

การประเมินประสิทธิภาพการขับโลหะหนักทางปัสสาวะโดย MgEDTA

ณัฐวดี วงษ์ดีไทย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปีการศึกษา 2564

**EFFECTIVENESS OF HEAVY METAL ELIMINATION
VIA URINE BY MgEDTA**

NATTAVUT WONGDEETHAI

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the degree of Master of Science

Department of Anti-aging and Regenerative Medicine

College of Integrative Medicine, Dhurakij Pundit University

Academic Year 2021



ใบรับรองวิทยานิพนธ์

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตย์
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การประเมินประสิทธิภาพการจับโลหะหนักทางปัสสาวะโดย MgEDTA
เสนอโดย ณัฐวุฒิ วงศ์ดี ไทย
สาขาวิชา วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
กลุ่มวิชา เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย

ได้พิจารณาเห็นชอบ โดยคณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์แล้ว


ประธานกรรมการ
(เกศจักรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.มยุรี ตันติสิระ)


กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)


กรรมการ
(ดร.นายแพทย์ ภาวิต หน่อไชย)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว


คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 29 เดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2565

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การประเมินประสิทธิภาพการขับโลหะหนัก ทางปัสสาวะ โดย MgEDTA
ชื่อผู้เขียน	ณัฐวดี วงษ์ดีไทย
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย
หลักสูตร	วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ
ปีการศึกษา	2564

บทคัดย่อ

โลหะหนักเป็นปัญหาสุขภาพที่อาจพบได้ในกลุ่มประชากรทั่วไป โดยเฉพาะกลุ่มประชากรที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรม ปัจจุบันการบำบัดเพื่อขจัดสารพิษ (Chelation therapy) เป็นที่นิยมในกลุ่มแพทย์ทางเลือก เพื่อช่วยกำจัดสารพิษและโลหะหนักออกจากร่างกาย โดยขับออกทางปัสสาวะ ปัจจุบันสารที่นิยมใช้ในการขับโลหะหนักอยู่ในรูปสารน้ำให้ทางหลอดเลือดดำเช่น CaEDTA และ NaEDTA นอกจากนั้นยังมี MgEDTA เป็นสารที่ใช้กำจัดโลหะหนักโดยการรับประทาน งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการขับโลหะหนักโดยใช้ MgEDTA ชนิดรับประทาน ในกลุ่มประชากรปกติ ซึ่งคาดว่าจะได้รับผลกระทบจากการสัมผัสโลหะหนัก การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง Quasi Experimental Research, Pilot (Pre-Post study design) โดยศึกษาการขับโลหะหนัก 5 ชนิด ได้แก่ สารอลูมิเนียม, สารแคดเมียม, สารตะกั่ว, สารปรอท และสารหนู ในกลุ่มอาสาสมัครเพศชายอายุ 35 ปีขึ้นไป จำนวนทั้งสิ้น 30 ราย โดยทำการเก็บปัสสาวะก่อนทำการทดลอง จากนั้นให้อาสาสมัครรับประทาน MgEDTA ปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และทำการเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจปริมาณโลหะหนักโดยเก็บที่ช่วงเวลา 2, 4, 6 และ 12 ชม. ตามลำดับ การตรวจวัดปริมาณโลหะหนักในปัสสาวะหลังการรับประทาน MgEDTA ที่ช่วงเวลาต่างๆ พบว่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นปกติ จึงทดสอบสถิติโดย Friedman test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และใช้สถิติ Generalized estimating equations เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในแต่ละช่วงเวลา เมื่อพิจารณาถึงปริมาณของโลหะหนักแต่ละชนิด พบว่าอลูมิเนียม, แคดเมียม, ตะกั่ว, ปรอท และสารหนู ที่เวลา 12 ชั่วโมง มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนรับประทาน MgEDTA โดยพบว่าค่าของ อลูมิเนียมเพิ่มสูงขึ้นจาก 36.10 (23.76-59.01) $\mu\text{g/g creatinine}$ เป็น 189.76 (99.35-328.58) $\mu\text{g/g creatinine}$ ค่าแคดเมียมเพิ่มสูงขึ้นจาก 0.41 (0.26-0.69) $\mu\text{g/g creatinine}$ เป็น 1.42 (0.68-2.05) $\mu\text{g/g creatinine}$ ค่าตะกั่วเพิ่มสูงขึ้นจาก 7.62 (5.24-15.48) $\mu\text{g/g creatinine}$ เป็น 39.58 (18.99-

56.28) $\mu\text{g/g creatinine}$ ค่าของปรอทเพิ่มสูงขึ้นจาก 1.12 (0.78-2.31) $\mu\text{g/g creatinine}$ เป็น 4.87 (2.06-6.65) $\mu\text{g/g creatinine}$ และสารหนูเพิ่มสูงขึ้นจาก 1.63 (1.23-2.91) $\mu\text{g/g creatinine}$ เป็น 6.36 (3.21-10.60) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ และเมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่า MgEDTA แม้ว่าจะมีค่าการดูดซึมที่ต่ำ แต่สามารถเพิ่มการขับโลหะหนักออกทางปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: MgEDTA, Oral Chelation, Aluminum, Cadmium, Lead, Mercury, Arsenic



Thesis Title	EFFECTIVENESS OF HEAVY METAL ELIMINATION VIA URINE BY MGEDTA
Author	Nattavut Wongdeethai
Thesis Adviser	Assistant Professor Patana Teng-Ummuay, M.D., Ph.D.
Department	Anti-Aging and Regenerative Medicine
Academic Year	2021

ABSTRACT

Heavy metal contamination is a health issue found in the general population, especially among workers in industrial plants. Chelation is widely practiced in alternative medicine in order to eliminate toxins and heavy metals from the body through the urinary process. At present, the substances, such as CaEDTA and NaEDTA, popularly used in chelation are given to patients in liquid form via intravenous administration. Moreover, giving MgEDTA through oral administration is also common for heavy metal elimination. This research aimed to study the effectiveness of heavy metal elimination by using MgEDTA supplement taken by oral administration in the general population who might be encountering the impact of heavy metal contamination. This study was quasi-experimental research examining five types of heavy metals: aluminum, cadmium, lead, mercury, and arsenic, with the target sample of 30 male volunteers at the age of at least 35 years old. Urine samples were collected prior to the treatment and the volunteers took MgEDTA 10 mg per kilogram calculated from their body weight with oral administration. Urine samples were taken to examine heavy metals after two, four, six, and twelve hours of taking MgEDTA with oral administration respectively. The result of heavy metal examination from urine samples collected over the course of the research showed a non-normal distribution. Therefore, the data were calculated with the Friedman test to compare the central value (50th (Median)) and the generalized estimating equations test to compare the differences of the samples collected at different points in time. The result showed that the concentration of all five heavy metals, aluminum, cadmium, lead, mercury, and arsenic, at 12 hours after taking MgEDTA was significantly higher at $p < 0.001$ compared to the urine sample's result prior to the treatment. The concentration of aluminum

increased from 36.10 (23.76-59.01) $\mu\text{g/g}$ creatinine to 189.76 (99.35-328.58) $\mu\text{g/g}$ creatinine, cadmium 0.41 (0.26-0.69) $\mu\text{g/g}$ creatinine to 1.42 (0.68-2.05) $\mu\text{g/g}$ creatinine, lead 7.62 (5.24-



15.48) $\mu\text{g/g}$ creatinine to 39.58 (18.99-56.28) $\mu\text{g/g}$ creatinine, mercury 1.12 (0.78-2.31) $\mu\text{g/g}$ creatinine to 4.87 (2.06-6.65) $\mu\text{g/g}$ creatinine, and arsenic 1.63 (1.23-2.91) $\mu\text{g/g}$ creatinine to 6.36 (3.21-10.60) $\mu\text{g/g}$ creatinine respectively. Once the data were compared among the results of the concentration of the heavy metals in urine samples using the generalized estimating equations test, there was a statistically significant change at some points of time as well. It can be concluded that despite the low capability of heavy metal absorption, taking MgEDTA supplement orally can increase the effectiveness of heavy metal elimination through the urinary process with a statistically significant outcome.

KEY WORDS: MgEDTA, Oral Chelation, Aluminum, Cadmium, Lead, Mercury, Arsenic



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์ โดยได้รับความอนุเคราะห์อย่างดียิ่งจากผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย ซึ่งเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา ท่านได้ให้คำแนะนำทางวิชาการ ข้อเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้ ความสำเร็จนี้เกิดขึ้นได้ด้วยความกรุณาของท่านอาจารย์ และขอขอบพระคุณคณาจารย์สาขาเวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพทุกท่าน สำหรับความรู้ทางวิชาการ คำแนะนำ และคำปรึกษาตลอดการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณบริษัท ไทอ้อน ไบโอเทค จำกัด ที่ให้ความอนุเคราะห์ใช้ผลิตภัณฑ์ MagEDTA ของทางบริษัท เพื่อใช้ในการงานวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณบริษัท เอเชียนสติล โปรดักส์ จำกัด คุณทวี ถิมพงศ์พันธุ์ และคุณอรรด พงศ์ เทอดประวัตติ ในความอนุเคราะห์เพื่อดำเนินการทดลองการใช้ MagEDTA กับอาสาสมัครพนักงานในบริษัทเอเชียนสติล โปรดักส์ จำกัด ทั้งนี้ยังเื่ออำนวยความสะดวกเข้าใช้สถานที่ และความสะดวกทุกอย่าง ทางผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ ที่นี้

ขอบพระคุณอาจารย์มนฤดี กิรดิพรานนท์ อาจารย์ประจำวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต ที่ให้คำแนะนำด้านสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติ รวมถึงการแก้ไขปรับปรุงสำหรับงานวิจัยนี้

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ประจำหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการทุกท่าน และอาสาสมัครทุกท่านที่ได้สละเวลาและให้ความร่วมมือในการศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นอย่างดี

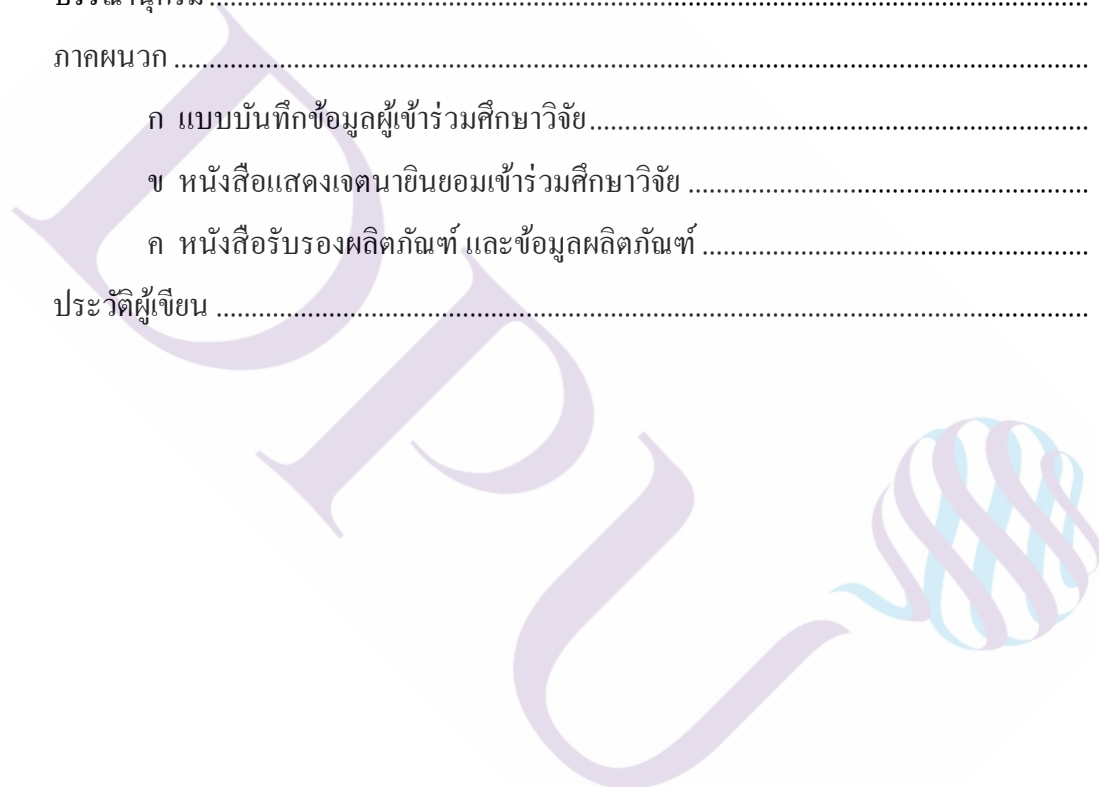
สุดท้ายนี้ คุณประโยชน์อันใดที่ได้จากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบแก่ บิดา มารดา ครอบครัว คณาจารย์ รวมถึงผู้มีพระคุณและผู้เกี่ยวข้องทุกท่าน หวังเป็นอย่างยิ่งว่างานวิจัยฉบับนี้จะสามารถเป็นประโยชน์ และนำไปต่อยอดเพื่อการศึกษาแก่ผู้ที่สนใจได้ไม่มากนักน้อย

ณัฐวุฒิ วงษ์ดีไทย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	๗
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	๘
กิตติกรรมประกาศ.....	๙
สารบัญตาราง	๑๐
สารบัญภาพ	๑๑
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา	3
1.2 วัตถุประสงค์งานวิจัย	3
1.3 สมมติฐานของการวิจัย	3
1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย	3
1.5 นิยามตัวแปร	3
1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
2. แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 คีเลชั่น (Chelation).....	5
2.2 คีเลชั่นบำบัด (Chelation therapy)	5
2.3 สารคีเลเตอร์ เภสัชวิทยา และพิษวิทยา (Chelating agents หรือ Chelators, Pharmacology and Toxicology).....	6
2.4 โลหะหนักและกลไกการเกิดความเป็นพิษของโลหะหนัก.....	23
3. ระเบียบวิธีวิจัย	43
3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	43
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	44
3.3 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	45
3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล	46
4. ผลการวิจัย	47

