลเสียก็จะถาวร กรณีของมะเร็งหรือความพิการของทารกในครรภ์ เมื่อเกิดขึ้นก็จัดว่าเป็นผลเสียถาวรเช่นกัน

อาการพิษเฉพาะที่ (Local effect) และอาการพิษตามระบบร่างกาย (Systemic effect) อาการพิษบางอย่างเกิดขึ้นกับอวัยวะตำแหน่งที่สัมผัสสารพิษเท่านั้น ในขณะที่อาการพิษบางอย่างเกิดขึ้นได้ตามระบบและส่งผลไปทั่วร่างกาย เนื่องจากสารเคมีดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและกระจายไปก่อพิษตามส่วนต่างๆ ตัวอย่างของอาการพิษเฉพาะที่ เช่น การระคายเคืองที่ผิวหนังเมื่อสัมผัสกับสารตัวทำลาย หรือการอักเสบที่เยื่อตาหรือเยื่อบุจมูกเมื่อสัมผัสกับละอองกรด ส่วนตัวอย่างของอาการพิษตามระบบที่เกิดไปทั่วร่างกาย เช่น พิษของตะกั่วที่ทำให้เกิดอาการได้ในหลายระบบ ทั้งโลหิตจาง อ่อนแรง ข้อมือตกรวม เลื่อม ปวดท้อง เป็นหมัน และไตเสื่อม เป็นต้น

การแพ้ (Allergy) เป็นลักษณะการเกิดพิษแบบพิเศษแบบหนึ่ง เกิดจากการที่ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อสารพิษอย่างมากผิดปกติ (Hypersensitivity) เมื่อร่างกายได้รับสารพิษแล้ว ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายจะจดจำสารพิษนั้นไว้ เมื่อร่างกายได้รับสารพิษนั้นอีกครั้ง แม้ในปริมาณที่น้อยมาก ระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติก็จะแสดงปฏิกิริยาตอบโต้ต่อสารพิษนั้นทำให้เกิดอาการแพ้ขึ้น อาการแพ้อาจเป็นเพียงผื่นขึ้นเล็กน้อย คัน บวม แดง ไปจนถึงอาการหลอดลมตีบ ช็อกและเสียชีวิต (Anaphylactic shock) อาการแพ้จะเกิดขึ้นกับคนเพียงบางคนเท่านั้น

อาการพิษที่เกิดแบบไม่แน่นอน (Idiosyncratic effect) คือการที่สารพิษนั้นก่อให้เกิดอาการมากหรือน้อยผิดปกติไปกว่าที่ควรจะเป็นในคนบางคน สาเหตุของอาการพิษที่เกิดแบบไม่แน่นอนหรือไม่ปกตินี้ หากพิสูจน์ทราบลงไปโดยละเอียดมักจะพบว่า มีสาเหตุมาจากพันธุกรรมเป็นหลัก ตัวอย่างของอาการพิษที่เกิดแบบไม่แน่นอน เช่น ในคนบางคนเมื่อได้รับยาคลายกล้ามเนื้อ Succinylcholine ในขนาดมาตรฐานเข้าไปแล้ว จะเกิดอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงและหายใจล้มเหลวมากกว่าคนปกติ เนื่องจากมีลักษณะพันธุกรรมแบบ Genetic polymorphism ที่ทำให้คนกลุ่มนี้สร้างเอนไซม์ Butyrylcholinesterase ขึ้นมาเป็นแบบที่เปลี่ยนแปลงยา Succinylcholine ได้น้อยกว่าคนปกติ หรือในคนบางคน จะไวต่อการได้รับสารพิษกลุ่ม Methemoglobin inducer เช่น Nitrite มากกว่าคนทั่วไป เนื่องจากมีพันธุกรรมที่ผิดปกติแบบ Autosomal recessive ทำให้ขาดเอนไซม์ NADH-cytochrome b5 reductase ซึ่งใช้ในการเปลี่ยนแปลง Methemoglobin เป็นต้น [2]

การก่อพิษแบบพิเศษอีกกลุ่มหนึ่งคือการก่อให้เกิดโรคมะเร็ง (Carcinogenesis) ซึ่งส่วนใหญ่ต้องใช้เวลายาวนานหลายปี หลังจากการสัมผัสสารพิษครั้งแรก จึงจะเกิดโรคมะเร็งขึ้นได้ การก่อให้เกิดความผิดปกติต่อทารกในครรภ์ (Teratogenic) เกิดจากการที่มารดาได้รับสารพิษในขณะที่ตัวอ่อนในครรภ์กำลังพัฒนาอวัยวะร่างกาย แล้วทำให้เกิดความผิดปกติ พิการ หรือเสียชีวิตของทารกในครรภ์ขึ้น การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagenesis) เป็นลักษณะการก่อพิษอีกแบบหนึ่งที่ทำให้พันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตเปลี่ยนแปลงไปจากปกติ

ปฏิกริยาระหว่างสารเคมีในร่างกาย (Interaction of chemicals) เมื่อสารเคมีเข้าไปในร่างกายหลายชนิดพร้อมกัน นอกจากจะก่อพิษของแต่ละชนิดเองแล้ว ยังสามารถทำปฏิกริยาระหว่างกันในการสร้างผลกระทบให้กับร่างกายด้วย การทำปฏิกริยาที่ว่านี้ได้หลายแบบ ได้แก่ (1) Additive effect คือการที่มีสารเคมีสองชนิดเข้าสู่ร่างกาย แล้วก่อผลกระทบร่วมกัน โดยเหมือนกับเอาพิษของสารเคมีสองตัวมาบวกกัน (2) Synergistic effect คือการที่สารเคมีสองชนิดเข้าสู่ร่างกาย แล้วก่อผลกระทบร่วมกันได้มากกว่าเอาผลจากสารเคมีแต่ละชนิดมาบวกรวมกัน โดยผลกระทบที่เกิดจะเกิดเป็นเท่าทวีคูณ (3) Potentiation effect คือสารเคมีชนิดหนึ่งไม่ก่ออาการพิษนี้ แต่เมื่อได้รับร่วมกับสารเคมีอีกชนิดหนึ่งที่เกิดอาการพิษได้ จะสนับสนุนให้เกิดพิษต่อร่างกายรุนแรงขึ้น และ (4) Antagonistic effect หรือ Antagonism คือสารเคมีสองชนิดยับยั้งกันเองจนไม่เกิดผลกระทบต่อร่างกายหรือเกิดผลกระทบต่อร่างกายลดลง หลักการของ Antagonism นี้ นำมาใช้ในการรักษาพิษจากสารเคมีได้ โดยการให้สารต้านพิษ (Antidote) เข้าไปในร่างกาย เพื่อไปออกฤทธิ์ต้านกับสารพิษที่ได้รับ

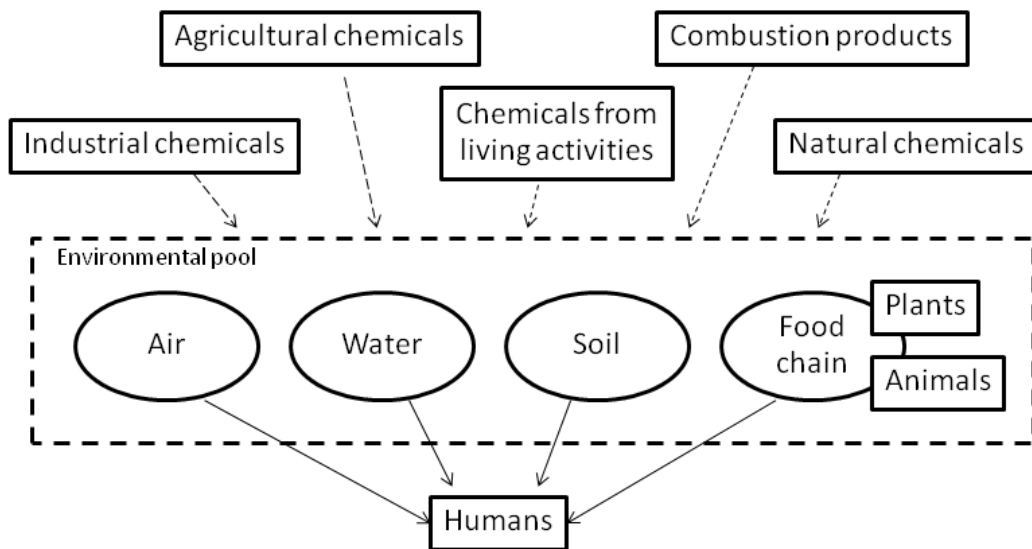
ความทน (Tolerance) หมายถึงปรากฏการณ์ที่คนบางคนได้รับสารพิษเข้าไปแล้วในขนาดที่น่าจะทำให้เกิดพิษ แต่ไม่เกิดอาการพิษขึ้นหรือเกิดน้อยกว่าปกติ สาเหตุของความทนนี้เกิดจากหลายปัจจัย ปัจจัยหนึ่งอาจเกิดจากการที่เคยได้รับสารพิษชนิดนั้นมาแล้วในอดีต ทำให้ร่างกายสร้างกลไกบางอย่างขึ้นมาต้านทานต่อสารพิษ เช่น เมื่อดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วนำไปเพิ่มการเปลี่ยนรูปที่ตับ ทำให้สารพิษนั้นไปถึงอวัยวะเป้าหมายได้น้อยลง หรือเพิ่มปริมาณโปรตีนในเลือดมาจับกับสารพิษนั้นไว้ หรือเพิ่มความต้านทานการเกิดพิษที่อวัยวะเป้าหมายนั้น

อีกคำหนึ่งที่มีความหมายตรงข้ามกับความทน (Tolerance) ก็คือคำว่าความไวรับ (Susceptible) คำๆ นี้ส่วนใหญ่จะใช้ในทางระบาดวิทยาอย่างไม่จำเพาะเจาะจง มักจะหมายถึงกลุ่มประชากรที่มีโอกาสในการเกิดพิษขึ้นได้ง่ายกว่าประชากรปกติ เช่น ในกลุ่มสตรีที่ตั้งครรภ์ก็จะมี ความไวรับต่อพิษของสารตะกั่วมากกว่าคนปกติ หรือคนที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมบางคนก็อาจมีความไวรับในการเกิดพิษต่อสารกลุ่ม Methemoglobin inducer เช่น Nitrite มากกว่าคนปกติ ดังนี้ เป็นต้น

กระบวนการพิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

ในส่วนต่อไปจะกล่าวถึงเส้นทางและกระบวนการเปลี่ยนแปลงในร่างกายของสารพิษ ทั้งการดูดซึม (Absorption) การกระจายตัว (Distribution) การกักเก็บ (Storage) การเปลี่ยนรูป (Biotransformation) และการขับออกจากร่างกาย (Excretion) การศึกษากระบวนการเหล่านี้ของสารพิษรวมเรียกว่าวิชาพิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics)

