



บทที่ 1

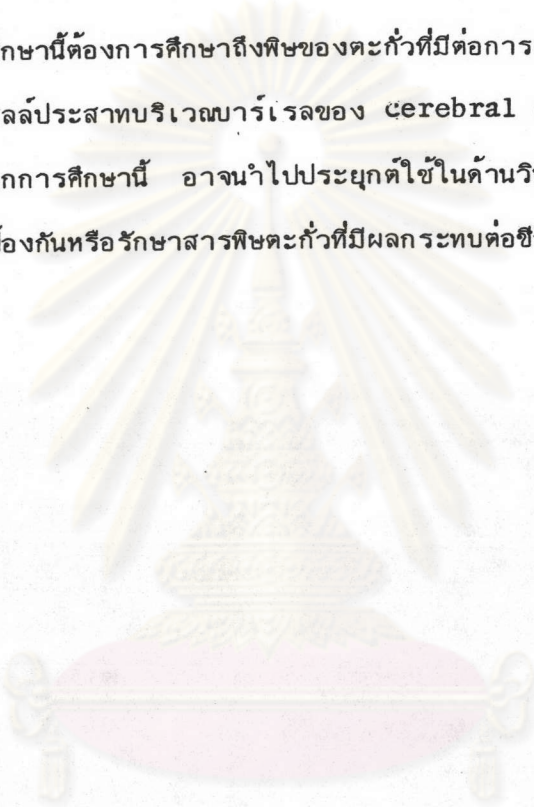
บทนำ

ตะกั่ว เป็นโลหะหนักชนิดหนึ่งที่จัดเป็นสารพิษในสิ่งแวดล้อม ในปัจจุบันตะกั่วมีส่วนเกี่ยวข้องกับอุตสาหกรรมหลายชนิดด้วยกัน เช่น การทำแบตเตอรี่ อุตสาหกรรมการพิมพ์ การกลั่นน้ำมัน การผสมสี การเคลือบภาชนะดินเผาให้สวยงาม การทำท่อน้ำ การผลิตยาฆ่าแมลง เหล่านี้เป็นต้น เมื่ออุตสาหกรรมต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับตะกั่วมีมากขึ้น อันตรายจากพิษของตะกั่วก็มีเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมเหล่านั้น นอกจากนี้ประชาชนที่อาศัยหรือประกอบธุรกิจในบ้านการจราจรแออัด ตำรวจจราจร ผู้ขับซีรยนต์ ก็สามารถได้รับตะกั่วจากน้ำมัน เบนซินซึ่งปลดปล่อยตะกั่วออกมาทางท่อไอเสียรถยนต์ประมาณ 0.4 กรัมต่อลิตร (เมเนะเศวตและคณะ, 2523) ตะกั่วสามารถเข้าสู่ร่างกายได้หลายทาง เช่น การกินและดื่ม โดยปะปนไปกับอาหารและน้ำ โดยการสูดหายใจเอาควันฝุ่นของตะกั่วเข้าไป หรือโดยการซึมเข้าทางผิวหนัง พิษตะกั่วก่อให้เกิดอาการทางประสาท เช่น หงุดหงิด สิ้นเด็้นง่าย ลับสน คลุ้มคลั่ง ชัก หมคสติ อาการอื่น ๆ ที่พบเช่น ในปากมีรสโลหะ คอแห้ง กระจายน้ำ ปวดท้อง อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เป็นต้น ได้มีผู้ศึกษาถึงพิษของตะกั่วที่มีต่อสมองและพบว่าตะกั่วทำให้การเรียนรู้ลดลง (Brown, 1975) ความหนาของ cerebral cortex ลดลง (Krigman และคณะ, 1974a; Petit และ LeBoutillier, 1979; Louis-Ferdinand และคณะ, 1978) จำนวน synapse ใน neocortex ลดลงร้อยละ 22.7 (Petit and Le Boutillier, 1979) จำนวนเซลล์ประสาทใน cerebellum ลดลง (Michaelson, 1973) นอกจากนี้ยังพบว่าตะกั่วมีผลยับยั้งการเจริญเติบโต และการพัฒนาการของร่างกาย (Lefauconnier และคณะ, 1980; Michaelson, 1973; Modak และคณะ, 1975; Toews และคณะ, 1978).

ในระยะ 10 ปีที่แล้วมาได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางถึงลักษณะโครงสร้างพิเศษของชั้นที่ 4 ของ somatosensory cortex ในหนูโมซ ซึ่งพบว่าเซลล์มาอยู่รวมกันเป็นลักษณะเฉพาะเรียก "บาร์เรล (barrels)" ซึ่งมีลักษณะคล้ายถังเปียร์วางอยู่เป็นกลุ่ม แต่ละบาร์เรล

มีความสัมพันธ์กับหนดแต่ละเส้นของหน้าด้านตรงกันข้าม (Woolsey, 1967) บาร์เรลนี้จะเริ่มเห็นเป็นครั้งแรกในหนูอายุ 4 และ 5 วัน และสมบูรณ์เต็มที่ในลูกหนูอายุ 6 วัน (Rice, (1973, 1974) นอกจากนี้ยังพบว่า ถ้าแม่หนูและลูกหนูได้รับอาหารที่ขาดโปรตีน บาร์เรลในลูกหนูจะเจริญสมบูรณ์เต็มที่ช้ากว่าปกติ 2 วัน จำนวนเซลล์ประสาทน้อยลงและขนาดของบาร์เรลเล็กลงไปจากปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Vongdokmai, 1980).