4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	47
4.2 ผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ	47
4.3 ผลข้างเคียงจากการรับประทาน MgEDTA	61
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ	62
5.1 สรุปผลการวิจัย	62
5.2 อภิปรายผล	63
5.3 ข้อเสนอแนะ	68
บรรณานุกรม	70
ภาคผนวก	82
ก แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย	83
ข หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย	86
ค หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ และข้อมูลผลิตภัณฑ์	90
ประวัติผู้เขียน	95



สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 รายชื่อของสาร Chelators ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศ สหรัฐอเมริกา	7
4.1 ค่า Heavy Metal ในเลือดก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง	48
4.2 ค่า Heavy Metal ในปัสสาวะก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ($\mu\text{g/g}$ Creatinine) ที่ 0,2,4,6 และ 12 ชั่วโมง.....	50
4.3 แสดงค่า Heavy Metal เปรียบเทียบกับปริมาณปัสสาวะก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ($\mu\text{g/Total urine}$) ที่ 0-2, 2-4, 4-6 และ 6-12 ชั่วโมง	56



สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 โครงสร้างทางเคมีของสาร British Anti-Lewisite (BAL) หรือ Dimercaprol.....	8
2.2 ปฏิกิริยาของ Lewisite กับ British Anti-Lewisite (BAL) หรือ Dimercaprol ที่เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนรูปแหวนห้าเหลี่ยม	8
2.3 โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนกับแคลเซียม (Ca: Calcium) หรือ EDTA complex	10
2.4 โครงสร้างของสาร Succimer หรือ meso-2,3-dimercaptosuccinic acidหรือ DMSA	11
2.5 โครงสร้างของสาร D-Penicillamine หรือ DPA.....	15
2.6 โครงสร้างของสาร Deferoxamine (DFO) หรือ Deferoxamine mesylate.....	17
2.7 โครงสร้างของสาร Deferiprone	18
2.8 โครงสร้างของสาร Triethylenetetramine (TETA)	20
2.9 โครงสร้างของสาร Deferasirox.....	22
2.10 โครงสร้างของสาร Prussian blue	22
4.1 Heavy Metal ในเลือดก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง	49
4.2 แสดงผลของอลูมิเนียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine)	51
4.3 แสดงผลของแคดเมียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine)	52
4.4 แสดงผลของตะกั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine)	53
4.5 แสดงผลของปรอทในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine).....	54
4.6 แสดงผลของสารหนูในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine) ...	55
4.7 แสดงผลของอลูมิเนียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine)..	57
4.8 แสดงผลของแคดเมียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine) ..	58
4.9 แสดงผลของสารตะกั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine)..	59
4.10 แสดงผลของปรอทในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine).....	60
4.11 แสดงผลของสารหนูในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine) ...	61

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหา

ความเป็นพิษของโลหะหนักเป็นภัยคุกคามที่สำคัญและมีความเสี่ยงต่อสุขภาพหลายประการ ถึงแม้ว่าโลหะหนักเหล่านี้จะยังไม่มียาพิษในทางชีวภาพแต่ยังคงมีบางรูปแบบที่เป็นอันตราย และมีบางรูปแบบที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายของมนุษย์ โลหะบางชนิดจะทำหน้าที่เป็นองค์ประกอบของร่างกายแต่ในขณะเดียวกันอาจทำให้เกิดการรบกวนการทำงานของร่างกายได้ เช่นเดียวกัน มีโลหะเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ แต่บางชนิดจะสะสมในร่างกาย และมีลักษณะความเป็นพิษของโลหะแสดงออกมาให้เห็น ความเป็นพิษของโลหะไม่ได้ขึ้นอยู่กับชนิดของโลหะเพียงอย่างเดียว ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของโลหะหนักที่ได้รับ รูปแบบการได้รับพิษโลหะหนัก ระยะเวลาในการได้รับหรือสัมผัสโลหะหนักแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง และปัจจัยอื่น ๆ เป็นต้น อีกทั้งยังส่งผลทำให้เกิดความเสียหายรุนแรงและความผิดปกติต่าง ๆ อันเนื่องมาจากการเกิดภาวะออกซิเดทีฟสเตรส (Oxidative stress) ที่ทำให้มีการสร้างสารอนุมูลอิสระเกิดขึ้น

Chelation therapy หรือ คีเลชันบำบัด เป็นการให้ยาหรือสารเคมีเข้าไปในร่างกายเพื่อกำจัดสารโลหะหนักต่าง ๆ เช่น สารตะกั่ว (Lead) สารปรอท (Mercury) สารหนู (Arsenic) เป็นต้น รวมทั้งโลหะที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายแต่ไม่อยู่ในตำแหน่งที่เหมาะสม เช่น ธาตุเหล็ก (Iron) ทองแดง (Copper) สังกะสี (Zinc) แคลเซียม (Calcium) เป็นต้น ออกจากร่างกาย โดยใช้สารอีดีทีเอ (Ethylene diamine tetra acetic acid / Edetate / EDTA) เป็นสารคีเลเตอร์ (Chelator / Chelating agent) และมีกระบวนการทางเคมีต่อโมเลกุลของโลหะหนัก โดยจะสร้างพันธะในรูปแบบโมเลกุลเชิงซ้อน (Complex molecule) โดยทั่วไปแล้วจะทำปฏิกิริยากับธาตุที่เป็นประจุบวก (Positively charged ion) กลายเป็นรูปของคีเลตฟอร์ม (Chelated form) โดยโมเลกุลของ EDTA เป็นสารที่มีโครงสร้างเป็นพันธะคู่ (Divalent) และจะจับกับไอออนบวก (Cation) ด้วยพันธะสาม (Trivalent) ของโลหะชนิดต่าง ๆ และไอออน (Ion) ที่ไม่ใช่โลหะหนัก แล้วเคลื่อนย้ายออกจากเนื้อเยื่อ โดยขับออกทางปัสสาวะหรือทางน้ำดีขึ้นอยู่กับชนิดของ Chelating agent ซึ่งจะเรียกกระบวนการนี้ว่า กระบวนการ Chelation (1)

ในอดีตมีการใช้สารไดโซเดียม อีดีทีเอ (Disodium EDTA / Edetate disodium / Na_2EDTA) ในการรักษาโรคหลอดเลือดแข็งตัว (Atherosclerosis) และพิษโลหะหนักจากสารตะกั่ว (Lead Toxicity) โดยในปี พ.ศ. 2499 ได้มีการนำสาร EDTA มาใช้ในการรักษาโรคที่เกี่ยวกับหลอดเลือดแข็งตัว (Atherosclerotic disease) เช่น Angina กลีโอะโซเดียมของ EDTA หรือ Na_2EDTA เป็นโมเลกุลที่สามารถจับกับโมเลกุลของ Calcium และ Cation อื่น ๆ ได้ซึ่งเดิมทีใช้ในการรักษาภาวะแคลเซียมเกินในเลือด (Hypercalcemia) และการเกิดความเป็นพิษจากยา Digitoxin (Digitalis intoxication) ในกลางทศวรรษที่ 20 มีรายงานเกี่ยวกับการพบหินปูนที่เกิดจาก Calcium (Calcification) ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแข็งตัว (Coronary disease) ซึ่งแพทย์ได้ทำการรักษาโดยใช้ Na_2EDTA ซึ่งให้ผลตอบสนองต่อการรักษาได้ดี (2)

แม้ว่าการทำ Chelation ในช่วงแรกจะยังไม่เป็นที่ยอมรับ แต่ก็ยังมีรายงานการใช้ Na_2EDTA ในการทำ Chelation อยู่ถึงแม้ว่าจะเคยมีรายงานเกี่ยวกับความเสี่ยงหรือการเสียชีวิตจากการทำ Chelation ทั้งนี้เนื่องจากการเลือกใช้ยา ปริมาณของยาที่ใช้ หรืออัตราการให้สารน้ำ (3) จากการสำรวจชาวอเมริกันมากกว่า 30% เคยเข้ารับบริการแพทย์แผนทางเลือก (Alternative Medicine) (4) ได้มีความสนใจในการศึกษาเกี่ยวกับการทำ Chelation มากขึ้นและเพื่อเป็นการกำหนดแนวทางอย่างชัดเจนในการทำ Chelation จึงได้มีการจัดตั้ง The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) เพื่อเป็นการสนับสนุนและรองรับการศึกษาเกี่ยวกับการทำ Chelation (5) และในปี พ.ศ. 2544 NCCAM กับ The National Heart, Lung and Blood Institute ได้ร่วมมือกันออกแบบการศึกษาการรักษาโดยใช้ Na_2EDTA ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือด (Coronary artery disease) ภายใต้ชื่อ Trial to Assess Chelation Therapy หรือ TACT และในขณะเดียวกัน United States Food and Drug Administration (FDA) ได้อนุมัติให้มีการใช้เกลือของแคลเซียมไดโซเดียม อีดีทีเอ (Calcium EDTA / CaNa_2EDTA) สำหรับการรักษาพิษจากโลหะตะกั่ว (Lead Poisoning) แต่ไม่ใช่ Disodium salt แต่อย่างไรก็ตามในการทำ Chelation ได้มีการแนะนำให้ใช้ disodium salt เพื่อลดการเกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือดชั่วคราว (Transient Hypocalcemia) ที่อาจลดการเกิดการจับตัวของก้อนแคลเซียมที่หลอดเลือด (Decalcify atherosclerotic plaque) (5)

EDTA ที่นำมาใช้ในคลินิกมีอยู่ด้วยกันหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบ เกลือของโซเดียมอีดีทีเอ (Na_2EDTA) เกลือแคลเซียมอีดีทีเอ (CaNa_2EDTA) หรือเกลือแมกนีเซียมอีดีทีเอ (MgNa_2EDTA) โดยนำเข้าสู่ร่างกายได้หลายทางเช่น ทางปาก (Oral) ทางกล้ามเนื้อ (Intramuscular injection / IM) ทางทวารหนัก (Rectal) หรือผ่านทางกรีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous injection / IV) อีกทั้งยังมีรูปแบบของ EDTA ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในการขับพิษโลหะหนัก เช่น Magnesium-EDTA (Mg-EDTA) โดยในปี พ.ศ. 2493 ในประเทศอเมริกาและปี พ.ศ. 2528 ใน

ประเทศอังกฤษได้มีการเริ่มใช้ Mg-EDTA ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจ และเมื่อไม่นานมานี้ The International Board of Clinical Metal Toxicology (IBCMT) ได้มีแนวทางในการให้ Magnesium-EDTA เข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease) และได้มีการทำการศึกษา Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบสุ่มปิดข้อมูลสองทาง (Randomized double-blind study) ถึงผลของการใช้ Magnesium-EDTA โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจ พบว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ลดการเข้าพักรักษาในโรงพยาบาล และกระบวนการการผ่าตัดหัวใจได้ (6) อย่างไรก็ตามการศึกษาผลของการกำจัดโลหะหนักในร่างกายโดยใช้ Mg-EDTA ยังมีอยู่อย่างจำกัด ทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลของการกำจัดพิษโลหะหนักออกจากร่างกายทางปัสสาวะ โดยใช้ $MgNa_2EDTA$

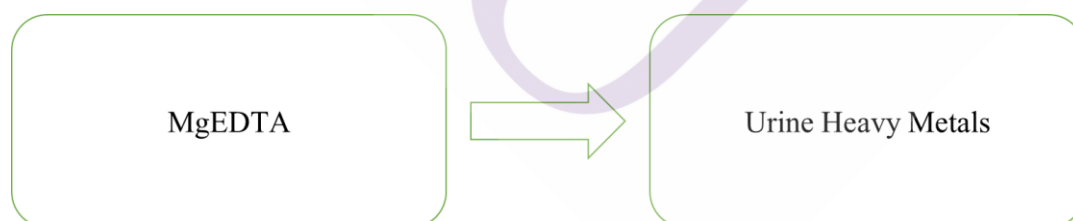
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของการกำจัดโลหะหนักออกจากร่างกายทางปัสสาวะ โดยใช้ $MgNa_2EDTA$
2. เพื่อศึกษาระยะเวลาในการกำจัดโลหะหนักออกจากร่างกายโดย $MgNa_2EDTA$

1.3 สมมติฐานการวิจัย

$MgNa_2EDTA$ สามารถกำจัดโลหะหนักออกจากร่างกายทางปัสสาวะได้

1.4 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.5 นิยามศัพท์

1. คีเลชั่น (Chelation) หมายถึงลักษณะรูปร่างของโครงสร้างพันธะเคมีระหว่างสารประกอบอินทรีย์กับไอออน (Ion) ของโลหะหนัก (Heavy metal) ซึ่งเป็นการจับตัวกันของไอออน (Ion) หรือโมเลกุล (Molecule) ที่ล้อมรอบอะตอมของ Atom กลางของโลหะ 2 จุดหรือมากกว่านั้น (7)

2. สารคีเลเตอร์ (Chelator / Chelating agent) หมายถึงสารเคมีซึ่งมีกระบวนการทางเคมีต่อโมเลกุลของโลหะหนัก โดยจะสร้างพันธะในรูปแบบโมเลกุลเชิงซ้อน (Complex molecule)

โดยทั่วไปแล้วจะทำปฏิกิริยากับธาตุที่เป็นประจุบวก (Positively charged ion) กลายเป็นรูปของคีเลตฟอรัม (Chelated form) (2)

1.6 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงระยะเวลาในการกำจัดสารโลหะหนักโดย $MgNa_2EDTA$ ผ่านทางปัสสาวะ
2. สามารถใช้ $MgNa_2EDTA$ ชนิดรับประทาน เพื่อทดแทนการใช้สารกำจัดโลหะหนักผ่านทางหลอดเลือด เพื่อลดปัญหาอันไม่พึงประสงค์ได้
3. เพื่อทราบถึงประสิทธิภาพในการกำจัดโลหะหนักของ $MgNa_2EDTA$



บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 คีเลชัน (Chelation)

มีรากศัพท์มาจากภาษากรีก โดยคำว่า คีลี (Chele) หมายถึงก้ามของปู ซึ่งเป็นการแสดงถึงลักษณะรูปร่างของโครงสร้างพันธะเคมีระหว่างสารประกอบอินทรีย์กับไอออน (Ion) ของโลหะหนัก (Heavy metal) ที่มีลักษณะคล้ายกับการหนีบของก้ามปู (Claw) โดยผ่านกระบวนการคีเลต (Chelate) ซึ่งทางวิทยาศาสตร์แล้วเป็นการจับตัวกันของไอออน (Ion) หรือโมเลกุล (Molecule) ที่ล้อมรอบอะตอม (Atom) ของ Atom กลางของโลหะ 2 จุดหรือมากกว่านั้น (7) โดยเรียก Molecule ของสารดังกล่าวว่าเป็นสารคีเลต (Chelating Agent / Chelator) ในสถานะสมดุลปฏิกิริยาระหว่างไอออนบวก (Anion) ของโลหะและโมเลกุลของสารประกอบจะมีการสร้างพันธะระหว่างสารประกอบนั้นกับไอออนของโลหะมากกว่าหนึ่งพันธะขึ้นไป ก่อให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อน (Complex molecule) ที่มีโครงสร้างเป็นวงแหวน โดยมีไอออนของโลหะเป็นส่วนหนึ่งของโครงสร้างหรือเรียกอีกอย่างว่า คีเลตฟอร์ม (Chelate form) ในธรรมชาติ เราสามารถพบสารประกอบเหล่านี้ได้ทั่วไป ตัวอย่างเช่น คลอโรฟิลล์ ซึ่งเป็นการคีเลชันของแมกนีเซียม หรือฮีโมโกลบินซึ่งเป็นการคีเลชันของเหล็ก

2.2 คีเลชันบำบัด (Chelation therapy)

เป็นกระบวนการกำจัด Heavy metal ออกจากอวัยวะและเนื้อเยื่อของมนุษย์โดยมีจุดประสงค์เพื่อรักษาความเสียหายที่เกิดขึ้นจากความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน (Acute intoxication) หรือแบบเรื้อรัง (Chronic intoxication) (8) รวมไปถึงการจัดการ บริหารการใช้ Chelator ได้อย่างเหมาะสม อย่างไรก็ตาม Chelation therapy ยังคงเป็นประเด็นถกเถียงและยังคงไม่เป็นที่ยอมรับในวงการแพทย์แผนปัจจุบัน (Traditional medicine) เท่าไรนัก เนื่องจากมีแพทย์หลายท่านส่งเสริมให้การทำ Chelation therapy แยกออกจาก Traditional medicine อยู่ (7)

ในปี พ.ศ. 2535 The National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) ประเทศสหรัฐอเมริการ่วมมือกับ The National Institutes of Health (NIH) ได้ทำการตรวจสอบและประเมินแนวโน้มการปฏิบัติการทางแพทย์แผนประยุคต์ โดยในเดือนกันยายน พ.ศ.

2553 ทาง NCCAM ได้ออกจดหมายข่าวประกาศเกี่ยวกับการทำ Chelation อย่างเป็นทางการว่า Chelation เป็นการกำจัดพิษโลหะหนักออกจากร่างกาย โดยเน้นเป็นหลักฐานสำคัญว่า Chelation สามารถกำจัดพิษโลหะหนักได้ แต่ไม่ได้หมายความว่า ให้ทำ Chelation เมื่อมีการตรวจพบพิษโลหะหนักในปริมาณที่สูง และสิ่งที่สำคัญไปกว่านั้นคือ Chelation therapy ไม่ได้มีผลต่อการกำจัดพิษโลหะหนักเท่านั้น แต่ยังมีผลกระทบต่อการกำจัดแร่ธาตุที่พบน้อยแต่จำเป็น (Essential trace metals) เช่น โครเมียม (Chromium) โคบอลต์ (Cobalt) ทองแดง (Copper) และเหล็ก (Iron) เป็นต้น ซึ่งจำเป็นต่อการทำงานของร่างกาย (7)

2.3 สารคีเลเตอร์ เภสัชวิทยา และพิษวิทยา (Chelating agents หรือ Chelators, Pharmacology and Toxicology)

Chelators ที่ดีควรมีคุณสมบัติในการละลายในน้ำสูง (High solubility in water) ทนต่อการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพ (Resistance to biotransformation) มีความสามารถในการเข้าถึงบริเวณที่มีการเก็บสะสมของโลหะหนักได้ และยังคงคุณสมบัติของความเป็น Chelators ได้ที่ pH ของสารน้ำในร่างกายและสามารถฟอร์มตัวกับโลหะหนักได้โดยมีความเป็นพิษน้อยกว่าโลหะที่เป็นโมเลกุลอิสระ

ในอดีตได้มีการทดลองใช้ Chelation therapy ในการลดความเป็นพิษจากโลหะในกรณีของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยตรวจวัดได้จากการมีค่าของตัวชี้วัดทางชีวภาพ (Biological Markers) ที่สูงขึ้น โดยสาร Chelators จะมีผลต่อโลหะที่เป็นพิษโดยการเคลื่อนย้ายโลหะที่เป็นพิษส่วนใหญ่ขับออกทางปัสสาวะ โดยสาร Chelators จะจับกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เสถียร (Stable complex) กับโลหะที่เป็นพิษเพื่อป้องกันเนื้อเยื่อเป้าหมายด้วยทางชีวภาพจากไอออนของโลหะซึ่งเป็นการลดความเป็นพิษของโลหะแบบเฉพาะที่ แต่อย่างไรก็ตามบางครั้ง Chelators อาจจะมีโอกาสสัมผัสกับโลหะในสิ่งแวดล้อมทางชีวภาพและอาจจะเพิ่มความเป็นพิษของโลหะได้ (9-12)

ปัจจุบันมีสาร Chelators 11 ชนิดที่ได้ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) (7) (ตารางที่ 2.1)

Dimercaprol (BAL)

Edetate calcium disodium (calcium EDTA)

Pentetate calcium trisodium (Ca-DTPA), Pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA)

Succimer (DMSA)

Penicillamine

Trientine hydrochloride

Deferoxamine mesylate

Deferiprone

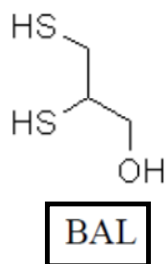
Deferasirox

Prussian blue (Radiogardase)

ตารางที่ 2.1 รายชื่อของสาร Chelators ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา

2.3.1 British Anti-Lewisite (BAL)

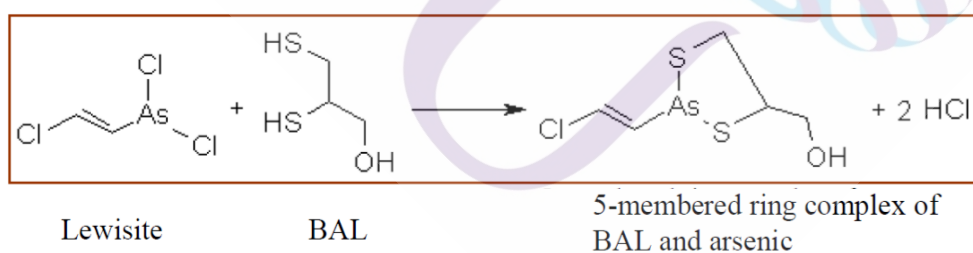
2,3-Dimercaprol (BAL) หรือที่รู้จักกันในชื่อ BAL หรือ dimercaprol คือสาร dithiol chelator ที่ถูกพัฒนาขึ้นเป็นครั้งแรกโดย Peters ในปี พ.ศ. 2488 ซึ่งต้องใช้ภายใต้ใบสั่งแพทย์เท่านั้น โดยโรงงานสารเคมีในประเทศอังกฤษ ที่มหาวิทยาลัยออกซ์ฟอร์ด (Oxford University) ในระหว่างสงครามโลกครั้งที่ 2 โดย BAL มีโครงสร้างของคาร์บอน 3 ตำแหน่ง โดยมี 2 ตำแหน่งที่จับกับกลุ่มซัลไฟด์ริลกรุป (Sulfhydryl group -SH) และอีก 1 ตำแหน่งจับกับกลุ่มไฮดรอกซิลกรุป (Hydroxyl group) (13)



รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของสาร British Anti-Lewisite (BAL) หรือ Dimercaprol

Dimercaprol ได้ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2492 โดยได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถใช้ในการรักษาความเป็นพิษจากสารหนู (Arsenic) ทองคำ (Gold) แคดเมียม (Cadmium) และปรอท (Mercury) และสามารถรักษาภาวะความเป็นพิษแบบเฉียบพลันที่เกิดจากตะกั่ว (Acute lead poisoning) ได้เมื่อให้ร่วมกับแคลเซียมไดโซเดียม อีดีทีเอ (Edetate calcium disodium) (7) โดย Dimercaprol มีลักษณะเป็นน้ำมันใส ไม่มีสี เป็นของเหลว มีกลิ่นฉุน โดยทั่วไปแล้วจะมีกลิ่นไม่พึงประสงค์ของ สารเมอร์แคปแทน (Mercaptan) โดย Dimercaprol จะกำจัดความเป็นพิษของ สารลิวอิสไซด์ (Lewisite) ด้วยการจับตัวกันของสารประกอบเชิงซ้อนรูปห้าเหลี่ยมกับ Arsenic ดังแสดงในรูปที่ 2.2

ความสามารถในการกำจัดพิษของ Dimercaprol ได้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพของ Dimercaprol จะมีผลมากที่สุดเมื่อได้รับ Dimercaprol ในทันทีหลังจากการสัมผัสสารโลหะหนัก นอกจากนี้จะมีการขับ Arsenic และ Mercury ออกจากร่างกายแล้ว Dimercaprol ยังสามารถเพิ่มการขับออกของสารประกอบ Arsenic และ Mercury ในสมองอีกด้วย (14, 15)



รูปที่ 2.2 ปฏิกิริยาของ Lewisite กับ British Anti-Lewisite (BAL) หรือ Dimercaprol ที่เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนรูปแหวนห้าเหลี่ยม

2.3.1.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Dimercaprol

โดยธรรมชาติของสาร Dimercaprol มีลักษณะเป็นน้ำมันจึงไม่สามารถดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้ และเป็นสูตรที่ใช้ร่วมกับ น้ำมันถั่ว (Peanut oil) ดังนั้นการให้ Dimercaprol จึงจำเป็นต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intra-muscular injection หรือ IM) ซึ่งอาจทำให้เกิดความเจ็บปวดและ

ภาวะแพ้ (Allergy) ได้ รวมทั้งอาจมีความสัมพันธ์เกี่ยวกับอาการข้างเคียงไม่พึงประสงค์หลายอย่างเช่น มีความดันโลหิตสูงขึ้น (Elevated blood pressure) การเกิดฝีหนอง (Potential for sterile abscess formation) ในขณะที่เดียวกันไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ถั่ว (Peanut allergy) ได้แต่ก็เป็น Chelator ที่มีประสิทธิภาพตัวหนึ่งและสามารถใช้ในการรักษา Arsenic และ Mercury poisoning รวมถึงภาวะ Acute lead poisoning อีกด้วยเมื่อให้ร่วมกับ Edetate calcium disodium อย่างไรก็ตาม Dimercaprol ยังสามารถเพิ่มการเคลื่อนย้าย Lead ไปที่สมองได้ส่งผลให้เกิดภาวะความเป็นพิษที่ระบบประสาท (Neurotoxic effects) แม้ว่าการรักษาด้วย Dimercaprol จะช่วยเพิ่มการขับออกของ Cadmium ทางปัสสาวะ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ Dimercaprol ในกรณีที่มีภาวะความเป็นพิษจากแคดเมียม (Cadmium toxicity) (7, 16)

ข้อเสียของ Dimercaprol มีดังนี้

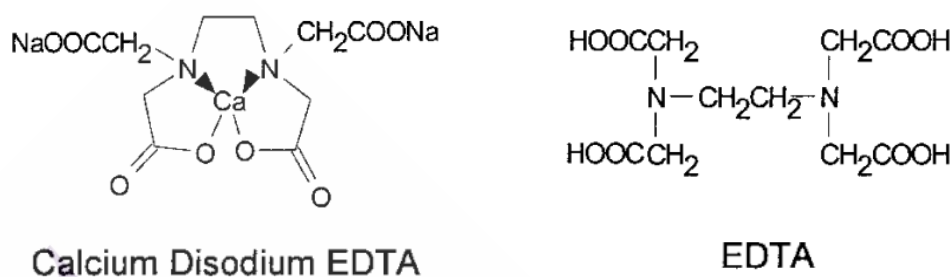
1. มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้น (Short half life)
2. ดัชนีการรักษาดำ (Low therapeutic index)
3. มีความปลอดภัยต่ำ (small margin of safety)
4. มีแนวโน้มที่จะแพร่กระจาย Arsenic ไปที่สมองและอวัยวะ
5. จำเป็นต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น (IM only)
6. มีกลิ่นไม่พึงประสงค์ (เหม็นอับ)

นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น ไข้ (fever) ตาอักเสบ (conjunctivitis) น้ำตาซึม (lacrimation) รู้สึกแน่นบริเวณ หน้าอก แขน ขา ขากรรไกร และท้อง ปวดศีรษะ มีอาการชา (paresthesia) ตัวสั่น คลื่นไส้ และเจ็บปวดบริเวณที่ฉีด (17)

2.3.2 Edetate calcium disodium (calcium EDTA)

Ethylenediamine tetraacetic acid หรือ EDTA เป็น Chelator อีกชนิดหนึ่งที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาในปี พ.ศ. 2473 จากสาร Polyamino-polycarboxylic acid โดย EDTA ถูกใช้ในอุตสาหกรรมกระดาษสามารถพบได้ในโรงงานอุตสาหกรรมผงซักฟอกโดยใช้เป็นสารเคมีผสมในบ่อน้ำบาดาลเสีย และโรงงานอาหารและเครื่องดื่ม โดยมีรูปแบบทั้งที่ไม่ใช่สารเคมีทางการแพทย์และสารเคมีสำหรับทางการแพทย์ โดยรูปแบบทางการแพทย์จะเป็น EDTA ที่มีโครงสร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับแคลเซียม (Ca: Calcium) หรือ EDTA-Complexed ซึ่งมีทั้งในรูป EDTA ที่มี Calcium (Ca-EDTA) และ EDTA ที่ไม่มี Calcium (non Ca-EDTA) โดย EDTA สูตรที่มีโครงสร้างเป็นแบบมี Calcium จะเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า อีดีเทต แคลเซียม ไดโซเดียม (Edetate calcium disodium / CaNa_2EDTA) หรือ ไดโซเดียม เวอซิเนต (Disodium versenate) และสำหรับ EDTA สูตรที่ไม่มี Calcium จะเรียกว่า Edetate disodium โดยไม่มีชื่อเรียกว่า Calcium ในชื่อของสาร ซึ่งเป็นสิ่งหนึ่งที่

สามารถทำให้เกิดความสับสนระหว่างสาร 2 ชนิดได้และมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดย EDTA สูตรที่มี Calcium จะไม่จับกับไอออนของ Calcium ในขณะที่ EDTA สูตรที่ไม่มี Calcium จะจับกับไอออนของ Calcium (7, 18)



รูปที่ 2.3 โครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนกับแคลเซียม (Ca: Calcium) หรือ EDTA-Complexed ซึ่งจะมีทั้งในรูป EDTA ที่มี Calcium (Ca-EDTA) และ EDTA ที่ไม่มี Calcium (non Ca-EDTA) (18)

ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2493 EDTA ถูกนำมาเป็นส่วนประกอบสำคัญในการรักษาเด็กที่มีภาวะ Lead poisoning (19) โดย EDTA มีประโยชน์ในการรักษาโรคหลอดเลือด (Vascular disease) โดยการทำให้ Chelation therapy จะช่วยแก้ไขในเรื่องของปริมาณและรูปร่างของพลาต (Plaque) หรือเพิ่มการทำงานของเซลล์หลอดเลือด (Endothelial cell) รวมถึงการทดแทนการผ่าตัดทำบายพาสของหลอดเลือดหัวใจ (Corona artery bypass draft surgery) (20) มีบางทฤษฎีกล่าวถึงการทำให้ Calcium chelation ไว้ว่า EDTA สามารถทำหน้าที่เป็น Chelator นำ Calcium ออกจากก้อนพลาตไขมัน (Fatty plaque) หรือกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนที่มีผลต่อการขับออกของ Calcium หรือลดระดับไขมันโคเลสเตอรอล (Cholesterol) (7) นอกจากนี้ยังมีทฤษฎีอื่น ๆ ที่กล่าวถึงการทำงานของ EDTA ในการทำให้ Chelation therapy ไว้ เช่นมีส่วนช่วยในการลดสารอนุมูลอิสระ (Oxidative stress) ซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบที่ผนังหลอดเลือดได้ (21) CaNa₂EDTA สามารถใช้ในการรักษาภาวะความเป็นพิษจากโลหะได้โดยโลหะนั้นจะต้องมีสัมพรรคภาพอิเล็กตรอน (Electron affinity) ที่สูงกว่า Calcium iron (Ca²⁺) ในสาร Chelating agent ความสำเร็จในการใช้ CaNa₂EDTA ในการรักษาภาวะ Lead poisoning นั้นเกี่ยวเนื่องกับความสามารถของ lead ในการแทนที่ Calcium จาก Chelator

ในระยะแรก EDTA ที่ถูกนำมาใช้จะอยู่ในรูปของเกลือโซเดียม อีดีทีเอ (Sodium Salt EDTA / Na-EDTA) เมื่อใช้ในร่างกายแล้วมีผลทำให้มีการขับออกของ Calcium และ Lead ทางปัสสาวะส่งผลให้เกิดภาวะแคลเซียมต่ำในเลือด (Hypocalcemia) ซึ่งทำให้เกิดการชัก หด เกร็ง

(Tetany) อันเนื่องจากการรวมตัวของ Calcium complex เพื่อที่จะกำจัดความเสี่ยงตรงจุดนี้ CaNa_2EDTA ได้ถูกแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ Lead poisoning โดยสารประกอบเชิงซ้อนตะกั่วอีดีทีเอ (Pb-EDTA) จะมีความเสถียรสูง ดังนั้น CaNa_2EDTA จึงถูกใช้เป็น Chelators เพื่อที่จะกำจัด Lead ออกจากร่างกาย และขับ PbNa_2EDTA ออกโดยเหลือ Calcium ไว้ในร่างกาย

EDTA อีกรูปแบบหนึ่งคือ Magnesium-EDTA (Mg-EDTA) ซึ่งมีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการทำคีเลชั่นในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2493 และปี พ.ศ. 2528 ในประเทศอังกฤษได้มีการเริ่มใช้ Magnesium-EDTA ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจ ไม่นานมานี้ The International Board of Clinical Metal Toxicology (IBCMT) ได้มีแนวทางในการให้ Magnesium-EDTA เข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้ในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease) และ Trial to Assess Chelation Therapy (TACT) ได้ทำการศึกษาวิจัยแบบสุ่มปิดข้อมูลสองทาง (Randomized double-blind study) ถึงผลของการใช้ Magnesium-EDTA โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo) ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดและหัวใจพบว่าสามารถลดความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ ลดการเข้าพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และกระบวนการผ่าตัดหัวใจได้โดยการให้สารละลาย Magnesium-EDTA ซึ่งมีสูตรในการผสมตัวยาดังนี้ disodium-EDTA 3 กรัม Magnesium sulfate 5 กรัม ผสมลงในสารละลายน้ำเกลือ 0.9% ปริมาณ 500 ml พร้อมกับผสม Potassium chloride 1.49 กรัม Thiamine 20 มิลลิกรัม Pyridoxine 100 มิลลิกรัม Hydrocobalamine 0.5 มิลลิกรัม และ Heparin 5000 IU และทำการให้อย่างช้า ๆ เป็นเวลา 3 ชั่วโมง ตามคำแนะนำของ IBCMT (6)

2.3.2.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ CaNa_2EDTA

CaNa_2EDTA ถูกดูดซึมได้น้อยในระบบทางเดินอาหาร (<5%) (7) ดังนั้นจึงให้ทางหลอดเลือด (Parenteral route) เท่านั้น การฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (Intravenous injection / IV) ควรให้โดยการเจือจางลงในสารละลาย 5% Dextrose หรือสารละลายน้ำเกลือ (Saline) ซึ่งเป็นสารละลายที่นิยมใช้ในการให้ทางหลอดเลือดดำ (IV Infusion) (Klaassen, C.D., 2006) CaNa_2EDTA ส่วนใหญ่จะถูกละลายและแพร่กระจายอยู่ในสารน้ำนอกเซลล์ (Extracellular) ซึ่งเป็นการกำจัดโลหะหนักที่อยู่ภายในเซลล์ (Intracellular) และยังคงส่งผลทำให้เกิดผลเสียที่สำคัญคือทำให้ Lead แพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ และสมอง จากรายงานการวิจัยของ Flora และคณะได้แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ CaNa_2EDTA ในการรักษาภาวะ Lead Poisoning ในเด็ก CaNa_2EDTA เป็นสารที่ไม่โดนสันดาป (Metabolized) โดย 50% ของ CaNa_2EDTA จะถูกขับออกอย่างรวดเร็วโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใด ๆ ผ่านกระบวนการกรองที่หน่วยไต (Glomerulus) และขับออกทาง

ปัสสาวะ (Urine) ภายใน 1 ชั่วโมงโดย CaNa_2EDTA มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 1.4 ถึง 3 ชั่วโมงในผู้ใหญ่ และถูกขับออกหมดภายใน 24 ชั่วโมง (22)

ความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการใช้ CaNa_2EDTA มีอยู่หลายอย่างอาทิเช่น ภาวะไตวาย (Renal failures) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias) ชักหรือเกร็ง (Tetany) ภาวะระดับของแคลเซียมในเลือดต่ำ (Hypocalcaemia) ความดันโลหิตต่ำ (Hypotension) กดการทำงานของไขกระดูก (Bone marrow depression) เลือดหยุดช้า (Prolonged bleeding time) มีภาวะชักกระตุก (Convulsions) หายใจติดขัด (Respiratory arrest) และอื่น ๆ (23) แม้ว่า CaNa_2EDTA จะมีความเป็นพิษต่อระบบไต (Nephrotoxicity) ซึ่งมีรายงานการวิจัยที่เกี่ยวกับผลของ EDTA ในโรคหลอดเลือดแดงไตชนิดเรื้อรัง (Chronic renal artery disease) แต่ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดของยา (Dose) และการปรับเปลี่ยนของ CaNa_2EDTA หลังการหยุดทำการรักษา โดย dose ที่มากที่สุดที่สามารถให้ต่อวันที่สามารถทำได้ถึงแก่ชีวิตได้คือ 75 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัม (mg/kg) ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบบ่อยจากการใช้ CaNa_2EDTA คือ อาการอ่อนเพลีย (Fatigue) ปวดหัว (Headache) มีไข้ (Fever) กัดจมูก (Nasal congestion) น้ำตาไหลซึม (Lacrimation) มีรอยแผลที่เยื่อบริเวณจมูกและปาก (Mucocutaneous lesions) มีภาวะน้ำตาลในปัสสาวะ (Glycosuria) ปวดกล้ามเนื้อ (Myalgia) เกิดภาวะตับเป็นพิษ (Hepatotoxicity) ปัสสาวะบ่อย มีความดันโลหิตสูง (Hypotension) มีความเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจและมีอาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ในการรักษาระยะยาวด้วย CaNa_2EDTA นั้นจะส่งผลให้เกิดการกำจัดแร่ธาตุที่จำเป็นออกไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง สังกะสี (Zinc / Zn) ทองแดง (Copper / Cu) และแมกนีเซียม (Magnesium / Mg) (24) ได้มีการรายงานถึงประโยชน์ของการใช้ Zinc เป็นอาหารเสริมในระหว่างและหลังการทำ Chelation (25) ถึงแม้ว่า Zinc จะถูกขับออกโดยการให้ CaNa_2EDTA ในการทำ Chelation แต่ก็สามารถทดแทนได้อย่างรวดเร็วโดยการให้ Zinc เป็นอาหารเสริม ด้วยเหตุนี้จึงเป็นกุญแจสำคัญในการเปลี่ยนแปลงผลของยา (Teratogenic effect) โดย CaNa_2EDTA มีระดับความเข้มข้นของสารที่ทำให้หนูทดลองเสียชีวิตที่ 50 เปอร์เซ็นต์ (Lethal dose / LD_{50}) อยู่ที่ 16.4 มิลลิโมลต่อน้ำหนักกิโลกรัม (mmol/kg) (19) ดังนั้น CaNa_2EDTA จึงห้ามใช้ในหญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่มีอาการของกลุ่มโรคไตหรือมีอาการปัสสาวะขัด (Anuria) โรคตับอักเสบ (Hepatitis) และผู้ที่แพ้ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสาร Edetate

2.3.3 Pentetate calcium trisodium (Ca-DTPA) และ Pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA)

Calcium หรือ Zinc ไตรโซเดียม ไดเอทิลีนไตรเอมีนเพนตะอะซิเตท (Trisodium diethylene triaminepenta acetate / CaNa_3DTPA หรือ ZnNa_3DTPA) ได้ถูกนำมาใช้เป็นสารกำจัดโลหะพลูโตเนียม (Plutonium) และโลหะที่อยู่ในตารางธาตุถัดจากธาตุยูเรเนียมเป็นต้นไป

(Transuranic elements) เช่น แคลิฟอร์เนียม (Californium) อะเมริเซียม (Americium) และ คูเรียม (Curium) (26) ในปี พ.ศ. 2547 ทาง US-FDA ได้มีการรับรองการใช้ CaNa_3DTPA หรือ ZnNa_3DTPA ในการกำจัดพิษโลหะหลายชนิดที่เกิดจากสารกัมมันตรังสีรวมถึง Plutonium, Americium และ Curium อย่างไรก็ตาม CaNa_3DTPA หรือ ZnNa_3DTPA มีผลในการจำกัดภาวะความเป็นพิษจากโลหะโคบอลต์ (Cobalt) และสังกะสี (Zinc) ในเชิงทดลอง (27, 28) โดยประสิทธิภาพของ CaNa_3DTPA หรือ ZnNa_3DTPA ยังมีส่วนช่วยในการกำจัดภาวะความเป็นพิษจากแคดเมียมแบบเฉียบพลัน (Cadmium poisoning) แต่ยังมีประสิทธิภาพน้อยกว่าเมื่อเทียบกับสารคาร์โบไดไทโอเลต (Carbodithioates) (29, 30)

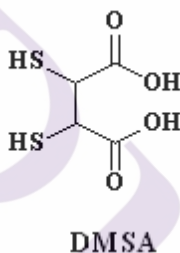
2.3.3.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Pentetate calcium trisodium (Ca-DTPA) และ Pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA)

CaNa_3DTPA หรือ ZnNa_3DTPA ถูกดูดซึมได้น้อยในระบบทางเดินอาหารและต้องให้ผ่านทาง Parenterally และแพร่กระจายอยู่บริเวณ Extracellular เท่านั้น โดยสามารถให้เข้าทางร่างกายได้หลายวิธีด้วยกันเช่น IV, IM หรือผ่านทางสูดดมหรือเครื่องพ่น (Nebulizer) ในกรณีที่มีอาการเจ็บปวดหรือไม่สามารถให้ทางอื่นได้ ข้อเสียของการใช้ CaNa_3DTPA คือการสูญเสียหรือมีการขับออกของ Zinc ในระหว่างการทำ Chelation แต่อาจให้ Zinc เป็นอาหารเสริมเพื่อชดเชยการสูญเสียได้ แม้ว่า CaNa_3DTPA จะมีข้อเสียในเรื่องของการขับออก Zinc อยู่บ้างแต่เมื่อเทียบกับประสิทธิภาพในการขับพิษโลหะหนักแล้ว ถือได้ว่าเป็น Chelator ที่มีประสิทธิภาพมากอีกตัวหนึ่ง แต่ไม่แนะนำในกรณีที่ต้องทำการรักษาในระยะยาว แม้ว่า CaNa_3DTPA จะได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย แต่ก็อาจมีอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์บ้างเช่น คลื่นไส้ (Nausea) อาเจียน (Vomiting) ท้องเสีย (Diarrhea) มีไข้ (Fever) หนาวสั่น (Chills) และกล้ามเนื้อหดเกร็ง (Muscle cramps) ภายใน 24 ชั่วโมง CaNa_3DTPA ยังมีผลทำให้เกิด Teratogenic effect เช่นเดียวกับ CaNa_2EDTA เนื่องจากผลของการกำจัด Zinc และ Magnesium ออก มีรายงานเกี่ยวกับ Teratogenic effect ของ ZnNa_3DTPA ในขนาดที่ต่ำกว่า CaNa_2EDTA ถึง 16 เท่า ดังนั้นหากจำเป็นต้องใช้ ZnNa_3DTPA อาจเป็นอีกตัวเลือกหนึ่งที่ค่อนข้างปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ สำหรับข้อห้ามอื่น ๆ นั้นรวมไปถึงการใช้สำหรับเด็ก ผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับโรคไต และการทำงานของไขกระดูกบกพร่อง การทำคีเลชันจะมีประสิทธิภาพมากที่สุดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับการสัมผัสหรือได้รับสารโลหะหนักปนเปื้อนและควรทำให้เร็วที่สุด การทำคีเลชันด้วย Ca-DTPA จะมีประสิทธิภาพมากที่สุดเมื่อสารโลหะหนักนั้นอยู่ในช่องเหลวระหว่างเซลล์ (Interstitial fluid) โดยประสิทธิภาพของการทำคีเลชันจะลดลงเมื่อสารโลหะหนักแพร่เข้าสู่กระดูกและตับ ขนาดของ Ca-DTPA ที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่คือ 1 กรัม โดยให้ทางเส้นเลือดดำ (IV) สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า

12 ปี จะให้เป็นขนาดเดียวคือ 14 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัม แต่ไม่ควรเกิน 1 กรัมและควรให้ทางเส้นเลือดดำ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของตัวให้ลดในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่อง อย่างไรก็ตามในกรณีที่มีการปนเปื้อนหรือได้รับโลหะหนักมากในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอาจจะต้องลดอัตราการขับออกของโลหะหนักออกจากร่างกาย โดยอาจใช้การฟอกไตเพื่อเพิ่มอัตราการขับออกของโลหะหนัก (7, 26)

2.3.4 Succimer (DMSA)

Succimer หรือ meso-2,3-dimercaptosuccinic acid เป็น Chelator อีกตัวหนึ่งที่นิยมใช้ในปัจจุบัน หรือเรียกตามชื่อย่อว่า DMSA โดยเป็นอนุพันธ์ของสารไดเมอร์แคปโพรล (Dimercaprol / BAL) ซึ่ง DMSA เป็นสารประกอบไดไทล (Dithiol compound) ประกอบด้วยหมู่ -SH (Sulphydryl) 2 โมเลกุล มีการศึกษาถึงคุณสมบัติของ DMSA ในการต้านความเป็นพิษของโลหะหนักในกลุ่มประชากรในประเทศจีน ญี่ปุ่น และรัสเซีย ก่อนที่นักวิทยาศาสตร์ในยุโรปและอเมริกาจะค้นพบสารและประสิทธิภาพของ DMSA ในกลางปี พ.ศ. 2513 (31)



รูปที่ 2.4 โครงสร้างของสาร Succimer หรือ meso-2,3-dimercaptosuccinic acid หรือ DMSA

2.3.4.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ DMSA

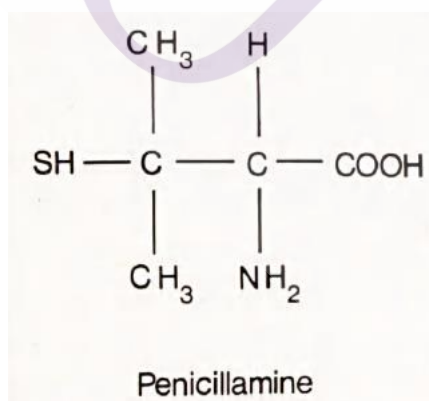
โครงสร้างโดยธรรมชาติของ DMSA ประกอบไปด้วยโมเลกุลที่ชอบน้ำ (Hydrophilic) จึงเป็นสาเหตุว่าทำไมจึงสามารถดูดซึมได้ในระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้ทางการกินจึงเป็นข้อได้เปรียบเมื่อเทียบกับ BAL หลังจากมีการดูดซึม DMSA เข้าสู่กระแสเลือด 95% ของ DMSA ในพลาสมา จะจับกับโปรตีนโดยส่วนใหญ่แล้วจะใช้หมู่ Sulphydryl (-SH) จับกับซิสตีอีน (Cysteine) บนโปรตีนอัลบูมิน (Albumin) และเหลือหมู่ Sulphydryl (-SH) เอาไว้จับกับโลหะหนัก (32) DMSA เป็นตัวยาที่สามารถใช้รักษากลุ่มโรคจากพิษโลหะหนักได้หลายกลุ่มและมีความเป็นพิษน้อยกว่าสารตัวอื่น ๆ ในกลุ่มของสารประกอบ Dithiol (33) และไม่ทำให้เกิดการสูญเสียแร่ธาตุอื่น ๆ เช่น Zinc, Iron, Calcium และ Magnesium แต่อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการสันดาปของทองแดง (Metabolism of copper) ได้หลังจากได้รับการรักษาด้วย DMSA (34) อย่างไรก็ตามปัญหาส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นและเกี่ยวข้องกับ DMSA คือ DMSA จะละลายและกระจายอยู่บริเวณ

Extracellular ซึ่งไม่สามารถผ่านเข้าผนังเซลล์ (Cell membrane) ได้ ผลข้างเคียงที่เกิดจาก DMSA มีหลายอย่างรวมไปถึง ความรู้สึกไม่สบายท้อง (Gastrointestinal discomfort) ผื่นแพ้บริเวณผิวหนัง (Skin reaction) มีระดับของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำเล็กน้อย (Mild neutropenia) และมีระดับของเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น โดย DMSA ที่อยู่ในรูปเกลือของ DMSA (Salt of DMSA) มีระดับของ LD₅₀ อยู่ประมาณ 3% ซึ่งมากกว่า DMPS และมีค่า LD₅₀ ในสัตว์ทดลองอยู่ที่ 2.4 gm/kg สำหรับ IV 3.8 gm/kg สำหรับ IM และ 8.5 gm/kg สำหรับ Oral (31)

มีการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองและมนุษย์จำนวนมากเกี่ยวกับการใช้ DMSA ในการเพิ่มการขับปรอท (Mercury) ออกจากปัสสาวะและเนื้อเยื่อที่มีการสัมผัส Mercury (35-37) การทำ Chelation therapy ด้วย DMSA จำเป็นต้องทำทันทีหลังจากได้รับหรือสัมผัสโลหะหนัก เพื่อลดการสะสมและหลีกเลี่ยงการเกิดความเป็นพิษจากโลหะนั้น ๆ ดังนั้นจึงควรทำการรักษาด้วย DMSA หลังจากได้รับหรือสัมผัสสารอนินทรีย์ปรอท (Inorganic mercury) เนื่องจากหลังจากที่ได้รับหรือสัมผัสกับ Mercury แล้วจะส่งผลให้มีระดับของ Mercury สูงขึ้นและมีการสะสมในระบบประสาท (Motor axons) ซึ่งสามารถเคลื่อนย้ายไปยังอวัยวะภายในต่าง ๆ ได้เช่น ไตและตับ เป็นต้น (38, 39)

2.3.5 Penicillamine

D-Penicillamine หรือเรียกย่อ ๆ ว่า DPA (β - β -dimethylcysteine หรือ 3-mercapto-D-valine) คือหมู่ Sulfhydryl ที่ประกอบไปด้วยหมู่กรดอะมิโน (Amino acid) และส่วนที่ผ่านการย่อยสลายของเพนิซิลลิน (Penicillin) มีเพียงรูปแบบ D-isomer เท่านั้นที่สามารถใช้ได้เนื่องจาก L-isomer มีความเป็นพิษซึ่งทำให้เกิดโรคเส้นประสาทตาอักเสบ (Optic neuritis) DPA ได้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในการทำ Chelation เพื่อกำจัดความเป็นพิษของโลหะหนักเช่น Lead, Mercury และ Copper (โรค Wilson's disease) (40)



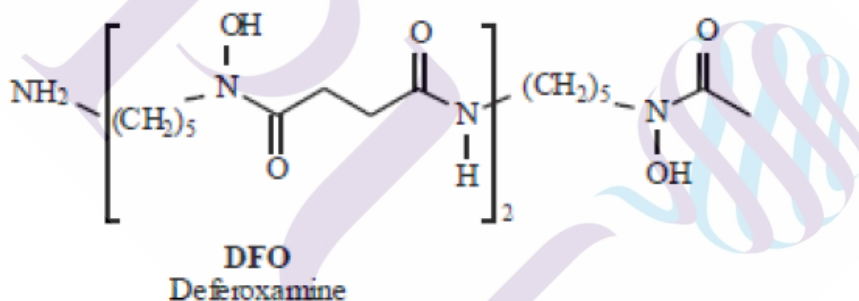
รูปที่ 2.5 โครงสร้างของสาร D-Penicillamine หรือ DPA

2.3.5.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Penicillamine

DPA ถูกดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหารจึงสามารถให้ทาง Oral หรือ IV ได้ โดย 50% ที่ผ่านการดูดซึมทาง Oral จะแพร่กระจายอยู่บริเวณ Extracellular และจะมีระดับสูงสุดในเลือดหลังจากรับประทานไปแล้ว 1 ถึง 4 ชั่วโมง และมียาในปริมาณน้อย ที่จะไปที่ตับเพื่อเข้าสู่กระบวนการ Metabolism ให้เป็นไดซัลไฟด์ (Disulfide) และยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะ โดยไม่ผ่านกระบวนการเปลี่ยนแปลงใด ๆ โดยช่วงระยะเวลาในการขจัดสารออกจากร่างกายนั้นจะใช้เวลาตั้งแต่ 1 ถึง 7 ชั่วโมง แม้ว่าจะมีปฏิกิริยาของผลข้างเคียงน้อยแต่ก็มีผลข้างเคียงบางอย่างที่ค่อนข้างมีความเสี่ยงสูง รวมไปถึงอาจทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) และเม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukocytopenia) ซึ่งสามารถพบได้ 5-15% และอาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางเนื่องจากไขกระดูกฝ่อ (Aplastic anemia) (7) การใช้ DPA รักษาในระยะยาวนั้นอาจทำให้เกิดภาวะคลื่นผอม (Anorexia) อ่อนเพลีย และอาเจียนได้ ผลของ DPA ที่ทำให้เกิดภาวะการเกิดบาดแผล (Ulcerogenic) ในหนูทดลองซึ่งอาจเกิดจากการกระตุ้นตัวรับ (Receptors) ฮิสตามีนเอร์จิก (Histaminergic; H1, H2) (41) และความเป็นพิษอื่น ๆ ที่เกิดจากการใช้ DPA เช่น มีการรบกวนระบบทางเดินอาหาร (10-30%) การรับรู้รสเปลี่ยนไปหรือสูญเสียการรับรู้รส (5-30%) ผม่วง (1-2%) และอาจทำให้เกิดภาวะโปรตีนในปัสสาวะ (Proteinuria) (5-20%) ได้ (Grasedyck, K., 1988) ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ DPA คือสามารถเกิดกลุ่มอาการของโรคทางภูมิคุ้มกัน ได้แก่ เช่น โรคตุ่มน้ำพองที่เกิดจากภูมิคุ้มกัน (Pemphigus) โรคแพ้ภูมิคุ้มกันตัวเองอันเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำของสาร DPA (DPA-induced lupus erythematosus) โรคกล้ามเนื้ออักเสบบริเวณกล้ามเนื้อและผิวหนัง (Polymyositis/dermatomyositis) กลุ่มโรคที่เกี่ยวกับเยื่อหุ้มโกลเมอรูลัส (Membranous glomerulopathy) และภาวะปอดอักเสบเนื่องจากปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (Hypersensitivity pneumonitis) (42) เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า DPA เป็นสาร teratogen และ lathyrogen ซึ่งเป็นสาเหตุของความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับกระดูก (Skeletal) ผิวหนัง (Cutaneous) และปอด (Pulmonary) (41) และสิ่งที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการแพ้ยา Penicillin และผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และห้ามใช้สารหรือยาอื่น ๆ ร่วมกับการใช้ DPA ในการรักษาเช่น ยาด้านเชื้อมาลาเรีย (Anti-malarial drug) หรือยาที่มีผลข้างเคียงต่อเซลล์ในร่างกาย (Cytotoxic drug) เช่น ฟีนิล บิวทาโซน (Phenyl-butazone) หรือออกซีเฟนบิวทาโซน (Oxyphenbutazone) ซึ่งสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ (7)

2.3.6 Deferoxamine mesylate

Deferoxamine (DFO) หรือ Deferoxamine mesylate คือกรดไตรไฮดรอกซามิก (Trihydroxamic acid) เป็นโมเลกุลที่ใช้ในการขับ Iron ออกจากจุลชีพ (Siderphore) ของเชื้อราสเตรปโตไมซีส พิโลซัส (*Streptomyces pilosus*) โดยสาร Chelator ตัวนี้จะมีคุณสมบัติสูงในการจับกับโมเลกุลของ Iron ด้วยพันธะสาม (Trivalent) โดยจะดึงเอา Iron ออกจากโมเลกุลของ ฮีโมไซด์รีน (Hemosiderin) เฟอร์ริติน (Ferritin) และทรานส์เฟอร์ริน (Transferrin) (43) และมีความสามารถต่ำในการจับกับโมเลกุลของโลหะอื่น ๆ จึงทำให้มีความจำเพาะในการเป็นสาร Chelator สำหรับโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ Iron เช่น โรคโลหิตจาง (Thalassemia) ที่มีความสำคัญต่อการเป็นพิษของอะลูมิเนียม (Aluminum poisoning) ที่ส่งผลทำให้เกิดการฟอกไต (Renal dialysis) เป็นระยะเวลานาน (7) Deferoxamine mesylate ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะความเป็นพิษที่เกิดจาก Iron แบบเฉียบพลัน (Acute iron intoxication) และเป็นการตรวจสอบเบื้องต้น (Screening test) สำหรับการตรวจหาแหล่งของ Aluminum ที่สะสมในร่างกายในรายที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure) (44, 45)



รูปที่ 2.6 โครงสร้างของสาร Deferoxamine (DFO) หรือ Deferoxamine mesylate

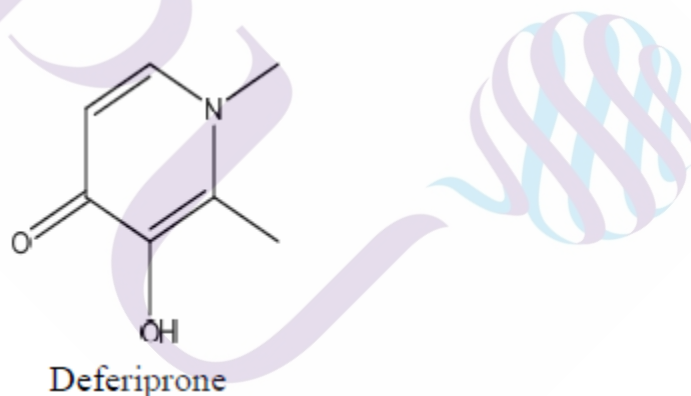
2.3.6.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Deferoxamine mesylate

DFO มีการดูดซึมได้น้อยในระบบทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้ส่วนใหญ่จะนิยมให้ทาง IV โดย DFO ส่วนใหญ่จะละลายอยู่บริเวณ Extracellular และอัตราการจับกับ โปรตีนใน Plasma มีน้อย (<10%) โดย DFO จะจับตัวกันเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับ Iron กลายเป็นเฟอร์โรซามีน (Ferroxamine) และขับออกอย่างรวดเร็วโดยผ่านไตและจับกับน้ำดี (Bile) ขับออกผ่านทางอุจจาระ ดังนั้นวิธีที่สามารถตรวจสอบสาร DFO ที่ได้ผลดีที่สุดคือการตรวจในปัสสาวะ (Urine) ที่ขับออกมา หรือในกรณีผู้ป่วยมีการขับออกผิดปกติอาจจะร่วมกับการทำ Dialysis ก็ได้ โดยทั่วไปแล้ว

DFO จะไม่ค่อยมีอาการข้างเคียงมากนัก แต่ในบางรายอาจพบอาการข้างเคียงได้เช่น เป็นพิษต่อระบบการมองเห็นหรือการได้ยิน อาจทำให้เกิดการติดเชื้อราหรือแบคทีเรียได้ เกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบเลือด อาการแพ้หรือผื่นคันบริเวณผิวหนัง นอกเหนือจากนี้ยังเคยมีรายงานว่า DFO มีผลต่อปอดและระบบประสาทอีกด้วย โดยปกติแล้ว Dose ของ DFO ที่ใช้สำหรับ IV คือ < 80 mg/kg/day และไม่นิยมให้ทาง IM (46, 47)

2.3.7 Deferiprone (L1)

Deferiprone (L1; CP20; 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one) เป็น Chelators ที่ใช้ในการกำจัดพิษโลหะหนักที่เกิดจากเหล็ก (Iron) ซึ่งเหมาะสำหรับเป็นทางเลือกใช้แทนสาร Deferoxamine ในการรักษาภาวะเหล็กเกิน (Iron overload) (48) และมีราคาถูกกว่า Deferoxamine จากการศึกษาทางคลินิกได้แนะนำว่าการให้ Deferoxamine และ Deferiprone เป็นเวลา 3 วันต่อสัปดาห์ จะได้ผลลัพธ์ที่ดีมากในการกำจัดเหล็ก ออกในภาวะ Iron overload พร้อมทั้งทำให้การทำงานของหัวใจของผู้ป่วยโรค Thalassemia ที่ต้องได้รับการถ่ายเลือดดีขึ้น ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า Deferoxamine ทำให้การทำงานของหัวใจลดลง แต่ในทางตรงกันข้าม Deferiprone เป็นตัวช่วยป้องกันผลที่จะเกิดขึ้นกับการทำงานของหัวใจ โดยตัวยาเหล่านี้จะช่วยทำให้ลด iron ในภาวะ iron overload ได้ อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบกลไกการทำงานที่แน่ชัด (49)



รูปที่ 2.7 โครงสร้างของสาร Deferiprone

2.3.7.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Deferiprone

ข้อดีของ Deferiprone นอกจากจะสามารถให้ทาง Oral ได้แล้ว ยังมีการดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะบริเวณกระเพาะอาหารแล้วเข้าสู่กระแสเลือดอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่แล้ว L1 จะถูกขับออกจากร่างกายโดยปัสสาวะและมีค่าครึ่งชีวิต (Half-life) อยู่ในช่วงประมาณ 47 – 134 นาที โดย Dose ที่ใช้จะอยู่ที่ 75 – 100 mg/kg/day และ L1 มีประสิทธิภาพในการรักษาสมดุลของ Iron และช่วยลดระดับของ Serum ferritin ภายใน 1 ปีของการรักษาผู้ป่วย

Thalassemia ที่มีภาวะ Iron overload อย่างไรก็ตามการให้ L1 ทาง Oral อาจส่งผลให้ L1 ทำปฏิกิริยาระหว่างตัวยากับอาหาร หรือปัจจัยภายในกระเพาะอาหารได้ จึงอาจทำให้ตัวยาเข้าสู่กระแสเลือดได้ ซ้ำลง L1 ส่วนใหญ่จะถูก Metabolized กับกลูโคโรโนด์ คอนจูเกชัน (Glucuronide conjugation) และถูกขับออกจากทางปัสสาวะ L1 มีกระบวนการ Metabolism และการกำจัดสารออกจากร่างกายที่แตกต่างกันออกไป โดยส่วนใหญ่แล้วจะขึ้นอยู่กับภาวะของ Iron overload และความสามารถของ Iron ที่สามารถขับออกได้ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ของ L1 ทำให้เกิดโรคข้ออักเสบเรื้อรัง (Arthropathy) มีอาการเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร ปวดหัว (Headache) และมีภาวะขาด Zinc (Zinc deficiency) แต่ไม่รุนแรง โดยปกติแล้วอาการเหล่านี้จะลดลงเมื่อมีการปรับลดขนาดของยา ยกเว้นกลุ่มโรคข้ออักเสบรุนแรงในผู้ป่วยบางราย แต่ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับการรักษาด้วย L1 ในระยะยาวได้ ผลข้างเคียงที่รุนแรงที่สุดแต่มีอาการแทรกซ้อนน้อยมากจากการใช้ L1 คือ Agranulocytosis หรือ Neutropenia (50)

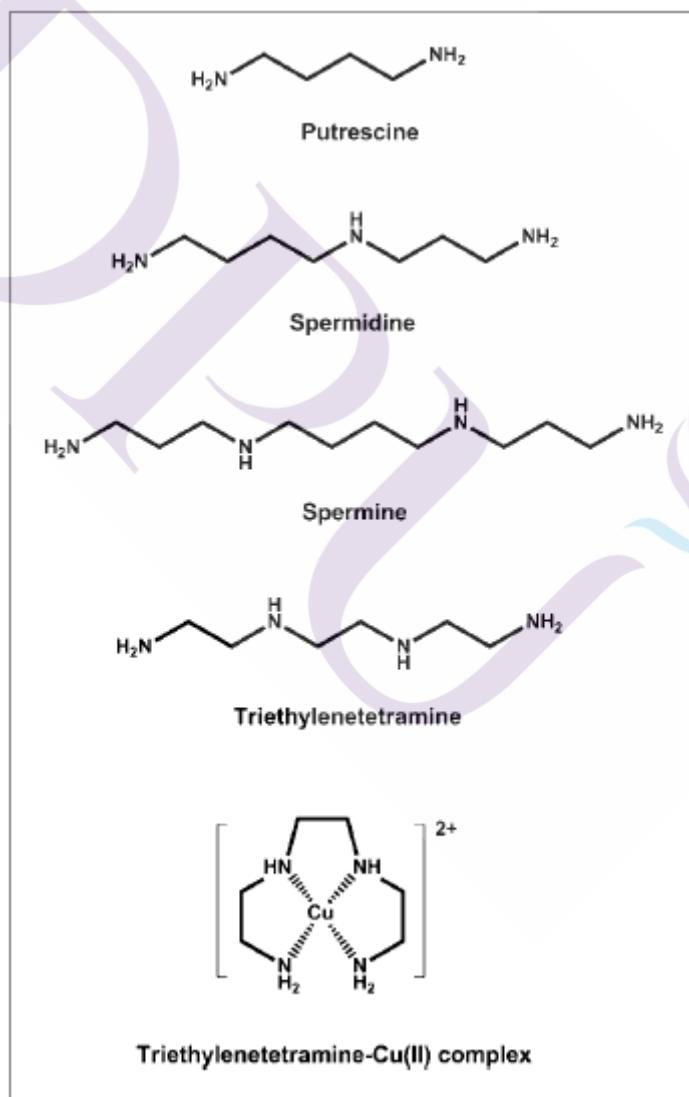
2.3.8 Trientine hydrochloride

Trientine hydrochloride เป็นสารรูปแบบเกลือของกรดไดไฮโดรคลอไรด์ (dihydrochloride salt) ของสาร Trientine หรือ Triethylenetetramine (TETA) เป็นสาร Chelator ที่ใช้ในการกำจัดพิษโลหะหนักที่เกิดขึ้นจากทองแดง (Copper, Cu^{2+}) โดยทั่วไปแล้วใช้ในการรักษาโรควิลสันสัน (Wilson's disease) และเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ TETA ที่ใช้ในการทำเคมีบำบัด (Cancer Chemotherapy) และโรคอื่น ๆ โดยโครงสร้างของ TETA มีลักษณะเป็นเส้นตรงของสายเอมีน (Analog of linear polyamine) ซึ่งประกอบไปด้วยสเปออร์มิดิน (Spermidine) และสเปออร์ไมด์ (Spermine) TETA ได้ถูกสร้างขึ้นมาครั้งแรกในปี พ.ศ. 2412 ในกรุงเบอร์ลิน ประเทศเยอรมันนี และได้ปรับปรุงรูปแบบของสารให้อยู่ในรูปแบบเกลือของกรดไฮโดรคลอไรด์เมื่อปี พ.ศ. 2439 และในปี พ.ศ. 2568 มหาวิทยาลัยเคมบริดจ์ได้มีการทำการศึกษาศักยภาพความสามารถในการจับทองแดงของ TETA โดยปกติแล้วทองแดงจะทำปฏิกิริยากับธาตุไนโตรเจน (Nitrogen, N_2) และออกซิเจน (Oxygen, O_2) ซึ่งสาร TETA มีองค์ประกอบของหมู่ในโตรเจนอยู่ 4 หมู่ และทำให้เปลี่ยนมาเป็นรูปแบบสี่เหลี่ยมแบนราบ (Square-planar) ซึ่งเป็นรูปแบบที่เสถียร แม้ว่าปัจจุบันนี้จะมีการใช้ทองแดงเอามาทำเป็นของใช้ในครัวเรือนน้อยลง แต่ในอดีตที่มีการใช้เครื่องครัวที่ทำมาจากทองแดง ทำให้ได้รับการสัมผัสและสะสมทองแดงในร่างกาย (51)

2.3.8.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ TETA

โดยปกติแล้ว TETA จะให้โดยทางการกินแต่จะถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหารได้ไม่ดีนัก โดยมีการทดสอบให้ TETA-C (Baum, C.R., 1999) ทางการกินและตรวจดูการขับออกในปัสสาวะ มี 2 รูปแบบของสาร TETA ที่ผ่านการเมตาโบไลต์ (Metabolites) คือ N_1 -

acetyltriethylenetetramine (MAT) และ N_1, N_{10} -diacetyltriethylenetetramine (DAT) โดยมีบทบาทสำคัญในระดับโมเลกุลในการดึงทองแดงออกจากเนื้อเยื่อ โดย 5-18% ของ TATE ที่ถูกดูดซึมนั้นจะถูกเมตาโบไลต์และขับออกทางปัสสาวะ โรค Wilson's disease เป็นโรคที่มีความผิดปกติของสมดุลการกระจายตัวของทองแดงซึ่งถ่ายทอดผ่านทางพันธุกรรม จึงนำไปสู่การเพิ่มขึ้นและการสะสมของทองแดงอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษา โดยปกติแล้วโรค Wilson's จะทำการรักษาโดยใช้ DPA แต่ TETA เป็นสารคีเลเตอร์ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า และมีอาการข้างเคียงที่คล้ายกับ DPA ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาสำหรับโรค Wilson's คือ 0.75-2 กรัมต่อวัน โดยมีระดับ LD_{50} ของ TETA ในหนูทดลองอยู่ที่ 2.5 กรัมต่อน้ำหนักตัว (กิโลกรัม) ซึ่งมีระดับที่ใกล้เคียงกับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการรักษาโรค Wilson's disease (52, 53)



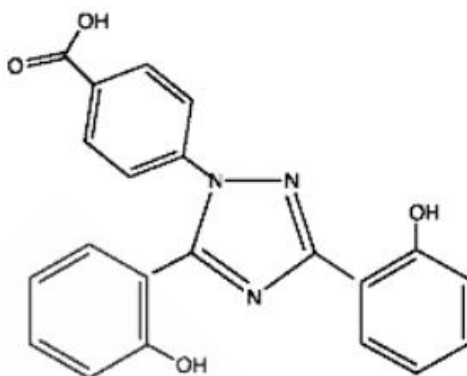
รูปที่ 2.8 โครงสร้างของสาร Triethylenetetramine (TETA)

2.3.9 Deferasirox

Deferasirox ได้ถูกพัฒนาขึ้นมาเพื่อตอบสนองต่อความต้องการสำหรับการใช้งานที่ง่าย สะดวก และมีประสิทธิภาพในการเป็นตัวขับเหล็ก การพัฒนา Deferasirox เกิดขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2536 ได้มีการสร้างสารประกอบคีเลตเหล็กขึ้น โดยมีประสิทธิภาพและจำเพาะต่อเหล็กมากกว่า 700 ชนิด โดยใช้การคำนวณแบบจำลองทางเคมีที่มีกลุ่มของ bis-hydroxyphenyl-triazole class แสดงให้เห็นถึงความสามารถในการเป็นตัวคีเลตเหล็กในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ต่าง ๆ สารประกอบประมาณ 40 ชนิดที่มีโครงสร้างถูกสังเคราะห์ขึ้นแต่มีเพียงหนึ่งโมเลกุลเท่านั้น (ซึ่งรู้จักในชื่อ ICL670 หรือ Deferasirox) ผ่านการทดสอบและได้เข้าสู่การพัฒนาอย่างจริงจังในปี พ.ศ. 2541 Deferasirox มีลักษณะคล้ายไตรไซโคลเป็นตัวคีเลตเหล็ก โดยจะมีสองโมเลกุลของ Deferasirox จับกับอะตอมของธาตุเหล็กหนึ่งอะตอม ซึ่งมีลักษณะคล้ายไตรไซโคลและเป็นรูปแบบที่เสถียร ดังรูปที่ 11 โดยโมเลกุลที่พร้อมทำงาน (Active form) จะมีความสามารถในการจับกับไขมัน (Lipophilic) และ 99 เปอร์เซ็นต์จับกับโปรตีน โดยคุณสมบัติที่สำคัญของ Deferasirox คือ

- มีความจำเพาะ และความสามารถสูงในการจับเหล็ก (ซึ่งจะมีความจำเพาะและความสามารถสูงในการจับเหล็กได้ดีกว่าทองแดงและสังกะสีถึง 14 และ 12 เท่าโดยประมาณ) (54)
- สามารถให้ทางการกินได้
- มีประสิทธิภาพสูง
- สามารถแยกขนาดยาออกเป็นหลายขนาดได้ (ตามสูตรทั่วไปที่มีใช้)
- มีครึ่งชีวิตที่นาน (8–16 ชั่วโมง) โดยสามารถใช้ได้วันละครั้ง
- เป็นที่ยอมรับได้โดยทั่วไป

การมีค่าครึ่งชีวิตที่นานนั้นหมายถึง Deferasirox สามารถทานได้วันละครั้ง (ขนาดของยามาตรฐานโดยทั่วไปอยู่ที่ 20–30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัมต่อวัน) โดยเม็ดยาสามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ในน้ำ น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล ซึ่งเป็นสูตรน้ำชนิดรับประทานนั้นหมายถึง Deferasirox สามารถใช้ได้ง่ายสำหรับเด็กอีกด้วย อย่างไรก็ตามเพื่อหลีกเลี่ยงการรบกวนการดูดซึมของ Deferasirox ควรรับประทานก่อนอาหารขณะท้องว่างอย่างน้อย 30 นาที



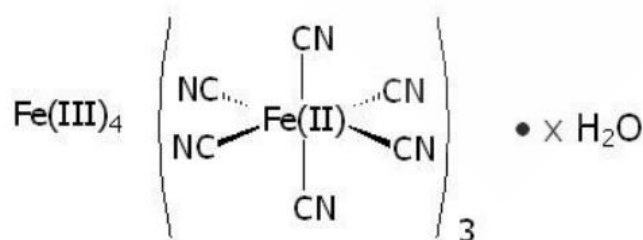
รูปที่ 2.9 โครงสร้างของสาร Deferasirox

2.3.9.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Deferasirox

จากการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นในเลือดของ Deferasirox ตามขนาดของยาที่แตกต่างกัน แสดงให้เห็นถึง Unbound Deferasirox มีครึ่งชีวิตอยู่ประมาณ 11 – 19 ชั่วโมงขึ้นอยู่กับขนาดของยา ซึ่งสนับสนุนการรับประทานยาที่ได้ในปริมาณต่อวันที่เป็นสูตรใช้ในคลินิก ระดับของ Deferasirox ในพลาสมาแสดงให้เห็นว่า Deferasirox ยังคงอยู่ในระหว่างระยะเวลาของการรักษาซึ่งมากกว่า 24 ชั่วโมง (20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักกิโลกรัมต่อวัน จะมีระดับความเข้มข้นสูงสุดอยู่ที่ประมาณ 60 ถึง 100 ไมโครโมลต่อลิตร และมีระดับต่ำอยู่ที่ 15 ถึง 20 ไมโครโมลต่อลิตร) ให้ครอบคลุมช่องว่างของการทำคีเลชั่นโดยให้ขนาดยาเป็นขนาดเดี่ยว ๆ ต่อวัน (54)

2.3.10 Prussian blue (Radiogardase)

Prussian blue เป็นสารประกอบของ เฟอร์ริก เฮกซะไซยาโนเฟอร์เรตทู (Ferric hexacyanoferrate II) ที่ไม่ละลายน้ำ (Insoluble) มีสูตรโครงสร้างคือ $Fe_4[Fe(CN)_6]_3$ โดยมีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 859.3 ดัลตัน (Dalton) โดยมีลักษณะโครงสร้างทางเคมีดังรูปที่ 2.10



รูปที่ 2.10 โครงสร้างทางเคมีของ Prussian blue

ที่มา: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021626s0071bl.pdf

Prussian blue มีลักษณะเป็นผลึกรูปลูกบาศก์ตาข่ายที่มีโมเลกุลของอะตอมของธาตุเหล็ก Fe^{II} และ Fe^{III} จับกันอยู่ที่มุมของลูกบาศก์ และกลุ่มของไซยาไนด์ (Cyanide group) อยู่ในตำแหน่งด้านข้าง โดยปกติแล้ว Prussian blue จะนิยมให้โดยการรับประทาน เมื่อถูกย่อยจะไม่สามารถดูดซึมผ่านผนังของระบบทางเดินอาหารได้ แต่จะทำการจัดออกจากร่างกายโดยผ่านทางอุจจาระ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการขนส่งในระบบทางเดินอาหาร โดยที่ Prussian blue จะทำงานโดยการแลกเปลี่ยนไอออน (Ion-exchange) การดูดซับ (Adsorption) และกลไกการจับด้วยผลึกที่มีความสามารถในการจับโลหะซีเซียม (Cesium) และเทลเลียม (Thallium) ที่เป็นสารกัมมันตรังสีและที่ไม่ใช่สารกัมมันตรังสีในระบบทางเดินอาหาร

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021626s007lbl.pdf)

2.3.10.1 ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Prussian blue

ขนาดที่แนะนำสำหรับผู้ใหญ่อยู่ที่ 3 กรัม และเด็กอายุ 2–12 ปีอยู่ที่ 1 กรัม โดยการรับประทาน 3 ครั้งต่อวัน Prussian blue อาจทำให้ระบบทางเดินอาหารมีการเคลื่อนไหวช้าลง และอาจทำให้เกิดอาการท้องผูกได้ โดยปกติแล้ว Prussian blue จะใช้รักษาผู้ป่วยที่ทราบหรือสงสัยว่าได้รับหรือมีการปนเปื้อนของสารกัมมันตรังสีซีเซียม หรือทั้งที่เป็นสารกัมมันตรังสีและไม่ใช่สารกัมมันตรังสีเทลเลียมเพื่อเพิ่มการกำจัดสารเหล่านั้นออกจากร่างกาย

(https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021626s007lbl.pdf)

2.4 โลหะหนักและกลไกการเกิดความเป็นพิษของโลหะหนัก

ความเป็นพิษจากโลหะหนักอาจเกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน แบบกึ่งเฉียบพลัน หรือแบบเรื้อรังได้ โดยปกติแล้วความเป็นพิษแบบเฉียบพลันจะเป็นสิ่งที่กำหนด และระบุได้ง่ายเนื่องจากมีการแสดงออกของพยาธิสภาพอย่างรวดเร็วจึงทำให้สามารถรับการรักษาได้อย่างทันทั่วทั้งที่ อย่างไรก็ตามภาวะความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังสามารถกลายเป็นภาวะความเป็นพิษแบบเรื้อรังได้จนบางครั้งพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นอาจถูกกำหนดด้วยอาการป่วยทางด้านสุขภาพทั่ว ๆ ไป และไม่สามารถระบุได้ว่าเป็นกลุ่มอาการของโรคชนิดใดได้ ยิ่งไปกว่านั้นภาวะความเป็นพิษแบบเรื้อรังสามารถเป็นได้ทั้งแบบที่สามารถกลับมาเป็นซ้ำและแบบที่ไม่สามารถกลับมาเป็นซ้ำได้ จึงนำไปสู่กระบวนการพัฒนาของโรคที่แสดงออกมากล้ายกับการพัฒนาของโรคมะเร็งหรือการเกิดความผิดปกติของพัฒนาการร่างกายของทารก (Teratogenicity) การรักษาภาวะความเป็นพิษที่เกิดจากโลหะหนักแบบเฉียบพลันนั้นเชื่อมโยงเกี่ยวกับการรักษาดูแลแบบเร่งด่วนซึ่งอาจไม่ได้เจอหรือพบได้บ่อยในการศึกษาวิจัย ในส่วนของการศึกษาวิจัยในปัจจุบันนั้นจะคล้อยตามโครงสร้างของการรักษาการจัดการพื้นฐาน และจำเพาะต่อภาวะความเป็นพิษของโลหะหนักนั้น ๆ (55)

แม้ว่าโลหะหนักจะมีความสำคัญเกี่ยวข้องกับหน้าที่ทางชีวภาพไม่ว่าจะเป็นพืชหรือสัตว์ บางครั้งการอาศัยการทำงานร่วมกันทางเคมีและคุณสมบัติปฏิกิริยาออกซิเดชัน (Oxidation) -รีดักชัน (Reduction) ของสาร โดยสารโลหะหนักจะอาศัยคุณสมบัติเหล่านี้ก่อให้เกิดการหลบหลีกกระบวนการควบคุมของร่างกายเช่น กระบวนการรักษาสมดุล (Homeostasis) กระบวนการขนส่ง (Transport) การแยกส่วนออกเป็นส่วนย่อย ๆ (Compartmentalization) และการจับกันของสารโลหะหนักกับองค์ประกอบของเซลล์ที่ต้องการ โดยโลหะหนักเหล่านี้จะจับกับตำแหน่งของโปรตีน โดยเข้ามาแทนที่โลหะตัวเดิมที่มีอยู่จึงเป็นสาเหตุทำให้เกิดความผิดปกติและความเป็นพิษในที่สุด (56) การศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้นี้พบว่าการศึกษาการเสื่อมสภาพโดยผ่านกระบวนการออกซิเดชันทางชีวภาพของสารโมเลกุลใหญ่คือสาเหตุหลักที่มาจากการจับของโลหะหนักกับสารดีเอ็นเอ (DNA) และส่วนของโปรตีนนิวเคลียส (55)

2.4.1 สารตะกั่ว (Lead; Pb)

ตะกั่วคือโลหะหนักที่มีความเป็นพิษสูงที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายและปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม และก่อให้เกิดปัญหาทางด้านสุขภาพทั่วโลก (55) โดยทั่วไปตะกั่วจะมีลักษณะเป็นโลหะสีเงินสว่าง และอาจมีสีน้ำเงินได้เล็กน้อยในบรรยากาศที่แห้งและเริ่มเปลี่ยนไปเมื่อมีการสัมผัสกับอากาศเพื่อที่จะเปลี่ยนแปลงโครงสร้างให้อยู่ในสารประกอบเชิงซ้อนซึ่งขึ้นอยู่กับสถานะนั้น ๆ

แหล่งที่มีการสัมผัสตะกั่วโดยส่วนใหญ่คือ อุตสาหกรรมผลิตอาหาร บุหรี่ น้ำดื่ม แหล่งผลิตเครื่องสำอาง อีกทั้งยังรวมไปถึงอุตสาหกรรมปิโตรเลียม สีทาบ้าน โรงงานท่อปะปา โรงงานผลิตเยื่อกระดาษทุกผสมตะกั่ว โรงงานผลิตของเล่น โรงงานก๊อกรน้ำ โรงงานแบตเตอรี่ และโรงงานผลิตกระสุนปืนตะกั่ว (57) ในสหรัฐอเมริกาพบการปนเปื้อนของตะกั่วที่ปนเปื้อนมาในอากาศโดยผ่านทางท่อไอเสียเฉลี่ยปีละ 100 ถึง 200,000 ตันต่อปี โดยปรอทบางส่วนถูกพืชบางชนิดตรึงเอาไว้ในดิน และสามารถเข้าสู่ร่างกายของมนุษย์ได้ ดังนั้นมนุษย์จะได้รับสารพิษจากตะกั่วโดยผ่านมลภาวะทั่วไปโดยเกี่ยวข้องกับทางอาหารและน้ำดื่ม (58) ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่มีความเป็นพิษสูง สามารถรบกวนกระบวนการต่าง ๆ ทางกายภาพของพืชหลาย ๆ ชนิดได้ไม่เหมือนโลหะหนักชนิดอื่น ๆ เช่น สังกะสี ทองแดง และแมกนีเซียม พืชที่มีสารตะกั่วสะสมอยู่ในปริมาณสูงจะมีการเร่งสร้างสารประเภทรีแอคทีฟออกซิเจน (ROS) ซึ่งเป็นสาเหตุของการทำลายไขมันบริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการทำลายคลอโรฟิลล์ (chlorophyll) และกระบวนการสังเคราะห์แสง (photosynthetic processes) และการเจริญเติบโตของพืช (59) มีบางงานวิจัยเผยให้เห็นถึงความสามารถของตะกั่วที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของพืชตระกูลชาโดยลดมวลทางชีวภาพและคุณภาพของชาโดยเปลี่ยนส่วนประกอบบางอย่างในชา (60) แม้ว่าพืชจะมีการปนเปื้อนของสาร

ตะกั่วในระดับความเข้มข้นที่ต่ำ การรักษาตะกั่วในสาเหตุส่วนใหญ่มาจากความไม่เสถียรในการดูดซึมไอออนของพืชที่ทำให้สารตะกั่วเปลี่ยนแปลงกระบวนการเมแทบอลิซึม (Metabolism) ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ส่งผลทำให้ความสามารถในการสังเคราะห์แสงเปลี่ยนไป ทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญเติบโตของพืชได้ (61)

2.4.1.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของสารตะกั่ว

สาเหตุความเป็นพิษของโลหะหนักตะกั่วในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตเกิดขึ้นเนื่องจากกลไกของไอออนและสารออกซิเดทีฟสเตรส (Oxidative stress) มีหลายงานวิจัยที่แสดงให้เห็นถึงผลของสารออกซิเดทีฟสเตรสที่มีต่อเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยมีสาเหตุมาจากความไม่สมดุลระหว่างการสร้างสารอนุมูลอิสระ (Free radical) และการสร้างสารต่อต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants) เพื่อลดล้างฤทธิ์ของปฏิกิริยาหรือซ่อมแซมส่วนที่เสียหายที่เกิดขึ้น ตัวอย่างสารต้านอนุมูลอิสระเช่น กลูตาไธโอน (Glutathione) ที่พบได้ในเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ป้องกันเซลล์จากสารอนุมูลอิสระเช่น ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) ภายใต้ผลของสารตะกั่ว ระดับของสาร ROS จะเพิ่มขึ้นและระดับของสารต้านอนุมูลอิสระจะลดลง เนื่องจากสารกลูตาไธโอนมีอยู่ด้วยกัน 2 รูปแบบคือ รีดิวซ์ฟอร์ม (GSH) และออกซิไดซ์ฟอร์ม (GSSG) โดยรีดิวซ์ฟอร์มของสารกลูตาไธโอนจะมีการย้ายอิเล็กตรอน (Reducing equivalents) ($H^+ + e^-$) จากหมู่ไทออล (Thiol) ของซิสทีอีน (Cystein) ไปยังสาร ROS ทำให้สาร ROS มีความเสถียรขึ้น เอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (Glutathione peroxidase) จะเปลี่ยนรีดิวซ์ฟอร์มกลูตาไธโอนพร้อมกับจับด้วยโมเลกุลอื่นของกลูตาไธโอนหลังจากที่ให้อิเล็กตรอนแล้วจะสร้างสารกลายเป็นกลูตาไธโอน ไดซัลไฟด์ (Glutathione disulfide/GSSG) ในสภาวะปกติ 90% ของกลูตาไธโอนจะอยู่ในรูปของรีดิวซ์ฟอร์ม (GSH) และอีก 10% จะอยู่ในรูปของออกซิไดซ์ฟอร์ม (GSSG) นอกจากนี้ภายใต้สภาวะความเครียดที่เกิดขึ้นจากออกซิเดทีฟสเตรส (Oxidative stress) ปริมาณของ GSSG จะเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าปริมาณของ GSH และมีตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarker) ตัวอื่นที่สามารถบ่งชี้ถึงสภาวะออกซิเดทีฟสเตรส คือ ลิพิดเพอร์ออกซิเดชัน (Lipid peroxidation) เมื่อสารอนุมูลอิสระรับอิเล็กตรอนจากโมเลกุลไขมันซึ่งจะพบได้ภายในเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งเป็นที่เกิดปฏิกิริยาลิพิดเพอร์ออกซิเดชันเกิดขึ้น (55, 62) ในขณะที่ความเข้มข้นของ ROS ที่เพิ่มสูงขึ้นอาจก่อให้เกิดการทำลายโครงสร้างต่อเซลล์ โปรตีน สารพันธุกรรม (Nucleic acid) เยื่อหุ้มเซลล์และไขมันได้ โดยเป็นผลจากภาวะออกซิเดทีฟสเตรสในระดับเซลล์ (62)

กลไกทางไอออนิก (Ionic mechanism) ของความเป็นพิษของสารตะกั่วสาเหตุหลักเกิดจากความสามารถในการแทนที่ของไอออนตะกั่วกับไอออนของธาตุชนิดอื่น ๆ เช่น แคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) แมกนีเซียมไอออน (Mg^{2+}) เฟอร์รัสไอออน (Fe^{2+}) และโซเดียมไอออน (Na^+) ซึ่งมีผลต่อกิจกรรมภายในเซลล์อย่างมาก โดยกลไกทางไอออนิกของความเป็นพิษของตะกั่วมีความสำคัญ

อย่างยิ่งต่อกิจกรรมทางชีวภาพภายในเซลล์โดยจะรบกวนการจับของเซลล์ (Cell adhesion) สัญญาณภายในและระหว่างเซลล์ (Intra and inter-cellular signaling) การรวมตัวของกลุ่มโปรตีนที่เกิดจากพันธะต่าง ๆ (Protein folding) การเจริญเติบโต (Maturation) โปรแกรมการตายของเซลล์ (Apoptosis) การเคลื่อนย้ายไอออนต่าง ๆ (Ionic transportation) การควบคุมเอนไซม์ (Enzyme regulation) และการหลั่งของสารสื่อประสาทต่าง ๆ (Release of neurotransmitters) อีกทั้งความเป็นพิษของตะกั่วในปริมาณเพียงเล็กน้อยสามารถแทนที่โมเลกุลของแคลเซียมในเอนไซม์โปรตีนไคเนส ซี (Protein kinase C) และมีผลต่อการกระตุ้นและความสามารถในการทำงานของระบบประสาทได้ (55)

2.4.1.2 ผลของโลหะหนักตะกั่วที่มีต่อมนุษย์

กิจกรรมของมนุษย์ไม่ว่าจะเป็นการขุดเจาะ การผลิต และการเผาไหม้ซากฟอสซิลเพื่อเป็นเชื้อเพลิงล้วนแล้วแต่มีผลต่อการเกิดการสะสมของตะกั่วเกิดขึ้น และแพร่กระจายไปสู่สิ่งแวดล้อมรวมไปถึง อากาศ น้ำ และดิน ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่ใช้ในการผลิตเครื่องสำอาง แบตเตอรี่ และการผลิตวัสดุอุปกรณ์ต่าง ๆ เช่น กระจกสี บัตรกรี และท่อน้ำ เป็นต้น โดยทั่วไปแล้วมนุษย์มีโอกาสสัมผัสตะกั่วได้จากหลายแหล่งเช่น สีทาบ้าน น้ำมันเชื้อเพลิง เครื่องสำอาง ของเล่น อุปกรณ์เครื่องใช้ภายในครัวเรือน และการปนเปื้อนจากดิน เป็นต้น (63) โรคที่เกิดจากความ เป็นพิษของตะกั่วเป็นโรคที่สามารถพบได้ง่าย สามารถพบได้ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนกลางและระบบทางเดินอาหาร (64) แม้แต่น้ำดื่มก็สามารถพบการปนเปื้อนของสารตะกั่วได้ โดยผ่านทางท่อน้ำที่อาจมีการปนเปื้อนของสารประกอบโลหะหนักตะกั่ว (65) ตามรายงานของสำนักงานป้องกันสิ่งแวดล้อม (Environmental Protection Agency: EPA) ได้พิจารณาว่าสารตะกั่วเป็นสารก่อมะเร็ง (Carcinogen) ตะกั่วมีผลกระทบต่อหลาย ๆ ส่วนของร่างกายและยังสามารถแพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ โดยผ่านกระแสเลือดไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ และ 95% ของตะกั่วจะสะสมอยู่ในรูปของฟอสเฟตที่ไม่ละลายน้ำในกระดูก (66) ความเป็นพิษของตะกั่วสามารถเกิดได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง การได้รับการสัมผัสแบบเฉียบพลันอาจก่อให้เกิดอาการเบื่ออาหาร ปวดหัว ความดันโลหิตสูง ปวดท้อง มีความผิดปกติของระบบไต อ่อนเพลีย นอนไม่หลับ ปวดข้อ เกิดภาพหลอนและอาการเวียนศีรษะได้ การได้รับการสัมผัสโลหะหนักแบบเฉียบพลันนั้นจะเกิดขึ้นได้ในสถานที่ทำงานหรือโรงงานที่มีการผลิตหรือใช้ตะกั่วเป็นส่วนประกอบการผลิต ส่วนการได้รับการสัมผัสตะกั่วแบบเรื้อรังจะส่งผลทำให้เกิดภาวะปัญญาอ่อน (Mental retardation) ภาวะพิการแต่กำเนิด (Birth defects) โรควิต (Psychosis) ภาวะออทิสติก (Autism) ภาวะภูมิแพ้ (Allergies) ภาวะบกพร่องในการอ่าน (Dyslexia) น้ำหนักลด มี

ภาวะภูมิไวเกิน อัมพาต (Paralysis) กล้ามเนื้ออ่อนแรง สมอองและไตโค่นทำลาย และอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ (67)

แม้ว่าภาวะความเป็นพิษของตะกั่วจะสามารถป้องกันได้แต่ยังคงเป็นโรคที่สามารถก่อให้เกิดพยาธิสภาพได้ในหลาย ๆ อวัยวะ เยื่อหุ้มเซลล์จะเคลื่อนตัวเข้าคั่นระหว่างกลางช่องว่างระหว่างสมอง เมื่อเยื่อหุ้มสมองได้รับการสัมผัสถึงระดับของตะกั่วในเลือดผลที่ตามมาคือจะทำให้เกิดภาวะบวม (Edema) ขึ้นในสมอง และทำให้เกิดการรบกวนระบบการทำงานของตัวสื่อสารลำดับที่สอง (Secondary messenger system) ภายในเซลล์และแก้ไขหน้าที่การทำงานของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งมีการป้องกันที่สำคัญมาก (68)

2.4.2 ปรอท (Mercury; Hg)

ปรอทเป็นโลหะหนักที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติโดยมีลักษณะเป็นของเหลว มันวาว สีเงิน-ขาว ไม่มีกลิ่น และเมื่อโดนความร้อนจะกลายเป็นไอไม่มีสี ปรอทเป็นโลหะหนักอีกชนิดหนึ่งที่มีความเป็นพิษสูงมาก และมีการสะสมในทางชีวภาพสูง โดยส่วนมากจะเกิดผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมทางทะเล ด้วยเหตุนี้การศึกษาส่วนใหญ่จึงมุ่งเน้นไปในทางการศึกษาการกระจายตัวของปรอทที่ปนเปื้อนในน้ำของสิ่งแวดล้อม โดยแหล่งที่มาของมลพิษทางปรอทที่สำคัญคือกิจกรรมของมนุษย์ เช่น การทำการเกษตร การปล่อยน้ำเน่าเสียของเทศบาล การขุด การเผาขยะ และการปล่อยน้ำเน่าเสียจากโรงงานอุตสาหกรรม (69)

ปรอทส่วนใหญ่มีอยู่ด้วยกัน 3 รูปแบบคือ รูปแบบโลหะ (Metallic element) เกิดของสารอนินทรีย์ (Inorganic salt) และสารประกอบอินทรีย์ (Organic compound) โดยแต่ละฟอร์มจะมีกระบวนการก่อให้เกิดความเป็นพิษและการออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioavailability) ที่แตกต่างกันออกไป โดยฟอร์มเหล่านี้จะพบได้แพร่หลายตามแหล่งน้ำเช่น ทะเลสาบ แม่น้ำลำคลอง มหาสมุทร หรือที่ที่มีสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กหรือจุลินทรีย์ (Microorganism) สามารถดูดซึมปรอทและเปลี่ยนให้อยู่ในรูปเมทิลฟอร์ม (Methyl mercury) ภายในจุลินทรีย์ได้ ซึ่งสุดท้ายแล้วจะมีผลกระทบต่อชีวิตของสัตว์น้ำ ดังนั้นการบริโภคสัตว์น้ำที่เจือปนไปด้วยปรอทจึงเป็นสาเหตุสำคัญของมนุษย์ในการรับปรอทเข้าสู่ร่างกาย ปรอทนิยมใช้กันอย่างแพร่หลายและนำมาเป็นส่วนประกอบในการผลิตของใช้ต่าง ๆ เช่น เครื่องวัดอุณหภูมิ (Thermometers) บาร์โรมิเตอร์ (Barometers) ไฮโดรมิเตอร์ (Hydrometers) หลอดไฟไอปรอทหรือหลอดแสงจันทร์ (Mercury arc lamps) หลอดฟลูออโรเรสเซนต์ และใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยานอกจากนี้ยังมีการใช้ปรอทในโรงงานอุตสาหกรรมผลิตกระดาษและเยื่อกระดาษ แบตเตอรี่รถยนต์ และในการเตรียมอะมัลกัม (Amalgams) ในทางทันตกรรมอีกด้วย (70)

2.4.2.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของสารปรอท

ปรอทเป็นโลหะที่อันตรายและมีความเป็นพิษสูงโดยก่อให้เกิดภาวะความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน เมทิลเมอร์คิวรีเป็นสารที่มีความเป็นพิษต่อระบบประสาท พร้อมกับทำลายโครงสร้างของเส้นใยไมโครทิวบูล (Microtubule) ทำลายไมโทคอนเดรีย (Mitochondrial) ทำให้เกิดกระบวนการเพอร์ร็อกซิเดชัน และทำให้เกิดการสะสมของสารที่เป็นพิษต่อระบบประสาทเช่น ซีโรโทนิน (Serotonin) แอสปาทะต (Aspartate) และกลูตามะต (Glutamate) (71) ปริมาณมลพิษของปรอทที่ถูกปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อมมีประมาณ 2,200 ตารางเมตรต่อตันต่อปี (72) โดยเฉลี่ยแล้วผู้หญิงอเมริกันประมาณ 8-10% มีระดับปรอทที่อาจจะเหนี่ยวนำให้เกิดโรคทางระบบประสาทต่อทารกแรกเกิดได้ ตามรายงานของสำนักงานคุ้มครองสิ่งแวดล้อมแห่งชาติ สถาบันวิทยาศาสตร์ (Environmental Protection Agency and National Academy of Science) (73) ในขณะที่สัตว์เมื่อได้รับการสัมผัสกับพิษของปรอทแล้วจะแสดงอาการทางระบบประสาทและมีพฤติกรรมเปลี่ยนไปอย่างเห็นได้ชัด จากการศึกษาในห้องทดลองในกระต่ายพบว่าเมื่อกระต่ายได้รับไอของปรอทขนาด 28.8 มิลลิกรัมต่อลูกบาศก์เมตร เป็นเวลา 1 ถึง 13 อาทิตย์พบว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพมีการเสื่อมของเซลล์และมีเซลล์สมองตายเกิดขึ้น (74)

สมองยังคงเป็นอวัยวะเป้าหมายหลักสำหรับปรอท อีกทั้งยังสามารถเกิดกับอวัยวะอื่น ๆ ได้และนำไปสู่ความผิดปกติของระบบประสาท ไต และกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ปรอทยังไปรบกวนการทำงานทำให้ศักยภาพของเยื่อเมมเบรน (Membrane) ลดลง และรบกวนภาวะการรักษาสมดุลแคลเซียมในเซลล์อีกด้วย ปรอทจะจับกับไทออล (Thiol) หรือเมอร์แคปแทน (mercaptan) หรือไทโอแอลกอฮอล์ (thioalcohol) เป็นอนุพันธ์ของไฮโดรเจนซัลไฟด์ (H_2S) เช่นเดียวกับแอลกอฮอล์ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของน้