

Basic principles in toxicology

หลักการพื้นฐาน ทางด้านพิษวิทยา

นพ.วิวัฒน์ เอกบูรณะวัฒน์

ศูนย์วิชาการอาชีวเวชศาสตร์ รพ.กรุงเทพระยอง

อีเมล wwekburana@gmail.com

เว็บไซต์ www.summacheeva.org

หัวข้อในการเรียนวันนี้

- ❖ ประวัติของวิชาพิษวิทยา
- ❖ สาขาของวิชาพิษวิทยา
- ❖ ชนิดของสารเคมี
- ❖ ลักษณะของความเป็นพิษ
- ❖ กระบวนการพิษพลวัตและพิษจลนศาสตร์
- ❖ ความสัมพันธ์ของขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพ



<http://pixabay.com>

Amanita muscaria (Fly agaric)

ตกลงกันก่อน >> เนื่องจากเนื้อหาวิชาพิษวิทยาทั้งหมดมีจำนวนมาก
อาจารย์ไม่สามารถสอนทั้งหมดได้ ที่อยู่ในสไลด์นี้เป็นเพียงหลักการเบื้องต้น

พิษวิทยาคืออะไร?

- ❖ พิษวิทยา (Toxicology) คือวิทยาศาสตร์สาขาหนึ่งที่ศึกษาในเรื่องเกี่ยวกับสารพิษ โดย “สารพิษ” ในที่นี้หมายถึง สารเคมีที่ก่อผลเสียต่อสุขภาพเมื่อเข้าสู่ร่างกายของสิ่งมีชีวิตได้
- ❖ ผู้เชี่ยวชาญที่ศึกษาในวิชาพิษวิทยานั้นเราเรียกว่า “นักพิษวิทยา” หรือ “Toxicologist”



www.toxipedia.org

รูปหัวกระดูกไขว้ (Skull and crossbones)
คือสัญลักษณ์สากลของความเป็นพิษ

ประวัติของวิชาพิษวิทยา

❖ มนุษย์เรารู้จักใช้พิษมาแต่โบราณกาลแล้วละ !!!



www.hotflick.net

"The Dead of Cleopatra"
by Guido Cagnacci (1658)
www.wikipedia.org



"The Dead of Socrates"
by Jacques-Louis David (1787)
www.wikipedia.org



www.answersingenesis.org



บุคคลสำคัญของวงการพิษวิทยา

❖ Paracelsus หรือชื่อเต็ม Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493 - 1541) ผู้ได้รับการยกย่องให้เป็นบิดาแห่งพิษวิทยา (Father of toxicology)



www.wikipedia.org

แนวคิดที่พาราเซลซัสถ่ายทอดไว้ให้แก่วงการพิษวิทยา

1. การจะทราบถึงพิษของสารเคมีใดได้ จะต้องทำการทดลอง (Experimentation) เพื่อทดสอบพิษของสารเคมีชนิดนั้น ให้รู้แจ้งเห็นจริงเสียก่อน
2. เน้นให้เห็นความสำคัญของเรื่องขนาดการสัมผัส ด้วยวลีอมตะ “All substances are poisons; there is none which is not a poison. The right dose differentiates poison from a remedy” แปลเป็นไทยคือ “สารเคมีทุกชนิดล้วนเป็นพิษ ไม่มีสารเคมีชนิดใดที่ไม่มีพิษ ขนาดเท่านั้นที่จะเป็นตัวแยกระหว่างความเป็นพิษกับความเป็นยา”

เหตุการณ์และบุคคลสำคัญที่ควรกล่าวถึง (1)

❖ Bernardino Ramazzini (ค.ศ. 1633 – 1714)

- บิดาแห่งอาชีวเวชศาสตร์ สารพิษหลายชนิดพบได้จากงาน

❖ Mathieu Joseph Bonaventure Orfila (ค.ศ. 1787 – 1853)

- บิดาแห่งพิษวิทยาสมัยใหม่ ใช้การวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อหาสารพิษจากศพ นำผลพิสูจน์นั้นมาช่วยในกระบวนการยุติธรรม วางรากฐานนิติพิษวิทยา

❖ Industrial revolution (ราว ค.ศ. 1760 – 1840)

- ปฏิวัติอุตสาหกรรม ผลิตสารเคมี เช่น กรดเกลือ กรดซัลฟูริก ได้จากโรงงานอุตสาหกรรมที่ละมาก ๆ

❖ World war I (ค.ศ. 1914 – 1918)

- สังเคราะห์สารเคมีและอาวุธเคมีได้มากขึ้น เช่น แก๊สฟอสจีน แก๊สมัสตาร์ด

เหตุการณ์และบุคคลสำคัญที่ควรกล่าวถึง (2)

❖ World war II (ค.ศ. 1939 – 1945)

- สงครามสารเคมีและอาวุธเคมีชนิดใหม่ ๆ ขึ้นมาอีกจำนวนมาก เช่น สารเคมีกลุ่ม Nerve gases หลังสงครามก็ยังผลิตคิดค้นกันต่อ

❖ Oswald Schmiedeberg (ค.ศ. 1838 – 1921)