ในการศึกษานี้ต้องการศึกษาถึงพิษของตะกั่วที่มีต่อการเจริญเติบโต ลักษณะโครงสร้างขนาดและจำนวนเซลล์ประสาทบริเวณบาร์เรลของ cerebral cortex ในหนูโมซ ซึ่งประโยชน์ที่ได้รับจากการศึกษานี้ อาจนำไปประยุกต์ใช้ในด้านวิทยาศาสตร์สภาวะแวดล้อม เพื่อศึกษาแนวทางป้องกันหรือรักษาสารพิษตะกั่วที่มีผลกระทบต่อชีวิตมนุษย์และสัตว์



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### การสอบสวนเอกสาร

ตะกั่วเป็นโลหะที่ถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีคุณสมบัติทั่วไป อ่อน มีสีน้ำเงินปนเทา หลอมเหลวได้ จึงทำให้อ่อนและดัดแปลงให้มีรูปร่างลักษณะต่าง ๆ ได้ตามต้องการและสามารถกลายเป็นไอได้ที่อุณหภูมิสูง ๆ ตะกั่วที่ใช้ในวงการอุตสาหกรรมนั้นแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ

1. สารประกอบอินทรีย์ของตะกั่ว เช่น ตะกั่วเตตราเอทิล ตะกั่วเตตราเมทิล ซึ่งใช้เติมในน้ำมันเบนซิน เพื่อให้เครื่องยนต์เดินเรียบ (คณาธรรณาและคณะ, 2521; Nielsen และคณะ, 1978)

2. สารประกอบอนินทรีย์ของตะกั่ว เช่น โลหะตะกั่ว ตะกั่วซัลไฟด์ และออกไซด์ของตะกั่ว เป็นต้น ซึ่งสารประกอบเหล่านี้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ เช่น ทำหม้อแบตเตอรี่ สีชนิดต่าง ๆ ยาฆ่าแมลง บล็อกตัวพิมพ์ ใช้ในอุตสาหกรรมเคลือบภาชนะดินเผา (Casarett และ Doull, 1975)

#### ตะกั่วในสิ่งแวดล้อม

ในบรรยากาศ ตะกั่วที่ปะปนส่วนใหญ่มาจากตะกั่วที่ถูกปลดปล่อยจากท่อไอเสียเครื่องยนต์ซึ่งเป็นผลจากการเผาไหม้ ของสารประกอบตะกั่วเตตราเอทิลในน้ำมันเชื้อเพลิง จากการสำรวจปริมาณตะกั่วในอากาศในเขตกรุงเทพมหานครตั้งแต่ สามย่าน ปทุมวัน ราชประสงค์ เพลินจิต ชิดลม ตลอดแนวถนนสุขุมวิทจนถึงสำโรง ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการจราจรหนาแน่น พบว่ามีตะกั่วในอากาศตั้งแต่ 0-600 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร (คณาธรรณาและคณะ, 2521) ซึ่งนับว่าเป็นค่าที่เสี่ยงต่ออันตรายต่อสุขภาพได้โดยง่าย สำหรับค่าตะกั่วในดินของกรุงเทพมหานครพบว่าสูงมากบริเวณเกาะกลางถนน และดินใกล้ถนนบริเวณที่มีการจราจรคับคั่งตั้งแต่ 48-3655 ส่วนในล้านส่วน ขึ้นกับระยะห่างจากถนน และระยะที่ลึกจากผิวดิน (ไยบัวเทศและคณะ, 2521)

เมนะเศวต และคณะ (2523) พบว่า คนที่อาศัยในกรุงเทพมหานครมีปริมาณตะกั่วในเส้นผมโดยเฉลี่ยสูงกว่าคนที่อาศัยอยู่ในชนบทประมาณ 4 เท่า และประมาณร้อยละ 22

ของคนที่อยู่อาศัยอยู่ในกรุงเทพฯ มีปริมาณตะกั่วในเส้นผมสูงเกิน 30 ไมโครกรัมต่อกรัม (ปริมาณขั้นต้นที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพ) คนที่ทำงานในโรงงานซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ตะกั่วมีตะกั่วในเส้นผมสูงกว่าบุคคลธรรมดาประมาณ 29 เท่า และจากการตรวจตะกั่วในเลือดพบว่าเด็กในหมู่บ้านตำบลบางครุ อำเภอบางบาล จังหวัดสมุทรปราการ มีร้อยละ 63 ที่ปริมาณของตะกั่วในเลือดสูงมากกว่าปกติ ซึ่งอยู่ในระดับที่อาจจะแสดงอาการรุนแรงได้ทุกขณะ (สุตารา, 2520) Levine และคณะ (1976) พบว่าในสัตว์ใหญ่ เช่น โค กระบือ แสดงอาการเป็นพิษ เนื่องจากได้รับสารตะกั่วมากเมื่อเลี้ยงในบริเวณใกล้โรงถลุงแร่ ระดับตะกั่วในเลือด ผม และน้ำนมลดลงตามลำดับ ตามระยะที่ไกลออกไปจากโรงถลุงแร่

#### การดูดซึม การกระจาย การกั่ง และการขับออกของตะกั่วในร่างกาย

ตะกั่วสามารถเข้าสู่ร่างกายได้หลายทางคือ

##### 1. ระบบทางเดินหายใจ

โดยการสูดดมน้ำมันเบนซินที่มีตะกั่วปะปนอยู่หรือสูดอากาศที่มีปริมาณตะกั่วสูง การดูดซึมตะกั่วจากอากาศนี้ขึ้นกับปัจจัยหลายประการเช่น ขนาดรูปร่าง และธรรมชาติของฝุ่นละอองตะกั่ว อัตราการหายใจ เป็นต้น ตะกั่วสามารถถูกดูดซึมได้ตลอดทางเดินหายใจ ในภาวะปกติตะกั่วที่หายใจเข้าไปจะเก็บอยู่ที่ปอด ประมาณร้อยละ 37 (Casarett และ Doull, 1975)

##### 2. ระบบทางเดินอาหาร

โดยการรับประทานอาหาร เครื่องดื่มที่มีตะกั่วเจือปนอยู่ หรือโดยรับประทานสิ่งที่ไม่ใช่อาหารเช่น สีที่ลอกตามฝาผนัง การดูดซึมของตะกั่วจะเป็นสัดส่วนกลับกับการเคลื่อนไหวของลำไส้ (Harvey, 1975) การดูดซึมตะกั่วในร่างกายถูกควบคุมโดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมการดูดซึมของแคลเซียม และฟอสฟอรัส (Aungst และ Fung, 1981) ถ้าตะกั่วที่รับประทานเข้าไปอยู่ในระดับ 9.24-13.56 มิลลิกรัม พบว่าจะไม่มีการสะสมตะกั่วเพิ่มขึ้นในร่างกาย แต่ถ้าถึงระดับ 18.16-22.21 มิลลิกรัม พบว่าจะมีการสะสมของตะกั่วในร่างกายเพิ่มขึ้น (Casarett และ Doull, 1975)

### 3. การดูดซึมผ่านผิวหนัง

จะเกิดได้ในสารตะกั่วอินทรีย์ เช่น ตะกั่วเตตราเอทิล (Nielsen และคณะ, 1978) สำหรับพวกสารตะกั่วอนินทรีย์จะถูกดูดซึมได้ในกรณีที่ผิวหนังถลอก หรือเป็นแผลเท่านั้น

หลังจากตะกั่วถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะกระจายไปตามอวัยวะต่าง ๆ พบว่า ตะกั่วสะสมในกระดูกมากกว่าเนื้อเยื่ออื่น ๆ คือในผู้ใหญ่มากกว่าร้อยละ 90 และในเด็กนั้น ร้อยละ 70 ของตะกั่วที่อยู่ในร่างกายที่อยู่ในกระดูก ดังนั้นการสะสมตะกั่วในกระดูกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ (Barry, 1975) ปริมาณตะกั่วที่สะสมในเนื้อเยื่อต่าง ๆ จะลดน้อยลงตามลำดับต่อไปนี้คือ ผนังของหลอดเลือดเอออร์ตา ตับ ไต ตับอ่อน ปอด ม้าม อัณฑะ หัวใจ และสมอง ซึ่งการสะสมตะกั่วในเนื้อเยื่อเหล่านี้ไม่เพิ่มขึ้นตามอายุทั้ง 2 เพศ ส่วนที่จะก่อให้เกิดพิษ คือ ส่วนที่อยู่ในเนื้อเยื่อ (Barry, 1975; Casarett และ Doull, 1975; Millar และคณะ, 1970; Rader และคณะ, 1983) นอกจากนี้พบว่าสมองส่วน cerebellum มีระดับตะกั่วสูงกว่าบริเวณอื่น ๆ ในสมอง (Lefauconnier และคณะ, 1983; Michaelson, 1973).

ตะกั่วที่ได้รับถ้าไม่ถูกสะสมจะออกมากับอุจจาระและปัสสาวะ มีบางส่วนที่ขับออกได้ทางเหงื่อ และน้ำนมมารดา ซึ่งจากการศึกษาพบว่า ลูกในท้องจะได้รับตะกั่วผ่านทางรก ส่วนลูกที่คลอดออกมาแล้วจะรับตะกั่วจากแม่ได้โดยผ่านทางน้ำนม การส่งผ่านนี้สัมพันธ์กับภาวะของร่างกายและเต้านมในช่วงสุดท้ายของการหลังน้ำนม (Casarett และ Doull, 1975; Kostial และ Momčilović, 1974) Michaelson และ Sauerhoff (1974) พบว่าแม่หนูที่กินอาหารที่มีตะกั่วร้อยละ 2.73 จะผลิตน้ำนมที่มีตะกั่วอยู่ 25 ส่วนในล้านส่วน ซึ่งในน้ำนมของแม่หนูปกติจะมีตะกั่วเพียง 0.02 ส่วนในล้านส่วน

#### อาการแพ้พิษที่เกิดจากตะกั่ว

เป็นที่ทราบกันดีว่า อาการแพ้พิษที่เกิดจากตะกั่ว นั้น เป็นสาเหตุสำคัญ ซึ่งอาจทำลายชีวิตได้ ดังนั้นอาจจำแนกอาการแพ้พิษที่เกิดจากตะกั่วได้ 2 ประเภท คือ

### 1. อาการแพ้พิษตะกั่วชนิดเฉียบพลัน

ผู้ป่วยที่มีอาการพิษตะกั่วเฉียบพลัน พบน้อยมาก แต่อาจพบได้โดยเฉพาะในเด็ก ซึ่งส่วนมากมักจะเป็นเด็กที่กินสะเก็ดสีทาบ้านตามขอบหน้าต่างหรือฝาผนัง ซึ่งมีตะกั่วเจือปนอยู่ หรืออาจเกิดจากที่มีอุบัติเหตุกินตะกั่วอนินทรีย์เข้าไปจำนวนมาก จะพบอาการ กระจายน้ำ ปากจะมีรสโลหะ คลื่นไส้ อาเจียน มีสารสีขาวคล้ายน้ำมันของตะกั่วคลอไรด์ปนออกมา อุจจาระเป็นสีดำของตะกั่วซัลไฟด์ อาจท้องเดิน หรือท้องผูก (Byers, 1959; Casarett และ Doull, 1975) ถ้าได้รับตะกั่วจำนวนมากและมีการดูดซึมอย่างรวดเร็ว พบว่า จะมีอาการทางประสาท ช็อค กล้ามเนื้ออ่อนเพลีย ปวดและเป็นตะคริว เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ มีอาการของระบบประสาทส่วนกลาง นอนไม่หลับ เม็ดเลือดแดงแตกสลายโดยเฉียบพลัน ไตจะถูกทำลาย บัสสาวะน้อย ผู้ป่วยอาจตายได้ภายใน 1-2 วัน (Angle และ McIntire, 1964; Harvey, 1975)

### 2. อาการแพ้พิษตะกั่วชนิดเรื้อรัง

ส่วนใหญ่มักจะไม่แสดงอาการพิษออกมา มักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับตะกั่วที่ละลายน้อยสะสมในร่างกายอาการที่พบส่วนใหญ่ เป็นอาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง เบื่ออาหาร อาเจียน เหงือกพบเส้นตะกั่วสีม่วงคล้ำ (lead line) โลหิตจาง มีอาการแสดงพยาธิสภาพของเส้นประสาทส่วนปลายและส่วนกลางคือ ช้อมือตกห้อย ชัก เป็นอัมพาต (ภมรสติตย์ และคณะ, 2524; Graefและคณะ, 1971; Harvey, 1975)

### พยาธิสรีรวิทยาของพิษตะกั่ว

#### ระบบประสาทส่วนกลาง

ตะกั่วมีผลทำลายเนื้อเยื่อสมองและเซลล์ประสาทโดยลดจำนวนเซลล์ประสาทใน cerebellum ลงประมาณร้อยละ 15-20 ในหนูอายุ 3-4 สัปดาห์ (Michaelson, 1973) และทำให้เซลล์ใน cerebral cortex สลายตัวไป (Sauer และคณะ, 1970) neurotubula ใน pyramidal cell ของ cerebral cortex ชั้นที่ 3 และ 5 และ hippocampus มีรูปร่างผิดปกติไป (Niklowitz, 1975) นอกจากนี้ตะกั่วยังมีผลทำลายหลอดเลือดต่าง ๆ ในสมอง โดยเฉพาะหลอดเลือดในชั้น molecular ของ cerebellar cortex (Michaelson, 1973). ตะกั่วจะทำให้ผนังหลอดเลือดฝอย มี permeability เพิ่มขึ้น ทำให้ของเหลว

ไหลออกผ่าน endothelial junction เข้าสู่ช่องว่างนอกเซลล์ ทำให้เกิดนิโคโรลิสของผนังหลอดเลือดและมีการตกเลือดในเนื้อสมองซึ่งพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของน้ำในสมอง โขเดียม เหล็ก และซีรัมอัลบูมิน จึงเกิดการบวมของเนื้อสมอง และเพิ่มความดันในสมอง (Clasen และคณะ, 1974; Osheroff และคณะ, 1982) ผู้ป่วยมีอาการของ acute encephalopathy คือมี อาเจียนแบบพุ่ง การเปลี่ยนแปลงของระดับการรู้สติจนถึงหมดสติ ชัก หรืออาจมีอาการนำของอาการเพิ่มความดันในสมอง เช่น เชื่องช้า มึนงง ปวดศีรษะ กระสับกระส่ายตามด้วยอาการ encephalopathy คือ ตื่นเต้นง่าย สับสน คลุ้มคลั่ง ชัก หมดสติ ในพวกที่มีอาการทางสมองพบว่าอัตราการตายสูง ถ้ารอดก็จะมีร่องรอยความพิการของสมองอยู่ (Harvey, 1975) ค่า threshold ของตะกั่วในสมองที่แสดงอาการของเยื่อหุ้มสมองอักเสบคือ 2-3 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักเนื้อเยื่อสมอง 1 กรัม (Casarett และ Doull, 1975)

ในหนูขาวพบว่าความหนาของ cerebral cortex ลดลงร้อยละ 13 ซึ่งสัมพันธ์กับการลดลงในการพัฒนาการของ dendritic tree ของ pyramidal cell ในชั้นที่ 5 และการลดจำนวนของ neocortical synapses (Krigman และคณะ, 1974a; Louis-Ferdinand และคณะ, 1978; Petit และ LeBoutillier., 1979). นอกจากนี้ยังพบว่า พฤติกรรมทางอารมณ์มีการเปลี่ยนแปลงโดยมีการกัดกรง ฝาดอาหาร เขย่ากรง และมีการต่อสู้กันในหนูตัวผู้มากขึ้น ตะกั่วมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในหน้าที่ของ neuromotor coordination ระดับความรุนแรงของ hyperactivity ไม่ขึ้นกับขนาดของตะกั่วที่ได้ (Angle และ McIntire , 1964; Kishi และคณะ, 1983; Michaelson และ Sauerhoff , 1974; Overmann , 1977; Silbergeld และ Goldberg , 1973; 1974).