ก่อนจะกล่าวถึงการเข้าสู่ร่างกายของสารเคมี ขอกกล่าวถึงวิถีของสารเคมีที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมก่อน สารเคมีเมื่อถูกปล่อยออกมาจากแหล่งกำเนิด (Source) จะเข้าสู่ตัวกลาง (Media) ในสิ่งแวดล้อม เช่น อากาศ (Air) น้ำ (Water) ดิน (Soil) อาหาร (Food) จากนั้นจึงมาเข้าสู่ร่างกายของมนุษย์และสัตว์ โดยทั่วไปเมื่อยังออกห่างจากแหล่งกำเนิดเท่าใด ก็มีแนวโน้มว่าความเข้มข้นของสารเคมีในตัวกลางจะเจือจางลงเท่านั้น (Dilution) แต่ก็ยังมีข้อยกเว้นอยู่บ้างบางประการ เช่น ในการกินกันต่อเป็นทอดๆ ของพืชและสัตว์ในห่วงโซ่อาหาร เมื่อสัตว์ในห่วงโซ่อาหารระดับบนกินพืชและสัตว์ในห่วงโซ่อาหารระดับล่างที่มีการปนเปื้อนสารเคมีเข้าไปมากๆ อาจทำให้สัตว์นั้นได้รับสารเคมีสะสมไว้ที่เนื้อเยื่อในความเข้มข้นสูงได้ เราเรียกปรากฏการณ์นี้ว่าเกิด การสะสมทางชีวภาพ (Bioaccumulation) เมื่อมนุษย์นำสัตว์ที่มีการสะสมทางชีวภาพมากิน ก็จะทำให้เกิดอาการพิษขึ้นได้ ตัวอย่างเช่นกรณีการสะสมสารปรอทอินทรีย์ในเนื้อของปลาขนาดใหญ่ ทำให้คนกินปลาเป็นโรคพิษปรอท ในสิ่งแวดล้อม สารเคมียังสามารถกระจายตัว ย่อยสลาย หรือเปลี่ยนรูปไปได้โดยกลไกต่างๆ เช่น สารเคมีในอากาศเมื่อได้รับแสงแดด ซึ่งมีคลื่นรังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet) อยู่ สามารถก่อปฏิกิริยาเคมีแสง (Photochemical reaction) ทำให้เปลี่ยนรูปไปได้ หรือสารเคมีในน้ำและดิน สามารถถูกแบคทีเรียย่อยสลาย (Biodegradation) จนสูญสลายกลายเป็นสารเคมีอื่นไปได้ ดังนั้นเป็นต้น ภาพที่ 1 แสดงถึงเส้นทางที่สารเคมีในสิ่งแวดล้อมรอบตัวเราจะเข้ามาสู่ร่างกายมนุษย์ได้

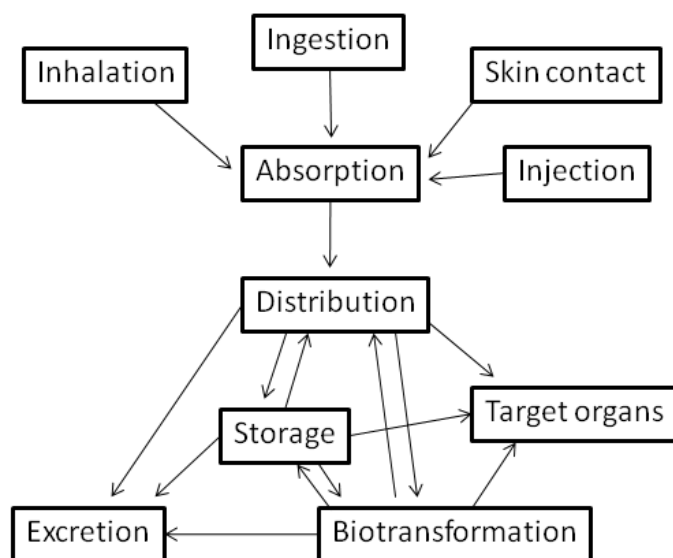


ภาพที่ 1 แสดงเส้นทางที่สารเคมีในสิ่งแวดล้อมรอบตัวเราจะเข้ามาสู่ร่างกายมนุษย์ได้

มนุษย์เราสามารถได้รับสารเคมีจากสิ่งแวดล้อมรอบตัวเข้าสู่ร่างกายได้หลายทาง ตั้งแต่การกินโดยตั้งใจ การกินโดยไม่ตั้งใจ การใช้เป็นเครื่องอุปโภค การใช้เป็นเครื่องสำอาง การใช้ทาผิว การใช้เป็นยา การใช้เป็นวัคซีน การใช้เป็นสารเสพติด การใช้เป็นเครื่องมือ การใช้ฆ่าตัวตาย การใช้ฆาตกรรม การได้รับจากการทำงาน หรือการได้รับจากมลพิษแวดล้อม ในทุกวันมนุษย์ทุกคนต้องได้รับสารเคมีจากเหตุต่างๆ ดังที่กล่าวมาไม่มากนักน้อย เข้าสู่ร่างกายเป็นประจำ

เมื่อได้รับสารเคมีที่เป็นพิษเข้าสู่ร่างกายแล้ว การศึกษาเส้นทางและกระบวนการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในร่างกาย เราเรียกว่าวิชาพิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetics) ซึ่งเป็นการศึกษาถึงกระบวนการหลัก 5 อย่างคือ การดูดซึม (Absorption) การกระจายตัว (Distribution) การกักเก็บ (Storage) การเปลี่ยนรูป (Biotransformation) และการขับออก (Excretion) ของสารพิษในร่างกาย ส่วนการศึกษาในขั้นตอนที่สารพิษออกฤทธิ์ทำปฏิกิริยา (Interaction) กับโมเลกุลหรืออวัยวะเป้าหมาย (Target organ) ในระดับเซลล์หรือโมเลกุลนั้นจะเรียกว่าวิชาพิษพลวัต (Toxicodynamics) วิชาพิษจลนศาสตร์และวิชาพิษพลวัตมีส่วนช่วยให้เราเข้าใจถึงกลไกการเกิดพิษ และลักษณะการเกิดพิษของสารเคมีชนิดต่างๆ ได้มากขึ้น หากเป็นการศึกษาลักษณะนี้ ที่เกี่ยวกับยาในวิชาเภสัชศาสตร์แล้ว ก็จะเปลี่ยนมาใช้เป็นคำว่า เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และเภสัชพลวัต (Pharmacodynamics) แทน ตามลำดับ

กระบวนการทางด้านพิษจลนศาสตร์อันดับแรกที่ขอกกล่าวถึงคือ กระบวนการดูดซึมสารพิษเข้าสู่ร่างกาย (Absorption) การได้รับสัมผัส (Exposure) สารพิษในสิ่งแวดล้อมเข้าสู่ร่างกายนั้น มีช่องทาง (Route of exposure) หลักๆ อยู่ 3 ช่องทาง คือ ทางการกินเข้าสู่ทางเดินอาหาร (Ingestion) ทางการสูดหายใจเข้าสู่ทางเดินหายใจ (Inhalation) และทางการดูดซึมเข้าสู่ผิวหนัง (Skin absorption) ช่องทางการเข้าสู่ร่างกายเหล่านี้ ปลายทางจะเป็นเนื้อเยื่อที่มีหลอดเลือดฝอยรองรับการดูดซึมสารเคมีเข้าสู่ร่างกายได้ โดยพื้นที่ผิวในการดูดซึม ทางเดินอาหารจะมีพื้นที่ผิวมากที่สุด คือเท่ากับประมาณหนึ่งสนามฟุตบอล ทางเดินหายใจมีพื้นที่ผิวรองลงมา คือเท่ากับประมาณหนึ่งสนามเทนนิส และผิวหนังมีพื้นที่ผิวน้อยที่สุด คือเท่ากับประมาณครึ่งหนึ่งของโต๊ะปิงปอง แต่ละช่องทางเมื่อได้รับสัมผัสสารพิษก็จะมีผลแตกต่างกันต่อการเกิดพิษเฉพาะที่ ทางการหายใจก็จะเกิดอาการทางระบบหายใจได้มาก เช่น แสบคอ หอบเหนื่อย ปอดบวม น้ำ ทางการกินก็จะเกิดอาการในระบบทางเดินอาหาร เช่น แสบท้อง ปวดท้อง ทางเดินอาหารเป็นแผล ส่วนทางผิวหนังก็จะเกิดอาการขึ้นที่ผิวหนัง เช่น คัน ผื่นแดง ตุ่มน้ำ เหล่านี้เป็นต้น สารเคมีบางอย่างก็ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดีในบางช่องทาง แต่อาจดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ไม่ดีในบางช่องทาง เช่นปรอทบริสุทธิ์ เมื่อเป็นไอจะดูดซึมเข้าสู่ทางเดินหายใจได้ดีมาก แต่เมื่อกินเข้าไปหรือสัมผัสกับผิวหนัง จะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแทบไม่ได้เลย เป็นต้น ภาพที่ 2 แสดงช่องทางการเข้าสู่ร่างกายของสารเคมีและกระบวนการที่เกิดขึ้นต่อจากนั้น



ภาพที่ 2 ความสัมพันธ์ของกระบวนการต่างๆ ทางด้านพิษจลนศาสตร์

ช่องทางการสัมผัสสารเคมีจากการประกอบอาชีพ (Occupational exposure) ส่วนใหญ่จะได้รับจากการสูดหายใจเอาสารเคมีที่ปนเปื้อนอยู่ในอากาศเข้าไปมากที่สุด ช่องทางการสัมผัสอันดับรองลงมาคือทางผิวหนัง โดยการสัมผัสกับสารเคมีที่เป็นของเหลวในระหว่างการทำงาน ในการพิจารณาการสัมผัสสารเคมีนั้น ต้องดูปัจจัยหลายอย่าง เช่น ขนาดการสัมผัส (Dose) ซึ่งหมายถึงปริมาณของสารเคมีที่ร่างกายได้รับเข้าไป ระยะเวลาในการสัมผัส (Duration) และความถี่ในการสัมผัส (Frequency) โดยทั่วไปถ้าระยะเวลาในการสัมผัสยาวนาน และความถี่ในการสัมผัสเกิดขึ้นบ่อย ก็มีแนวโน้มว่า ขนาดที่ได้รับสัมผัสสารพิษนั้นน่าจะสูง

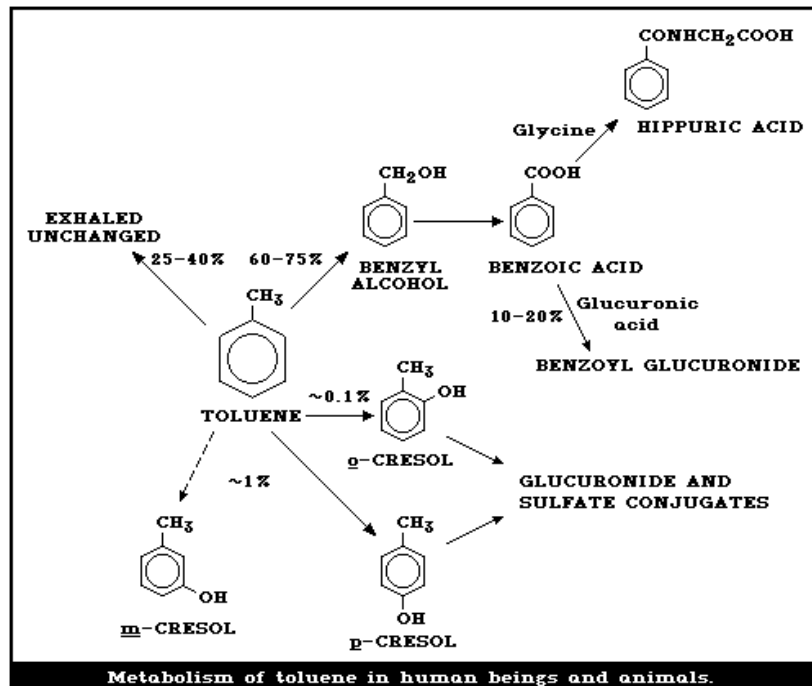
นอกจากช่องทางเข้าหลักแล้ว ยังมีกรณีพิเศษที่สารเคมีจะเข้าสู่ร่างกายได้ ซึ่งพบได้ในการให้ยาทางการแพทย์หรือในการทดลอง คือการให้โดยการฉีดเข้าสู่ร่างกายโดยตรง (Injection) การฉีดสารเคมีเข้าสู่ร่างกาย อาจฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Intravenous; IV) ฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ (Intramuscular; IM) ฉีดเข้าทางหน้าท้อง (Intraperitoneal; IP) หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous; SC) การฉีดสารเคมีเข้าสู่ร่างกายในช่องทางต่างกัน ก็จะมีผลต่อการเกิดพิษที่ต่างกันไปด้วย เช่น การฉีดสารเคมีเข้าทางหลอดเลือดดำนั้น เป็นการนำสารเคมีเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง การออกฤทธิ์ทำให้เกิดอาการพิษ (ในกรณีสารพิษ) หรือทำให้เกิดผลการรักษา (ในกรณียา) ย่อมจะรวดเร็วกว่าการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อหรือทางใต้ผิวหนัง เป็นต้น

เมื่อสารเคมีดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะกระจายตัว (Distribution) ไปตามอวัยวะต่างๆ ช่องทางในการกระจายตัวที่สำคัญที่สุดก็คือผ่านทางกระแสเลือด (Blood circulation) นั่นเอง สารเคมีบางชนิดก็จะจับกับโมเลกุลของโปรตีนที่อยู่ในกระแสเลือด เพื่อให้พาไปยังอวัยวะต่างๆ ได้ สำหรับสมองนั้น จะเป็นอวัยวะพิเศษที่มีข้อจำกัดในการกระจายตัวของสารเคมี เนื่องจากมี Blood brain barrier เป็นเครือข่ายป้องกันไว้อยู่ สารเคมีที่สามารถผ่าน Blood brain barrier ไปได้เท่านั้น จึงจะสามารถก่อผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ สารเคมีบางชนิดก็สามารถผ่านจากแม่ไปสู่ทารกในครรภ์ทางรก และบางชนิดก็สามารถผ่านจากแม่ไปสู่ทารกที่คลอดแล้วทางน้ำนมได้ด้วย

เมื่อกระจายตัวไปสู่ส่วนต่างๆ ของร่างกายแล้ว สารเคมีบางส่วนจะเกิดการสะสม (Storage) เอาไว้ใน อวัยวะบางอย่าง โดยกระดูก กล้ามเนื้อ และไขมัน เป็นอวัยวะที่มีแนวโน้มจะเป็นแหล่งเก็บสะสมของสารเคมี ทำให้มันมีความเข้มข้นในอวัยวะเหล่านั้นมาก และในระยะยาวอาจก่อให้เกิดผลชนิดเรื้อรังได้ตามมา อีกด้านหนึ่งเมื่อกระจายตัวไปสู่อวัยวะเป้าหมาย (Target organ) ซึ่งก็คืออวัยวะที่มีโอกาสเกิดผลกระทบต่อสารเคมีชนิดนั้นได้แล้ว ที่ขนาดระดับหนึ่งก็จะเกิดการทำปฏิกิริยาด้วยกลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action) แบบต่างๆ เช่น ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำลายรหัสพันธุกรรม ทำลายโมเลกุลโปรตีน ไปจนถึงทำลายเซลล์ และทำให้เกิดอาการพิษขึ้น อวัยวะเป้าหมายไม่จำเป็นต้องเป็นอวัยวะที่มีระดับความเข้มข้นของสารพิษสูงที่สุดในร่างกาย แต่มักจะเป็นอวัยวะที่เสี่ยงต่อการได้รับผลกระทบมากที่สุด สารเคมีแต่ละชนิดก็มีอวัยวะเป้าหมายแตกต่างกันไป สารเคมีบางตัวอาจมีอวัยวะเป้าหมายมากกว่าหนึ่งอวัยวะก็ได้ อวัยวะที่มักเป็นเป้าหมายในการเกิดพิษบ่อยที่สุดก็คือระบบประสาทส่วนกลาง รองลงมาคือระบบเลือด และอวัยวะภายใน เช่น ตับ ไต หัวใจ ปอด [2]

ในระหว่างอยู่ในร่างกาย สารเคมีบางส่วนก็อาจถูกเปลี่ยนรูป (Biotransformation) ไปเป็นสารเคมีชนิดอื่นได้ การเปลี่ยนรูปสารเคมีนี้เป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการเมตาบอลิซึม (Metabolism) และสารที่ได้จากกระบวนการเมตาบอลิซึมนั้นเราจะเรียกว่าสารเมตาโบไลต์ (Metabolite) กระบวนการเมตาบอลิซึมคือกระบวนการทำงานของเอนไซม์อย่างเป็นขั้นตอนเพื่อให้สิ่งมีชีวิตดำรงอยู่ได้ เป็นกลไกที่ปกติจะมีอยู่ในร่างกายอยู่แล้ว กระบวนการเมตาบอลิซึมปกติจะแบ่งเป็น 2 อย่าง คือ กระบวนการแยกสลายโมเลกุล เรียกว่า คatabolism (Catabolism) เช่น กรณีย่อยโมเลกุลให้เกิดพลังงาน และกระบวนการสร้างโมเลกุลใหม่ เรียกว่า อานาบอลิซึม (Anabolism) เช่น การสร้างไลโปโปรตีนไปเป็นเยื่อหุ้มเซลล์ แต่ในกรณีที่มีสารแปลกปลอม (Xenobiotic) เช่น สารพิษ (Toxicant) เข้ามาในร่างกาย ก็จะเกิดกระบวนการเมตาบอลิซึมแบบพิเศษเพื่อ

ทำลายพิษ (Detoxification) ของสารแปลกปลอมเหล่านั้น โดยหลายกลไก เช่น การเปลี่ยนรูปไปเป็นสารเคมีชนิดอื่นที่มีพิษน้อยกว่าหรือขับออกไปจากร่างกายได้ง่ายกว่า อวัยวะที่มีบทบาทอย่างมากในการเปลี่ยนรูปสารเคมีก็คือตับ ส่วนกลุ่มเอนไซม์ที่มีบทบาทมากในกระบวนการเมตาบอลิซึมสารพิษมีหลายชนิด เช่น เอนไซม์ Cytochrome P450 oxidase เอนไซม์ Glutathione S-transferase และเอนไซม์ UDP-glucosyltransferase เป็นต้น ในกระบวนการเมตาบอลิซึมนั้น สารเคมีชนิดหนึ่งอาจจะเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารเมตาโบไลต์หลายชนิดในร่างกายก็ได้ และสารเคมีบางชนิด ก็อาจมีกลไกการเปลี่ยนรูปหลายเส้นทางก็ได้ ภาพที่ 3 แสดงตัวอย่างกลไกการเมตาบอลิซึมของสารโทลูอินในร่างกาย [10] ซึ่งจะเห็นได้ว่าโทลูอินสามารถเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นสารเมตาโบไลต์ได้หลายชนิดและจากหลายเส้นทาง



ภาพที่ 3 กลไกการเมตาบอลิซึมของสารโทลูอินในร่างกาย

แหล่งที่มา: International Programme on Chemical Safety [10]

ขั้นตอนสุดท้ายในกระบวนการทางพิษจลนศาสตร์ก็คือ การขับออก (Excretion) ซึ่งสารเคมีอาจขับออกจากร่างกายในรูปแบบเดิมหรือในรูปแบบเมตาโบไลต์ที่เปลี่ยนแปลงแล้วก็ได้ ช่องทางการขับออกนั้นมีหลายทาง ได้แก่ ขับออกทางเหงื่อ ทางลมหายใจออก กรองผ่านทางไตแล้วขับออกทางปัสสาวะ เปลี่ยนแปลงที่ตับแล้วขับออกทางน้ำดีแล้วออกไปกับอุจจาระ สารเคมีที่เป็นแก๊สถ้าดูดซึมได้ไม่ดี หลังจากสุดท้ายใจเข้าไปแล้ว อาจถูกขับออกทางลมหายใจออกมาเป็นส่วนใหญ่เลยก็ได้ สารเคมีบางอย่างไม่เกิดการเปลี่ยนรูปในร่างกายมากนักก็จะขับออกมาในรูปแบบเดิม แต่สารเคมีบางอย่างเกิดการเปลี่ยนรูปมากก็จะขับออกมาในรูปแบบเมตาโบไลต์เป็นส่วนใหญ่

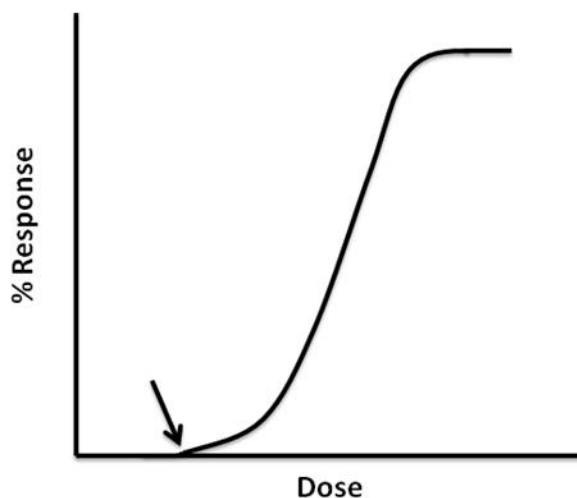
การบอกรังการกำจัด (Elimination) สารเคมีในร่างกาย สามารถใช้ค่าครึ่งชีวิตในร่างกาย (Biological half-life; $T_{1/2}$) เป็นตัวบอกความเร็วในการกำจัดออกได้ โดยค่านี้หมายถึง เวลาที่ร่างกายใช้ในการทำให้สารเคมีนั้นหมดฤทธิ์หรือเสื่อมสภาพไปครึ่งหนึ่ง ค่าครึ่งชีวิตอีกแบบหนึ่งที่น่าสนใจคือค่าครึ่งชีวิตในเลือด (Plasma half-life; $T_{1/2}$) หมายถึง เวลาที่ร่างกายใช้ในการทำให้ปริมาณของสารเคมีชนิดนั้นในเลือดลดลงไปครึ่งหนึ่ง โดยปกติถ้าสารเคมีนั้นดูดซึมเข้ามาแล้วสลายตัวได้เร็ว ถูกเปลี่ยนแปลงได้มาก และขับออกจากร่างกายได้เร็ว ก็จะมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายต่ำ

หลังจากสารเคมีที่เป็นพิษทำปฏิกิริยาในระดับโมเลกุลหรือเซลล์ในร่างกายที่อวัยวะเป้าหมายตามแต่กลไกการออกฤทธิ์ของสารเคมีแต่ละชนิดแล้ว ร่างกายจะเกิดกระบวนการซ่อมแซม (Repair) ขึ้นได้ ทั้งในระดับโมเลกุล เช่น การซ่อมแซมสารพันธุกรรมที่เสียหาย และในระดับเซลล์ เช่น การทำลายเซลล์ที่เสียหายทิ้ง และสร้างเซลล์ที่ดีขึ้นใหม่

ความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพ (Dose-response relationship)

ในเรื่องความสัมพันธ์ของขนาด (Dose) กับผลกระทบต่อสุขภาพ (Health effect) นั้น ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเนื้อหาเพียงในเบื้องต้นเพื่อพอให้เกิดความเข้าใจในความสัมพันธ์ของขนาดกับการเกิดพิษของสารเคมี ดังที่ได้ทราบแล้วว่า การเกิดพิษของสารเคมีจะรุนแรงมากน้อยเพียงใดนั้น ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ทั้งความสามารถในการก่อพิษของตัวสารเคมีนั่นเอง ช่องทางในการรับสารเคมี ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการทางพิษจลนศาสตร์ (การดูดซึม การกระจายตัว การเก็บสะสม การเปลี่ยนแปลง และการขับออก) ปัจจัยในด้านผู้รับสารพิษ เช่น สปีชีส์ พันธุกรรม อายุ เพศ โรคประจำตัว ความทน ความไวรับ และการแพ้สารเคมีนั้น เป็นต้น “ขนาด” ของสารเคมีที่ได้รับเข้าไปในร่างกาย ก็เป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญมากในการเกิดพิษ บุคคลแรกที่ทำให้ความสำคัญกับเรื่องขนาดก็คือพาราเซลซัส เขาได้ชี้ให้เห็นว่าสารเคมีทุกประเภทเป็นพิษ (Poison) ได้ ถ้าได้รับในขนาดที่เพียงพอ และสารเคมีชนิดเดียวกันนั้น ก็อาจเป็นคุณหรือเป็นยา (Remedy) ได้ ถ้าได้รับในขนาดที่เหมาะสม หลักการนี้ถูกนำมาใช้ในวิชาเภสัชศาสตร์ในปัจจุบัน เพื่อประเมินช่วงขนาดการรักษา (Therapeutic dose) ของยาซึ่งเป็นช่วงขนาดที่เข้าสู่ร่างกายแล้ว ยาสามารถออกฤทธิ์รักษาโรคได้ โดยยังไม่ทำให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพที่เรียกว่าผลข้างเคียง (Side effect) จากยาขึ้น

ภาพที่ 4 เป็นภาพกราฟเส้นโค้งแสดงความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพ (Dose-response curve) แบบปกติทั่วไป ถ้าแกนกราฟในแนวนอนแสดงขนาดของสารเคมีที่ได้รับ ส่วนอีกแกนหนึ่งแสดงจำนวนสิ่งมีชีวิตที่เกิดอาการผิดปกติขึ้น จะเห็นว่าที่ระดับความเข้มข้นต่ำมากๆ จะยังไม่มีอาการผิดปกติขึ้นในกลุ่มประชากร แต่เมื่อขนาดเพิ่มขึ้นถึงจุดหนึ่ง จะเริ่มมีประชากรบางส่วนเกิดผลกระทบขึ้น ลูกศรในภาพแสดงจุดที่เรียกว่า Threshold หมายถึงจุดที่ถ้าขนาดสารพิษต่ำกว่าจุดนี้เป็นต้นไปจะไม่เกิดผลกระทบขึ้น เมื่อขนาดเริ่มสูงขึ้นในช่วงแรกจะมีประชากรเพียงส่วนน้อยเริ่มเกิดผลกระทบ เมื่อขนาดสูงขึ้นอีกถึงช่วงหนึ่ง จะเป็นช่วงที่คนส่วนใหญ่จะเกิดผลกระทบ ทำให้มีจำนวนประชากรที่ได้รับผลกระทบเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและค่อยๆ เพิ่มช้าลง จนถึงจุดหนึ่งประชากรทั้งหมดจะเกิดผลกระทบขึ้น



ภาพที่ 4 แสดงกราฟความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพ

จากการอนุมานตามแบบจำลอง (Model) ข้างต้นนี้ จะเห็นว่าสารเคมีส่วนใหญ่มีระดับ Threshold นั้น แสดงว่าจะมีขนาดในช่วงหนึ่ง ที่ต่ำเพียงพอที่จะทำให้ทุกคนปลอดภัยจากการได้รับสารเคมีชนิดที่พิจารณาได้ เนื่องจากจะไม่มีประชากรที่เกิดผลกระทบต่อสุขภาพที่ขนาดต่ำกว่าระดับนี้เลย (No observed adverse effect level; NOAEL) หลักการคิดนี้ ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการพิจารณากำหนดระดับที่ปลอดภัยของสารปนเปื้อนในอาหาร เช่น ยาปราบศัตรูพืชหรือสารปรุงแต่งอาหาร ระดับความปลอดภัยของมลพิษในอากาศและน้ำ รวมถึงระดับที่ปลอดภัยของสารเคมีในสถานที่ทำงานด้วย (แต่รายละเอียดในการประเมินค่าระดับความปลอดภัยอาจมีความแตกต่างกันไปตามลักษณะของการนำมาใช้งาน)

อย่างไรก็ดีลักษณะการก่อพิษของสารเคมีบางอย่าง เช่น การเกิดมะเร็ง (Carcinogenesis) หรือการแพ้ (Allergy) ก็อาจเกิดขึ้นได้ในกลุ่มประชากรที่ไวรับ แม้ได้รับสารเคมีที่เป็นสาเหตุเข้าไปในขนาดที่ต่ำมาก ลักษณะของเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพก็อาจต่างออกไป เพื่อความปลอดภัย นักวิชาการทางด้านพิษวิทยาส่วนใหญ่ในปัจจุบันจึงมีแนวคิดที่เชื่อกันว่า สำหรับผลกระทบในด้านการก่อมะเร็งหรือการแพ้แล้ว ต้องถือว่าไม่มีค่าต่ำสุดที่ปลอดภัยเลย (No threshold) คือแม้ได้รับในขนาดที่ต่ำมากก็อาจก่อผลกระทบได้ [1-2] และในการควบคุมการสัมผัสกับสารพิษที่ก่อผลประเภนี้ ต้องไม่ให้สัมผัสเลยจะดีที่สุด หรือถ้าต้องสัมผัสจะต้องควบคุมให้อยู่ในระดับต่ำที่สุดเท่าที่จะสามารถทำได้ (As low as possible; ALAP)

นอกจากกราฟรูปโค้งแล้ว ยังอาจพบกราฟแสดงความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพในลักษณะอื่นอีก เช่น เป็นกราฟที่ค่อนข้างเป็นเส้นตรง (Linear) คือเมื่อขนาดของสารเคมีเพิ่มขึ้น จำนวนประชากรที่ได้รับผลกระทบก็เพิ่มขึ้นตามกัน เป็นอัตราที่ค่อนข้างคงที่ หรืออาจพบกราฟมีลักษณะเป็นรูปตัวยู (U-shaped) คือที่ขนาดต่ำมากๆ สารเคมีนั้นจะส่งผลเสียต่อร่างกาย แต่ในขนาดสูงมากๆ ก็ส่งผลเสียต่อร่างกายได้อีก กราฟที่เป็นรูปตัวยูนี้ มาจากแบบจำลองที่นักพิษวิทยาพยายามใช้อธิบายปรากฏการณ์ของสารเคมีบางอย่าง เช่น วิตามินหรือแร่ธาตุบางตัว ที่ได้รับน้อยไปก็เกิดผลเสีย แต่หากได้รับมากไปก็เกิดผลเสียเช่นกัน ต้องได้รับในขนาดที่เหมาะสมจึงจะเกิดผลดี ปรากฏการณ์ของสารเคมีบางชนิดที่มีลักษณะแบบนี้ เรียกว่า Hormesis

เมื่อกล่าวถึงเรื่องขนาด (Dose) แล้ว ยังมีคำอีก 2 คำที่น่าสนใจ คือขนาดภายนอก (External dose) กับขนาดภายใน (Internal dose) ขนาดภายนอก หมายถึง ขนาดของสารเคมีที่ร่างกายได้รับเข้าไปเมื่อวัดจากภายนอก เช่น จากความเข้มข้นในอากาศ จากความเข้มข้นในสารละลายที่กินเข้าไป แต่เนื่องจากสารเคมีถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกายได้เพียงบางส่วน ถูกเก็บสะสม และถูกเปลี่ยนแปลงตามกระบวนการทางพิษจลนศาสตร์ ขนาดของสารเคมีที่จะไปถึงอวัยวะเป้าหมายได้จริง ๆ นั้น ย่อมแตกต่างจากขนาดภายนอก ขนาดที่วัดจากภายในร่างกายนี้เรียกว่า ขนาดภายใน โดยทั่วไปขนาดภายในย่อมสะท้อนถึงการเกิดพิษได้ดีกว่าขนาดภายนอก แต่ก็ทำการตรวจวัดได้ยากกว่า หรือในบางกรณีอาจตรวจวัดไม่ได้เลย ต้องประมาณการณ์ด้วยการคำนวณโดยใช้แบบจำลองเอา

พื้นฐานความรู้เรื่องความสัมพันธ์ของขนาดกับการเกิดผลกระทบต่อสุขภาพนี้ มีความสำคัญอย่างยิ่งในการใช้ประเมินความเสี่ยงทางสุขภาพ (Health risk assessment; HRA) ในทางพิษวิทยาประยุกต์ ทำให้นักพิษวิทยาสามารถกำหนดระดับของสารเคมีในสิ่งแวดล้อม เช่น น้ำ อากาศ ในอาหาร หรือในสถานที่ทำงาน ให้อยู่ในระดับที่ไม่เป็นพิษต่อคนส่วนใหญ่ได้ การทดสอบระดับความเป็นพิษของสารเคมี ซึ่งส่วนใหญ่จะเป็นการทดสอบในสัตว์ทดลอง (Animal testing) นั้น ก็เป็นสิ่งที่มิใช่ประโยชน์ต่อสังคมส่วนรวม เนื่องจากจะทำให้พิษวิทยามีข้อมูลเพื่อนำมาเลือกสารเคมีที่มีความเป็นพิษน้อย มาใช้เป็นยา ใช้ในอุตสาหกรรม ใช้ในการเกษตร หรือใช้ในชีวิตประจำวันได้ โดยหวังว่าจะเกิดผลกระทบจากสารเคมีนั้นต่อทั้ง มนุษย์ สัตว์ พืช และสิ่งแวดล้อมให้น้อยที่สุด อย่างไรก็ตามการทดสอบความเป็นพิษในสัตว์ทดลองเพื่อเลือกสารเคมีที่เป็นพิษน้อยมาใช้ใน

มนุษย์นั้นก็ยังมีความพิจารณาอยู่ ทั้งในแง่การทำร้ายสัตว์ทดลอง ซึ่งต้องทำให้เกิดขึ้นน้อยที่สุดเท่าที่จำเป็น และในแง่ที่อาจมีความแตกต่างของสปีชีส์ในการเกิดพิษได้ ผลกระทบจากสารพิษชนิดเดียวกัน ที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลอง ไม่จำเป็นจะต้องเหมือนกับที่เกิดขึ้นในมนุษย์ ข้อควรพิจารณานี้ เป็นสิ่งที่นักพิษวิทยาและผู้ที่เกี่ยวข้องข้อมูลความเป็นพิษในสัตว์ทดลองไปใช้จะต้องคำนึงถึงเสมอ

เอกสารอ้างอิง

1. Hodgson E. A textbook of modern toxicology. 3rd ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2004.
2. Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
3. ญัฐ ตันศรีสวัสดิ์, ศิริพันธ์ เอี่ยมภักดิ์. นิติพิษวิทยา. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2550.
4. Loomis TA, Hayes AW. Loomis's essentials of toxicology. 4th ed. California: Academic Press; 1996.
5. Hoffman RS, Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR, editors. Goldfrank's manual of toxicologic emergencies. New York: McGraw-Hill; 2007.
6. Shibamoto T, Bjeldanes LF. Introduction to food toxicology. 2nd ed. Massachusetts: Elsevier; 2009.
7. Winder C, Stacey N, editors. Occupational toxicology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2004.
8. Walker R, Lupien JR. The safety evaluation of monosodium glutamate. J Nutr 2000;130(4S Suppl):1049S-52S.
9. Hazleton LW, Tusing TW, Zeitlin BR, Thiessen R, Murer HK. Toxicity of coumarin. J Pharmacol Exp Ther 1956;118(3):348-58.
10. International Programme on Chemical Safety. Inchem – Environmental health criteria 52: Toluene [Internet]. 1985 [cited 2013 May 2]. Available from: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc52.htm>.