- บิดาแห่งเภสัชศาสตร์สมัยใหม่ ศึกษาเรื่องพิษจลนศาสตร์ไว้

❖ Austin Bradford Hill (ค.ศ. 1897 – 1991)

- นักระบาดวิทยา เสนอแนวคิดเรื่องการหาความเป็นสาเหตุไว้

❖ Rachel Carson (ค.ศ. 1907 – 1964)

- นักชีววิทยาชาวอเมริกัน ผู้บุกเบิกงานพิษวิทยาสิ่งแวดล้อม ด้วยงานเขียนเรื่อง “Silent spring” ทำให้สาร DDT ถูกเลิกใช้

สาขาของวิชาพิษวิทยา

- ❖ พิษวิทยา ต้องใช้ความรู้จากศาสตร์หลายศาสตร์ในการดำเนินงาน (สรีรวิทยา ชีวเคมี พันธุศาสตร์ สัตติ ระบาดวิทยา พยาธิวิทยา)
- ❖ และความรู้จากวิชาพิษวิทยา ก็นำไปประยุกต์ใช้ประโยชน์ได้ในหลายศาสตร์ (การแพทย์ เภสัชศาสตร์ สัตวแพทยศาสตร์ อาชีวอนามัย อนามัยสิ่งแวดล้อม นิติวิทยาศาสตร์)

การแบ่งสาขาของพิษวิทยาในภาพกว้าง

แบ่งเป็น 3 สาขาหลัก

❖ พิษวิทยาเชิงกลไก (Mechanistic toxicology)

- ศึกษากลไกการเกิดพิษ เช่น Organophosphate ก่อพิษโดยการยับยั้งเอนไซม์ Acetylcholinesterase สาขาย่อยชื่อ พิษวิทยาพันธุศาสตร์ (Toxicogenomics) ศึกษาถึงความแตกต่างของคนแต่ละคนในการเกิดพิษ

❖ พิษวิทยาเชิงบรรยาย (Descriptive toxicology)

- ศึกษาว่าสารนี้มีพิษอย่างไรบ้าง สังเกตจากที่พบในคนและสัตว์ทดลอง

❖ พิษวิทยาเชิงกฎหมาย (Regulatory toxicology)

- ควบคุมความเสี่ยงที่เกิดจากยาและสารพิษต่าง ๆ โดยการประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) และนำข้อมูลที่ได้มาออกกฎหมายควบคุม

พิษวิทยาประยุกต์ (Applied Toxicology)

- ❖ Clinical toxicology
- ❖ Veterinary toxicology
- ❖ Forensic toxicology
- ❖ Food toxicology
- ❖ Environmental toxicology
- ❖ Ecotoxicology
- ❖ Behavioral toxicology
- ❖ Occupational toxicology



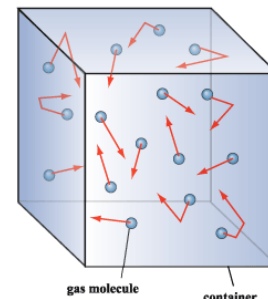
www.wisegeek.org

ชนิดของสารเคมี

- ❖ สารเคมีในโลกนี้มีอยู่มากมาย นับแสนนับล้าน ทั้งที่มีอยู่ในธรรมชาติและที่มนุษย์สังเคราะห์ขึ้น ด้วยความหลากหลายมากมายนี้ จึงไม่มีระบบการแบ่งกลุ่มสารเคมีระบบใด ที่ใช้ได้ครบถ้วนสมบูรณ์ทั้งหมดในทุกกรณี
- ❖ แบ่งตามสถานะที่อุณหภูมิห้อง (State)
 - ของแข็ง (Solid) ของเหลว (Liquid) แก๊ส (Gas)
- ❖ แบ่งตามความไวไฟ (Flammability)
 - สารไวไฟ (Flammable) สารที่ไม่ไวไฟ (Non-flammable)
- ❖ แบ่งตามการเกิดปฏิกิริยา (Reactivity)
 - สารที่ก่อการระเบิดได้ (Explosive)
 - สารออกซิไดส์ (Oxidizer)
 - สารเฉื่อย (Inert substance) เป็นต้น



clutterfreecleaning.co.uk



daviddarling.info

การแบ่งชนิดของสารเคมีแบบต่าง ๆ

❖ แบ่งตามตารางธาตุ

- ธาตุ (Elements) : โลหะ (Metal) กึ่งโลหะ (Metalloid) อโลหะ (Non-metal) ฮาโลเจน (Halogen) แก๊สเฉื่อย (Inert gas) เป็นต้น
- สารประกอบ (Compounds) : สารประกอบอนินทรีย์ (Inorganic compounds) เช่น กรด (Acid) เกลือ (Salt) ด่าง (Base) สารประกอบอินทรีย์ (Organic compounds) เช่น อะลิฟาติก (Aliphatic) อะลิไซคลิก (Alicyclic) อะโรมาติก (Aromatic) เป็นต้น

❖ แบ่งตามวัตถุประสงค์ในการใช้

- สารเคมีในธรรมชาติ (Natural occurring chemical)
- สารเคมีทางการเกษตร (Agricultural chemical) เช่น สารปราบศัตรูพืช (Pesticide)
- สารเคมีทางอุตสาหกรรม (Industrial chemical) เช่น ตัวทำละลาย (Solvent)
- ยา (Medicine) สารเสพติด (Drug) สารปรุงแต่งอาหาร (Food additive)
- เชื้อเพลิง (Fuel) สารที่ได้จากการเผาไหม้ (Combustion product) เป็นต้น

แบ่งตามลักษณะการเกิดพิษ

❖ ก่อพิษเฉียบพลัน (Acute effect)

- ผลของการเกิดพิษนั้นมีอยู่เป็นระยะเวลาสั้น ๆ

❖ ก่อพิษเรื้อรัง (Chronic effect)

- ผลของการเกิดพิษนั้นคงอยู่ยาวนาน

❖ ก่อมะเร็ง (Carcinogen)

❖ ก่อความพิการต่อทารกในครรภ์ (Teratogen)

❖ ก่อการกลายพันธุ์ (Mutagen)



Acute



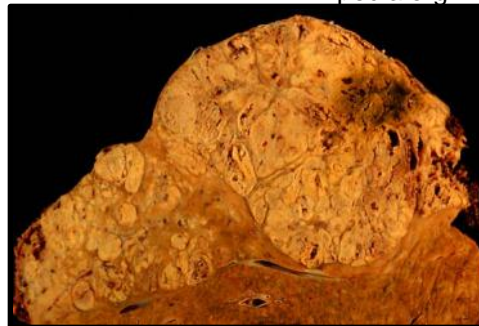
Chronic

www.encyclopedia.com



Teratogen

www.wikipedia.org



Carcinogen

คำที่เกี่ยวกับสารพิษ

- ❖ “Poison” หรือ “Toxic substance” หมายถึงสารพิษทั่ว ๆ ไป
- ❖ “Toxin” จำเพาะกว่า หมายถึงสารพิษจากพืชหรือสัตว์ในธรรมชาติ
- ❖ “Venom” จำเพาะขึ้นอีก หมายถึงพิษจากสัตว์ที่ “กัด” หรือ “ต่อย”
- ❖ “Toxicant” หมายถึงพิษจากกิจกรรมหรือการผลิตของมนุษย์
- ❖ “Hazard” หรือ “สิ่งคุกคาม” หมายถึงสิ่งก่ออันตรายต่อสุขภาพทุกชนิดที่พบได้ในการทำงานและสิ่งแวดล้อม ซึ่งก็จะรวมถึงสารเคมีหรือสารพิษชนิดต่าง ๆ ด้วย (Chemical hazard)
- ❖ “Pollution” หรือ “มลพิษ” หมายถึงสิ่งก่ออันตรายต่อสุขภาพที่อยู่ในสิ่งแวดล้อม เป็นศัพท์ทางด้านสิ่งแวดล้อม

สารแปลกปลอม (Xenobiotic)

❖ สารแปลกปลอม (Xenobiotic) คือสารเคมีที่ตรวจพบอยู่ในร่างกาย แต่ปกติแล้วจะเป็นสารที่ร่างกายไม่ได้สร้างขึ้น หรือไม่ได้คาดหมายว่าจะพบอยู่ในร่างกายสิ่งมีชีวิตนั้น ตัวอย่างของสารแปลกปลอมในมนุษย์ เช่น ยาปฏิชีวนะ (Antibiotic) สารเสพติด (Drug of abuse) สารพิษ (Poison) เป็นต้น



www.guardian.co.uk



wedorecover.com

ลักษณะในการเกิดพิษ

❖ Immediate effect VS Delayed effect

(ได้รับแล้วเกิดผลทันที VS ได้รับแล้วนานกว่าจะเกิดผล)

❖ Acute effect VS Chronic effect

(ผลที่เกิดเฉียบพลันไม่นาน VS ผลที่เกิดคงอยู่ยาวนาน)

❖ Reversible effect VS Irreversible effect

(ผลที่เกิดกลับสู่สภาพเดิมได้ VS ผลที่เกิดเป็นถาวร)

❖ Local effect VS Systemic effect

(ผลเกิดเฉพาะส่วนที่สัมผัส VS ผลเกิดตามระบบทั้งร่างกาย)

Lethal Dose, 50 % (LD₅₀)

- ❖ Lethal Dose, 50 % หรือ LD₅₀ คือขนาดของสารพิษที่ทำให้กลุ่มประชากรทดลอง (ส่วนใหญ่ก็คือสัตว์ทดลอง) ได้รับแล้วตายไป 50 % ค่านี้มีประโยชน์ในการใช้บอกระดับความเป็นพิษของพิษสารต่าง ๆ ได้
- ❖ ใช้การพิจารณาผลเฉียบพลัน (Acute effect) คือ ตาย (Lethal) เป็นหลัก



www.topnews.in

- ❖ ตัวอย่าง : ค่า LD₅₀ ของผงชูรส (Monosodium glutamate) ของหนูทดลองโดยการให้กินทางปาก อยู่ที่ 16,600 mg/kg ในขณะที่ค่า LD₅₀ ของคูมาริน (Coumarin) ในหนูทดลองโดยการให้กินทางปาก อยู่ที่ 290 mg/kg เป็นต้น



www.onekind.org

- ❖ ค่า LD₅₀ นี้ย่อมเปลี่ยนไปตามชนิดสัตว์ที่ทดลอง และวิธีการให้สารพิษ ข้อดีคือเข้าใจง่าย

- ❖ อีกค่าคือ Lethal Concentration, 50 % (LC₅₀)

การเกิดพิษแบบพิเศษ

- ❖ **Allergy** คนอื่นไม่เป็นไร ทำไมเราเป็น
 - เกิดจากปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)
 - มาก ๆ ทำให้ช็อกตายได้ (Anaphylactic shock)
- ❖ **Idiosyncratic effect** พันธุกรรมเราไม่ดี เกิดผลมากกว่าคนอื่นเขา
- ❖ **Carcinogenesis** ก่อมะเร็ง มักใช้เวลาก่อนผลยาวนานหลายปี
- ❖ **Teratogenic** ก่อผลต่อบุตร ลูกออกมาพิการ
- ❖ **Mutagenesis** ก่อการกลายพันธุ์

อีกคำที่น่าสนใจ

ความทน (Tolerance) ในทางพิษวิทยาหมายถึง ปรากฏการณ์ที่บางคน ได้รับสารพิษเข้าไปในปริมาณที่น่าจะเกิดพิษขึ้นแล้ว แต่กลับยังไม่เกิดพิษขึ้น เกิดจากร่างกายมีการปรับตัว

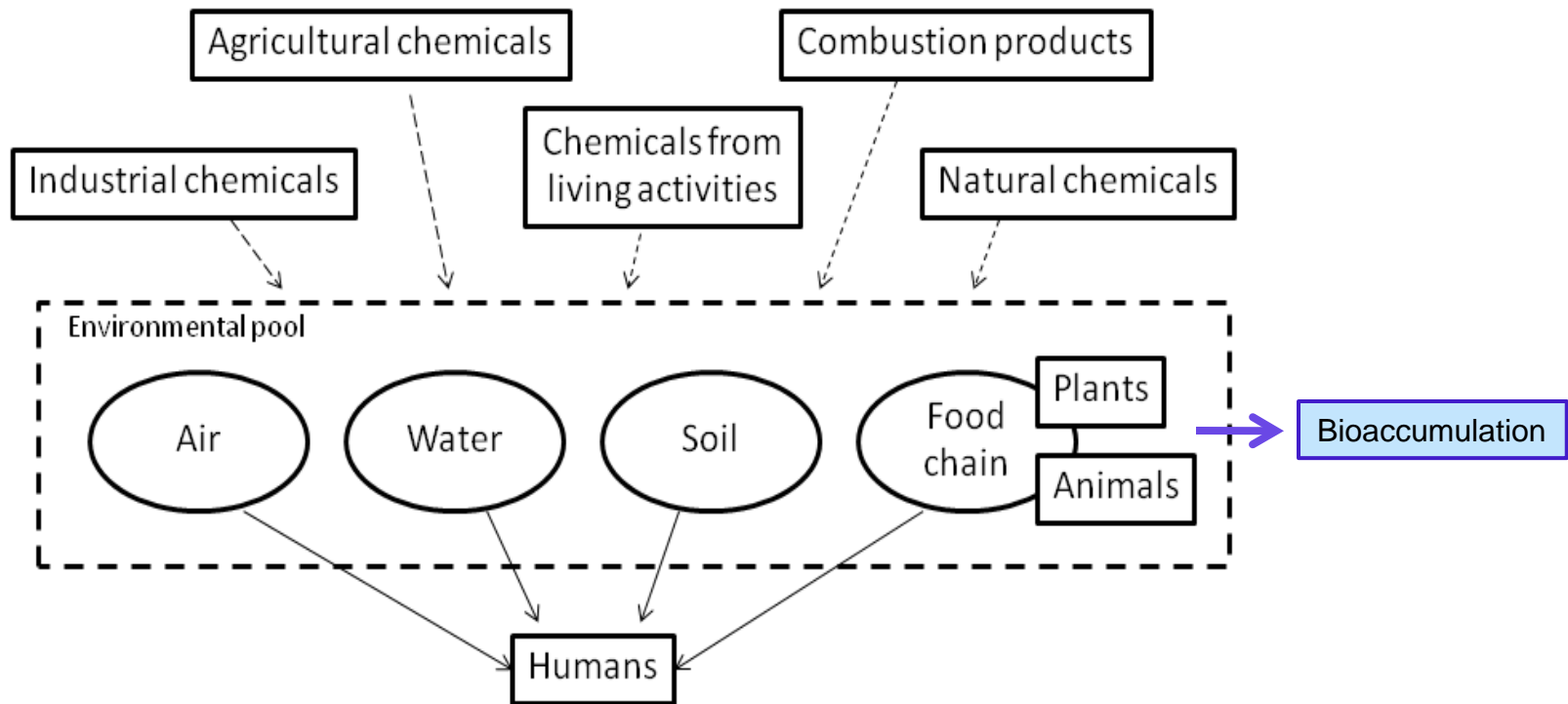
Interaction of Chemicals

ปฏิกิริยาของสารพิษ 2 หรือหลายชนิดในร่างกาย มีได้หลายแบบ

1. ก่อผลร่วมกัน (Additive) เหมือนเอาผลมารวมกัน
2. ก่อผลเท่าทวีคูณ (Synergistic) ผลเพิ่มขึ้นเป็นเท่าทวีคูณ
3. เสริมฤทธิ์กัน (Potentiation) ปกติตัวหนึ่งก่อพิษ ตัวหนึ่งไม่ก่อพิษ แต่พอได้รับร่วมกัน มันเสริมกันทำให้เกิดผลกระทบมากกว่าปกติ
4. ต้านฤทธิ์กัน (Antagonistic effect) ทำให้เกิดพิษน้อยลง ผลแบบนี้ นำมาใช้เป็นหลักในการให้ยาต้านพิษ (Antidote) ในผู้ที่ได้รับสารพิษ



Fate of Chemicals in Environment



Toxicokinetic & Toxicodynamic

เมื่อสารพิษเข้ามาในร่างกาย

❖ กระบวนการพิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetic) การศึกษาเส้นทางและกระบวนการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีในร่างกาย โดยจะมีอยู่ 5 กระบวนการ

1. การดูดซึม (Absorption)
2. การกระจายตัว (Distribution)
3. การกักเก็บ (Storage)
4. การเปลี่ยนรูป (Biotransformation)
5. การขับออก (Excretion)

❖ กระบวนการพิษพลวัต (Toxicodynamic) เป็นการศึกษาขั้นตอนที่สารพิษออกฤทธิ์ทำปฏิกิริยา (Interaction) กับโมเลกุลหรืออวัยวะเป้าหมาย

Routes of Exposure

หลัก ๆ มี 3 ช่องทาง



Inhalation

(most common in workplace)

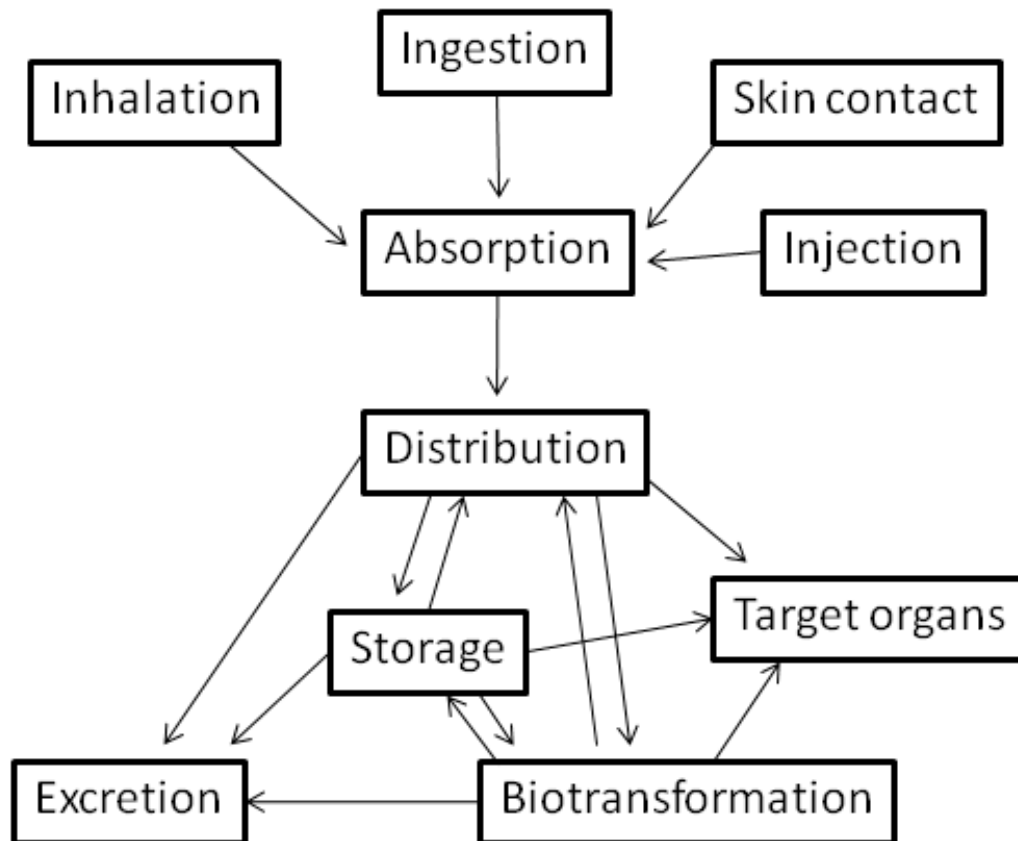


Ingestion



Skin absorption

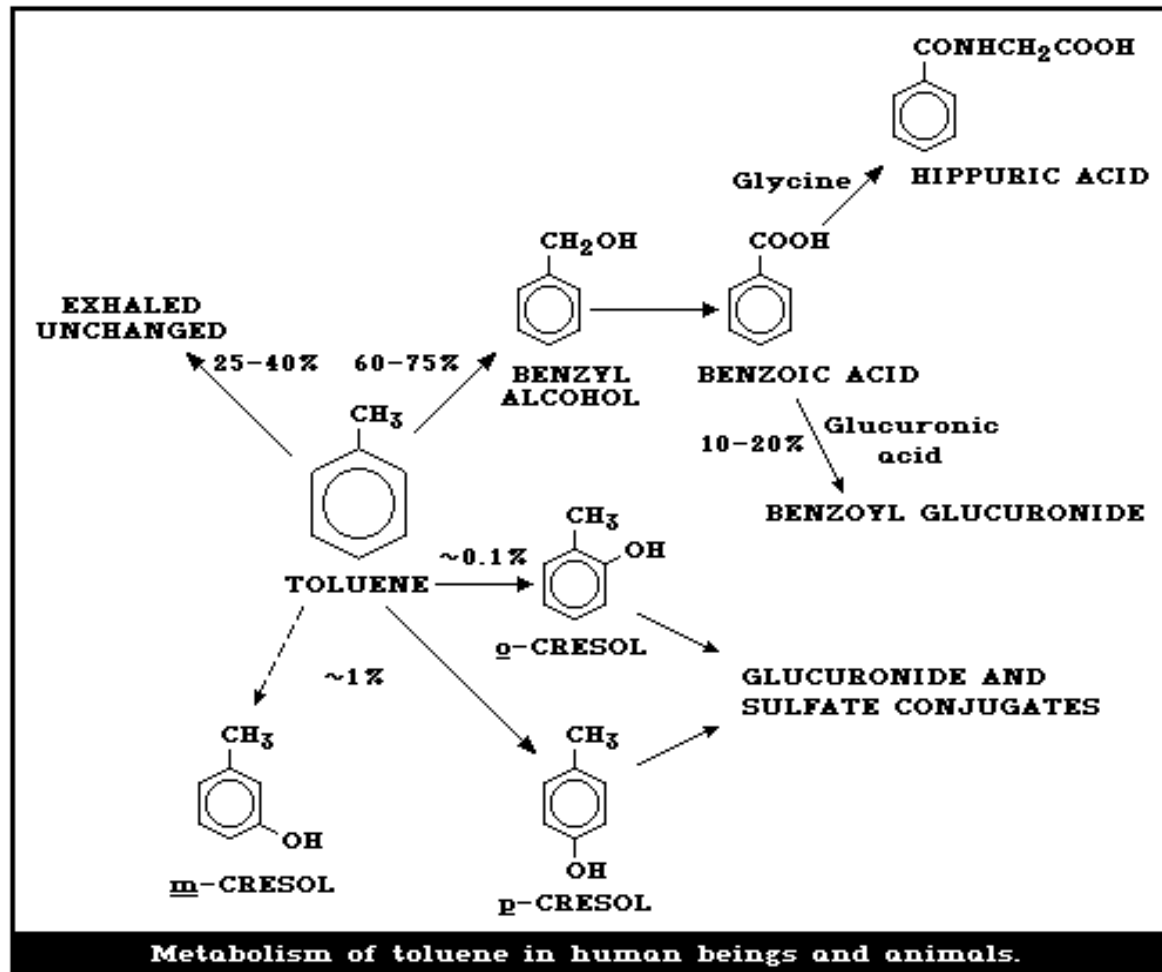
ความสัมพันธ์ของกระบวนการต่าง ๆ



รายละเอียดที่ควรทราบ (1)

- ❖ กระบวนการดูดซึม (Absorption) ช่องทางการดูดซึมหลักมี 3 ช่องทาง ที่พบบ่อยสุดในการทำงานคือทางการหายใจ (Inhalation) รองลงมาคือทางผิวหนัง (Skin absorption) และอันดับสามคือทางการกิน (Ingestion) ช่องทางอื่น ๆ มีอีก เช่น ทางการฉีด
- ❖ กระบวนการกระจายตัว (Distribution) ไปสู่อวัยวะส่วนต่าง ๆ โดยทางกระแสเลือด สารเคมีบางชนิดเข้าสมองได้เพราะผ่าน Blood Brain Barrier ได้ บางชนิดผ่านรกและพบในน้ำนมได้
- ❖ เมื่อถึงอวัยวะเป้าหมาย (Target organ) ก็ก่อผลกระทบ สารเคมีแต่ละชนิดก็มีอวัยวะเป้าหมายแตกต่างกันไป
- ❖ กระบวนการเก็บสะสม (Storage) มักที่ กระจุก กล้ามเนื้อ ไขมัน

Biotransformation



ตัวอย่าง >> กลไกการเมตาบอลิซึมของสารโทลูอินในร่างกาย
ที่มา : International Program on Chemical Safety (1985)

รายละเอียดที่ควรทราบ (2)

- ❖ กระบวนการเปลี่ยนรูป (Biotransformation) โดยผ่านการเมตาบอลิซึม (Metabolism) ซึ่งหมายถึงกระบวนการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายอย่างเป็นขั้นตอนเพื่อให้สิ่งมีชีวิตดำรงอยู่ได้
- ❖ เมตาบอลิซึม มี 2 ขั้นตอนย่อย ถ้าเป็นการแยกสลายโมเลกุลเรียก Catabolism ถ้าเป็นการสร้างโมเลกุลใหม่เรียก Anabolism เอนไซม์ส่วนใหญ่อยู่ที่ตับ ที่มีบทบาทมาก เช่น Cytochrome P450 Oxidase, Glutathione S-transferase, UDP-glucuronyltransferase
- ❖ การกำจัด (Elimination) ผ่านทางเหงื่อ ลมหายใจออก ปัสสาวะ และน้ำดี (อุจจาระ) อัตราการกำจัดออกบอกด้วยค่า Half-life ($T_{1/2}$) ซึ่งหมายถึงเวลาที่ร่างกายใช้ในการทำให้สารเคมีนั้นหมดฤทธิ์หรือเสื่อมสภาพไปครึ่งหนึ่ง

Dose-response relationship

❖ กลับมาที่พาราเซลซัสอีกรอบ

“...All substances are poisons; there is none which is not a poison. The right dose differentiates poison from a remedy...”

❖ สรุปว่า “ขนาด (Dose)” มีความสำคัญ !!!

- ขนาดภายนอก (External dose) ขนาดของสารเคมีที่ร่างกายได้รับเข้าไปเมื่อวัดจากภายนอก เช่น ในอากาศที่หายใจ ในน้ำที่ดื่มเข้าไป
- ขนาดภายใน (Internal dose) ขนาดของสารเคมีที่ร่างกายได้รับเข้าไปเมื่อวัดจากในร่างกาย วัดได้ยากกว่า แต่สะท้อนถึงการเกิดพิษได้ดีกว่า

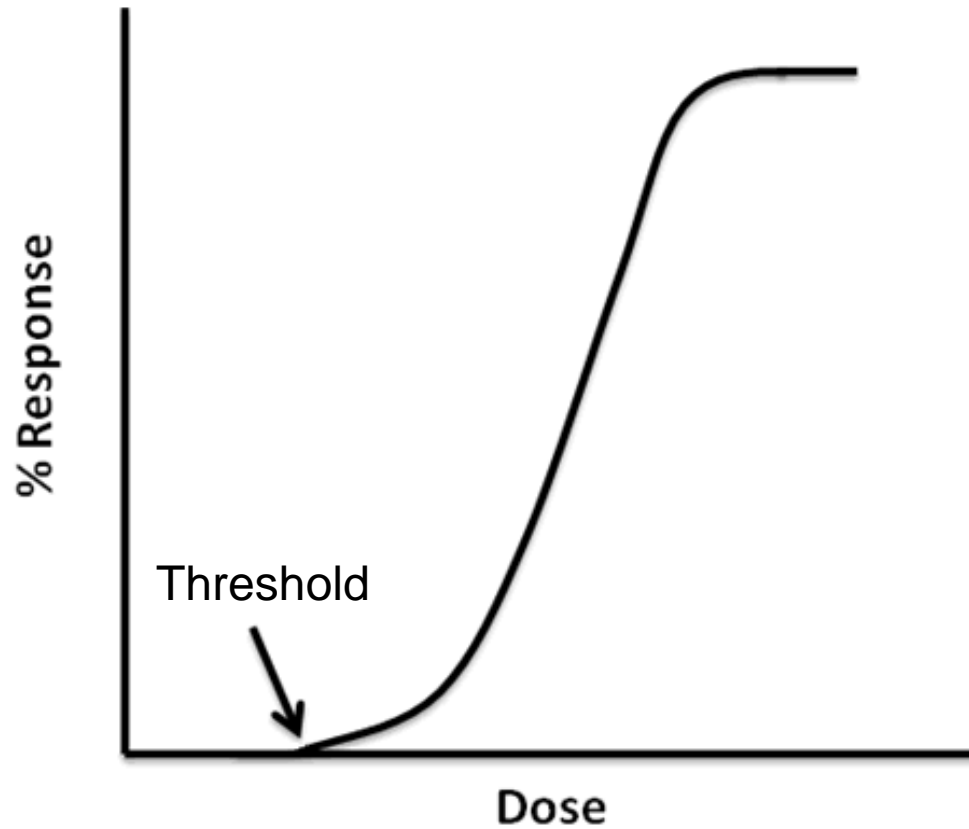
ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษ

- ❖ ระดับความรุนแรงในการก่อพิษของสารนั้น (Level of toxicity)
- ❖ ช่องทางในการรับสัมผัส (Routes of exposure)
- ❖ ขนาดการสัมผัส (Dose)
 - ระยะเวลา (Duration)
 - ความถี่ (Frequency)
- ❖ ปัจจัยที่มีผลพิษจลนศาสตร์ (Toxicokinetic) : การดูดซึม (Absorption), การกระจายตัว (Distribution), การเก็บสะสม (Storage), การเปลี่ยนแปลงรูป (Biotransformation), การขับออก (Excretion)
- ❖ ปัจจัยในด้านผู้รับ : สปีชีส์, พันธุกรรม, อายุ, เพศ, โรคประจำตัว, การแพ้, ความไวรับ, ความทน

multiple.kcvs.ca



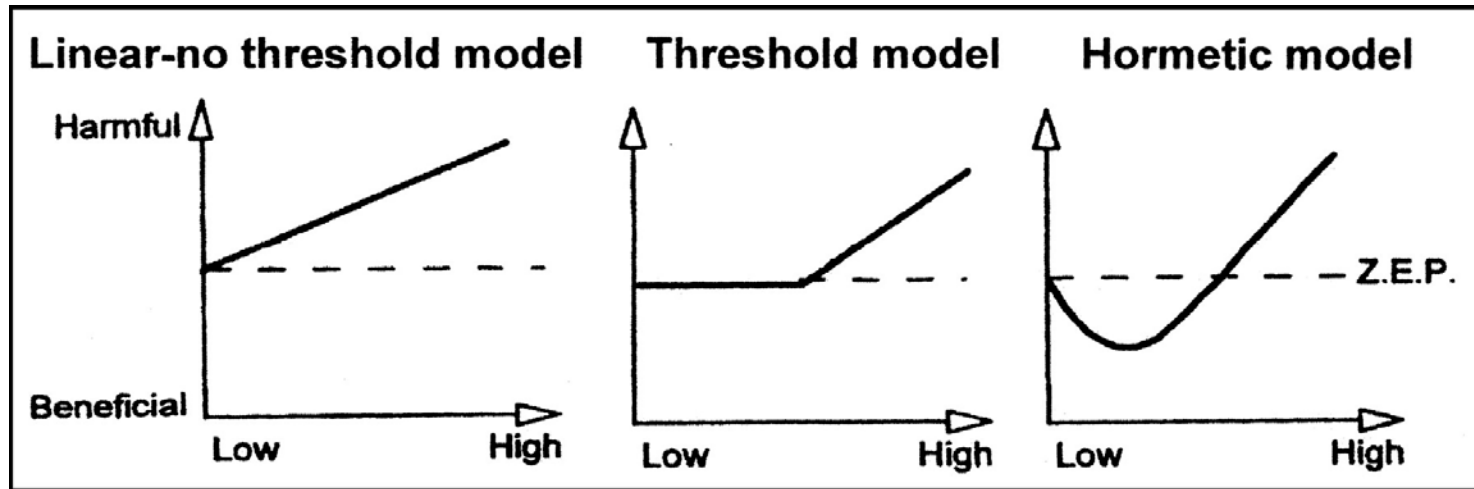
Dose-response curve



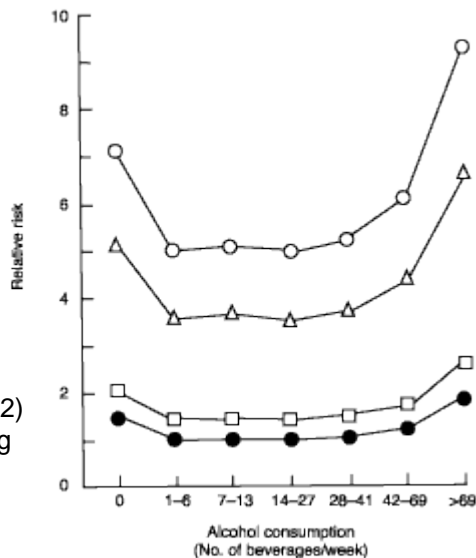
อธิบายกราฟ

- ❖ กราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับผลกระทบต่อสุขภาพที่เห็นนี้ เป็นแบบจำลอง (Model) รูปแบบหนึ่ง ที่นักพิษวิทยาพยายามจะใช้ในการทำนายลักษณะการเกิดพิษของสารพิษส่วนใหญ่ (ยังมีแบบจำลองรูปแบบอื่นอีก)
- ❖ แบบจำลองนี้เชื่อว่ามึระดับที่จะได้รับแล้ว ไม่มีใครเกิดพิษขึ้นเลยอยู่ (Safety zone) และจุดแรกๆ ที่เริ่มมีผู้ได้รับผลกระทบเรียกว่าจุด Threshold แสดงด้วยลูกศรในกราฟ
- ❖ จากนั้นจะมีผู้ได้รับผลกระทบมากขึ้น ช่วงแรก ๆ ยังมีผู้ได้รับผลกระทบไม่มากนัก (เกิดผลเฉพาะคนที่ไวรับ) พอถึงขนาดหนึ่ง จะเป็นช่วงขนาดที่มีคนจำนวนมากได้รับผลกระทบ (คนทั่วไป) และจะมีคนจำนวนน้อยส่วนหนึ่ง (คนที่ทน) ที่ต้องเพิ่มขนาดให้สูงขึ้นมาก ๆ จึงจะได้รับผลกระทบ จนหมดทุกคนในที่สุด
- ❖ แบบจำลองนี้ไม่ใช้กับกรณีพิเศษ เช่น การก่อมะเร็ง และ การแพ้

แบบจำลองแบบอื่น ๆ



tech.snmjournals.org



Buemann, et.al. (2002)
journal.cambridge.org

(บน) แบบจำลองแบบที่ไม่มี Threshold นิยมใช้กับสารก่อมะเร็ง ส่วนแบบจำลองที่มีลักษณะ Hormesis ใช้กับสารบางอย่าง เช่น น้ำ วิตามิน แร่ธาตุจำเป็น (ซ้าย) ลักษณะ Hormesis ของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์



Thank You !



โรงพยาบาลกรุงเทพ
BANGKOK HOSPITAL
S: ยอง • RAYONG