Louis-Ferdinand และคณะ (1978) พบว่า ความหนาของชั้น granular ของ dentate gyrus และ pyramidal cell ของ hippocampal formation และระยะจาก hippocampus ถึง cerebral cortex ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหนูอายุ 15-20 วัน ที่ได้รับตะกั่วตั้งแต่เกิดถึงอายุ 10 วัน และพบว่า activity ของ acetylcholinesterase (AChE) ลดลงใน hippocampus, medulla oblongata และ cerebrum ผลของการศึกษาระดับของเอ็นไซม์ Butyrylcholinesterase ใน cerebrum, hippocampus และ mid brain พบว่ามี activity ลดลง ซึ่งอาจมีผลทำให้การเจริญของ blood brain barrier ผิดปกติไปเนื่องจาก เอ็นไซม์นี้เป็น marker สำหรับ glial cell ซึ่งใช้ในการ

เจริญของ blood brain barrier.

มีหลักฐานแสดงว่า ตะกั่วทำให้ choline acetyltransferase activity เพิ่มขึ้นใน medulla, pons, hippocampus และ cerebral cortex และพบ acetylcholine สูงใน diencephalon (Modak และคณะ, 1975) นอกจากนี้ยังพบว่า norepinephrine เพิ่มขึ้นในสมอง และจากการตรวจ catecholamine metabolite เช่น homovanillic acid ในสมองเพิ่มขึ้น และ vanillylmandelic acid เพิ่มขึ้นในปัสสาวะ ซึ่งให้เห็นว่าตะกั่วมีผลต่อ sympathetic nervous system (Silbergeld และ Chisolm, 1976) จะเห็นได้ว่าการเปลี่ยนแปลงทั้ง peripheral และ central catecholamine metabolism ในหนูโมซที่ได้รับตะกั่ว ดังนั้นตะกั่วอาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ substrate หรือปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ทำให้ตะกั่วทำลายเนื้อเยื่อได้

เกี่ยวกับผลต่อการเรียนรู้พบว่า ในลูกหนูที่ได้รับตะกั่วตั้งแต่เกิดถึงอายุ 10 วัน จะทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลง ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดจำนวนของ dendritic หรือ synaptic structure (Brown, 1975; Petit และ LeBoutillier, 1979) ตะกั่วชักนำให้เกิด hyperactivity เนื่องจากมีผลต่อ aminergic pathway ที่ควบคุม motor behavior (Silbergeld และ Goldberg, 1974)

#### ระบบกล้ามเนื้อและประสาทส่วนปลาย

ตะกั่วมีผลทำให้มีการเสื่อมของ เซลล์ประสาทมอร์เตอร์ และเส้นประสาทโดยทำลาย myelin sheath การเปลี่ยนแปลงเริ่มที่ node of Ranvier ในเส้นประสาทส่วนปลายซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของเมตาบอลิซึมของ Schwann cell และ capsular cell โดยพบ dense body ของตะกั่วในไซโตพลาสซึมของ capsular cell และมีการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมใน capsular cell ของ spinal ganglion ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าตะกั่วมีผลโดยตรงต่อเมตาบอลิซึมของ capsular cell (Lampert และ Schochet, 1968; Sauer และคณะ, 1970; Schlaepfer, 1969) ตะกั่วมีผลกระทบบต่อ prejunctional site ของประสาทมอร์เตอร์ส่วนปลายที่หลัง acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทและลด neuromuscular function นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้เกิดความผิดปกติของ high energy phosphate metabolism ในกล้ามเนื้อ โดยการรบกวนต่อการสังเคราะห์ phosphocreatine



ผู้ป่วยจะมีอาการ มือ เท้า ห้อย แขนขาอ่อนแรงทุก เป็นอัมพาต ซึ่งในสัตว์ทดลองจะพบอัมพาตที่ขา หลังทั้งสอง (Clasen และคณะ, 1974; Lampert และ Schochet, 1968; Lefauconnier และคณะ, 1983; Michaelson, 1973; Michaelson และ Sauerhoff, 1974)

### ระบบโลหิต

พบว่าตะกั่วยับยั้งการสังเคราะห์ฮีโมโกลบินของเม็ดเลือดแดงในไขกระดูกโดยตะกั่วจะไปทำปฏิกิริยากับหมู่ซัลไฟดริล (sulfhydryl group, SH) ของเอนไซม์ delta-aminolaevulinic acid (ALA) synthetase และ dehydrase, coproporphyrinogen oxidase และ ferrochelatase ทำให้ลดประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ ในขั้นตอนการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน เป็นผลให้เกิดการสะสมของสารตัวกลางขึ้น จึงทำให้มีการตรวจหาสาร ซึ่งแสดงถึงการเป็นโรคพิษตะกั่วในห้องปฏิบัติการ โดยจะพบว่าในเลือดมีการลดลงของ activity ของ delta-aminolaevulinic acid dehydratase (ALAD) และการเพิ่มของ free erythrocyte protoporphyrin (FEP) ส่วนในปัสสาวะ มีการเพิ่มขึ้นของ ALA-U และ coproporphyrin urine (CP-U) (Berk และคณะ, 1970, Chisolm และคณะ, 1975; Levine และคณะ, 1976; Mahaffey และคณะ, 1981; Piomelli และคณะ, 1982; Sinnott, 1976) จากการศึกษาพบว่า การตรวจ ALA-D เป็นการทดสอบที่ไวที่สุดใช้วัดตะกั่วเป็นพิษได้ดีกว่าการทดสอบอื่น ๆ แม้จะมีตะกั่วต่ำลงเนื่องจากหลีกเลี่ยงจากการได้รับตะกั่วเป็นเวลานาน (Alessio และคณะ, 1981, Tola และคณะ, 1973)

ผลของตะกั่วต่อการสร้างฮีโมโกลบินทำให้พบว่าผู้ป่วยเป็นโรคโลหิตจาง ระดับฮีโมโกลบิน และฮีมาโตคริตต่ำ อายุของเม็ดเลือดแดงสั้นลง (Berk และคณะ, 1970; Karai และคณะ, 1982; Tola และคณะ, 1973) นอกจากนี้ยังพบว่ามีการบกพร่องใน phosphatidic acid synthesis และ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-P-D) activity ในช่วงที่เกิดพิษตะกั่ว และ permeability ต่อ โปแตสเซียมเสียทำให้มีการรั่วของโปแตสเซียมจากเม็ดเลือดแดง ซึ่งอาจเป็นผลของ membrane adenosine triphosphatase (ATPase) เซลล์ที่ถูกทำลายจะถูกขจัดออกโดยระบบ reticuloendothelial ดังนั้นผลของฮีโมลิตินจะทำให้มีเรติคูลอสัยซิส (Berk และคณะ, 1970; Harvey, 1975; Karai และคณะ, 1982)

### ระบบไต

การที่ได้รับตะกั่วในปริมาณมากจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในไมโทคอนเดรีย และเกิดอินคลูชันในนิวเคลียสของเซลล์ไต โดยเฉพาะเซลล์บริเวณหลอดไตส่วนต้น ซึ่งอินคลูชันนี้เกิดจากการรวมตัวของโปรตีนและสารตะกั่ว ปรากฏการณ์นี้เป็นวิธีป้องกันอันตรายของเซลล์ เมื่อเซลล์เก็บสารตะกั่วไว้ในรูปของอินคลูชันนั้นอาจทำให้หน้าที่ของไมโทคอนเดรียบกพร่อง เซลล์จึงต้องการออกซิเจนมากกว่าปกติ จึงเป็นผลให้ไตทำหน้าที่ผิดปกติ ซึ่งพบว่าไตไม่สามารถดูดสารบางอย่างกลับไปใช้ได้จึงพบ กรดอมิโน กลูโคส และฟอสเฟตจำนวนมากขึ้นในปัสสาวะ กลุ่มอาการนี้ เรียกว่า ฟานโคนิซินโดรม (Fanconi syndrome) และยังพบระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypophosphatemia) ร่างกายจึงนำฟอสเฟตจากกระดูกมาใช้ จึงเกิดกระดูกอ่อนขึ้น (Casarett และ Doull, 1975; Harvey, 1975, Osheroff และคณะ, 1982; Mahaffeyและคณะ, 1981, Sauer และคณะ, 1970)

นอกจากระบบต่าง ๆ ดังกล่าวแล้ว ยังพบว่า ตะกั่วมีผลต่อการเจริญเติบโตและการพัฒนาการของลูกหนูโดยพบว่าน้ำหนักตัวและน้ำหนักสมองลดลง (Alfano และ Petit, 1982; Krigman และคณะ, 1974a; Lefauconnierและคณะ, 1980, 1983; Minskerและคณะ, 1982; Modak และคณะ, 1975; Toewsและคณะ, 1978)

ระดับตะกั่วที่ถือว่าอยู่ในเกณฑ์อันตราย (สุตารา, 2520; Browne และคณะ, 1974; Casarett และ Doull, 1975; Graef และคณะ, 1971)

ตะกั่วในเลือดมากกว่า 60-80 ไมโครกรัมต่อเลือด 100 มิลลิลิตร

ตะกั่วในปัสสาวะมากกว่า 100-150 ไมโครกรัมต่อปัสสาวะ 100 มิลลิลิตร

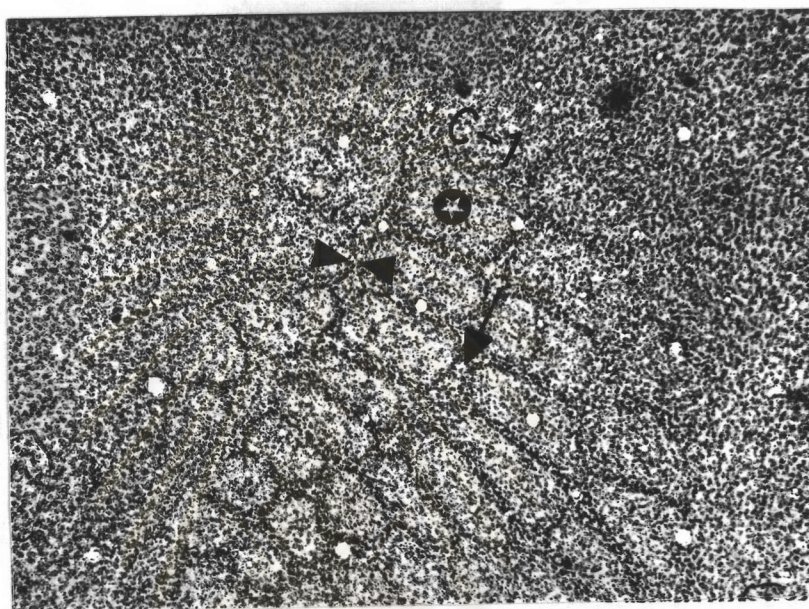
ตะกั่วในเส้นผมมากกว่า 80 ไมโครกรัมต่อผม 1 กรัม

### การศึกษาเกี่ยวกับบาร์เรล

เป็นเวลากว่า 10 ปีมาแล้วมีผู้ศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างพิเศษที่เรียกว่าบาร์เรล (barrel) ซึ่งเป็นโครงสร้างที่อยู่ในชั้นที่ 4 ของ primary somatosensory cortex ในสัตว์หลายชนิดที่อยู่ในกลุ่มสัตว์เลี้ยง เช่น หนูขาว หนูไมซ์ โดยมีการจัดเรียงตัวของ multicellular unit เหมือนดังเปียร์ จึงให้ชื่อว่าบาร์เรล (Pasternak และ Woolsey, 1975; Woolsey, 1967; Woolsey และ Van der Loos., 1970) แต่ละบาร์เรล ประกอบด้วยเซลล์ที่เรียงตัวแบบทรงกระบอก (cylinder shape) ซึ่งมีความหนาแน่นของเซลล์มากอยู่เป็นวง เรียก side และตรงกลางบาร์เรลเป็นส่วนที่มีความหนาแน่นของเซลล์น้อยกว่าเรียก hollow บริเวณที่เกือบไม่มีเซลล์อยู่เลยรอบ ๆ บาร์เรลแต่ละอันโดยแยกบาร์เรลที่อยู่ติดกันเรียกว่า septum (รูปที่ 1) (Woolsey และ Van der Loos, 1970) เมื่อตัด cerebral cortex ในแนวระนาบทำมุม tangential ต่อ pia mater จะพบบริเวณของ บาร์เรล ซึ่งมี 2 ส่วน คือ ส่วนหน้าของบาร์เรล (Anterior part of barrel field) และส่วนหลังของบาร์เรลที่เรียก PMBSF (Posteromedial barrel subfield) ซึ่ง PMBSF เป็นลักษณะเฉพาะเด่นเป็นพิเศษ คือมีลักษณะรูปร่างใหญ่ เป็นวงรี เห็นได้ชัดเจน มีการจัดเรียงตัวเป็น 5 แถว ที่เด่นชัดคือแถว A, B, C, D และ E และมีบาร์เรลขนาดใหญ่ 4 อัน คือ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\sigma$  ครอบคลุมบาร์เรลทั้ง 5 แถว อยู่ แต่ละแถวจะมีจำนวนบาร์เรลคงที่ ดังรูปที่ 2 (Woolsey และ Van der Loos, 1970; Woolsey และ Wann, 1976)

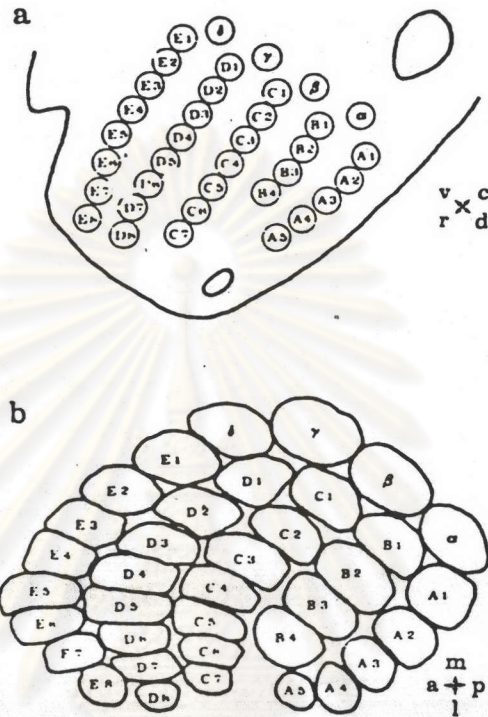
เมื่อตัด cerebral cortex ในแนว coronal section จะพบด้านของบาร์เรล ที่เรียงตัวกันเป็นคู่ (รูปที่ 5) แต่จะเห็นไม่ชัดเจนเท่าเมื่อตัด tangential section (Durham และ Woolsey, 1978; Woolsey, 1967; Woolsey และ Van der Loos, 1970)

PMBSF ได้รับความรู้จาก sensory receptor ซึ่งอยู่ที่หนวด (vibrissae) ของหน้าด้านตรงกันข้าม มีผู้ศึกษาโดยการทำลายหนวดหนูอายุต่าง ๆ กัน ตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 7 วัน พบว่ามีผลต่อการจัดเรียงตัวของบาร์เรลทำให้บาร์เรลแต่ละอันที่สัมพันธ์กับหนวดของหน้าด้านตรงข้ามที่ถูกทำลายนั้นหายไป (Harris และ Woolsey, 1981; Van Der Loos และ Woolsey, 1973; Woolsey และ Wann, 1976) แต่ถ้าทำลายหนวดที่มีอายุมากกว่า 7 วัน จะไม่มีผลต่อโครงสร้างของบาร์เรล แต่จะพบว่า metabolic activity ของ



500  $\mu\text{m}$ .

รูปที่ 1 แสดง PMBSF ที่เจริญสมบูรณ์ จะเห็นบาร์เรลเรียงตัวเป็นแถวและบาร์เรล C-1 ( C-1 ) แต่ละบาร์เรลประกอบด้วยบริเวณที่มีความหนาแน่นของเซลล์ประสาทมากอยู่เป็นวงเรียก side ( ▶ ) ตรงกลางบาร์เรลเป็นส่วนที่มีความหนาแน่นของเซลล์น้อยเรียก hollow ( ☆ ) บริเวณที่เกือบไม่มีเซลล์อยู่เลยรอบ ๆ บาร์เรลแต่ละอันโดยแยกบาร์เรลที่อยู่ติดกัน เรียกว่า septum ( ปลายศร )  
Bar = 500  $\mu\text{m}$ .



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างหนวดหนุ (vibrissa) ของหน้าด้านตรงข้ามกับ PMBSF

(a) เป็นภาพจากหน้าด้านขวาของหนูไมซ์ ซึ่งจะเห็นหนวดเรียงตัวกันเป็น

5 แถว ตั้งแต่ A ถึง E หนวดแต่ละแถวได้ใส่หมายเลขไว้ บริเวณที่ครอบหนวดทั้ง 5 แถว คือ  $\alpha, \beta, \gamma$  และ  $\delta$

(v = ventral, d = dorsal, r = rostral, c = caudal)

(b) เป็นภาพจาก PMBSF ของสมองหนู ซีกซ้ายเปรียบเทียบกับหนวดหนุในภาพ a

(m = medial, l = lateral, a = anterior, p = posterior)

neuron ในบริเวณที่ถูกทำลายนั้นลดลง (Durham และ Woolsey , 1978; Harris และ Woolsey , 1979; Wong-Riley และ Welt , 1980) Killackey และคณะ (1978) ได้ทำลายหนวดหนูในแถว C ตั้งแต่แรกเกิด แล้วบันทึกสัญญาณไฟฟ้าจากชีวไฟฟ้าขนาด เล็กที่แทงลงไปในสมองหนูบริเวณที่ควรจะเป็นที่อยู่ของแถว C พบว่า ถ้ากระตุ้นหนวดหนูแถว A, B และ D จะสามารถบันทึกสัญญาณไฟฟ้าที่เกิดขึ้นที่แถว C ได้ ซึ่งในหนูปกติไม่พบเช่นนี้ แสดงว่า เซลล์ประสาทมีการจัดเรียงตัวเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งอาจเนื่องมาจากการที่เซลล์ประสาท ของบาร์เรลในแถว A, B และ D ได้ส่ง dendrite ไปบริเวณที่เคยเป็นที่อยู่ของบาร์เรลแถว C ซึ่งสัมพันธ์กับหนวดแถว C ที่ถูกทำลาย (Harris และ Woolsey, 1981) ในทางตรง กันข้ามถ้าทำ lesion บริเวณบาร์เรลในหนูแรกเกิด พบว่า เมื่อลูกหนูโตเต็มที่แล้วนำสมอง มาศึกษาจะพบว่าจำนวนบาร์เรลยังคงที่และโครงสร้างมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย แสดงว่า การเจริญของบาร์เรลมีการชดเชยได้ถ้า sensory receptor ยังเป็นปกติอยู่ (Ito และ Seo, 1983).

White และ DeAmicis (1977) ศึกษาการติดต่อระหว่าง PMBSF กับบริเวณอื่น ๆ ในสมองของหนูไมซ์ โดยใช้ HRP (Horseradish peroxidase) technique พบว่า PMBSF cortex ติดต่อกันและกันกับ cortex บริเวณ 6 และ 40 ของสมองด้านเดียวกัน และ ventral และ posterior nuclei ของ thalamus ด้านเดียวกัน และมีบางส่วน ติดต่อกับ corpus callosum ด้านตรงข้าม นอกจากนี้ยังพบว่า PMBSF cortex ส่งแขนง ประสาทไปยัง caudate ด้านเดียวกัน, reticular nucleus ของ thalamus และ ventral pontine nuclei แต่ไม่ได้รับแขนงประสาทมาจากบริเวณเหล่านี้

จากการศึกษาพบว่า dendrite ของ bitufted cell และ multipolar cell (ซึ่งมีตัวเซลล์ประสาทอยู่ในชั้นที่ 5) ซึ่งอยู่ใน PMBSF ได้รับ synapse จาก thalamus ในจำนวนที่แตกต่างกันโดย bitufted cell ได้รับ synapse มากกว่า multipolar cell ถึง 6 เท่า แสดงว่าชนิดของเซลล์ประสาทอาจมีความเฉพาะเจาะจงที่จะรับ synaptic input จาก thalamus ในจำนวนที่คงที่ ซึ่งจะต้องศึกษาเพื่อหาข้อมูลสนับสนุนต่อไป (White และ Rock, 1981) และเมื่อศึกษาถึง pyramidal cell ซึ่งมีตัวเซลล์ประสาทอยู่ใน ชั้นที่ 3 และ 4 ของ cortex พบว่า thalamocortical synapse ที่มายัง dendrite ของ pyramidal cell มีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเมื่อตัว cell อยู่ใกล้ชั้นที่ 4 มากขึ้น (White

และ Hersch, 1981)

Vongdokmai (1980) ได้ศึกษาผลของการขาดอาหารโปรตีนต่อการเจริญของบาร์เรลในหนูไมซ์ พบว่าถ้าแม่หนูและลูกหนูได้รับอาหารที่ขาดโปรตีน (protein energy malnutrition) บาร์เรลในลูกหนูจะเจริญสมบูรณ์เต็มที่ช้ากว่าปกติ 2 วัน ระยะของ vulnerability ของ barrel field neuron ต่อ neonatal vibrissal damage ยืดออกไปอีก 2 วัน จำนวนเซลล์ประสาทน้อยลง และขนาดของบาร์เรลเล็กลงไปจากปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ทำให้ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาว่าพิษตะกั่วจะมีผลต่อการเจริญของบาร์เรลหรือไม่ เนื่องจากเป็นที่ทราบแล้วว่า ตะกั่วทำให้เกิดความผิดปกติของสมอง



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

009452

i 18243167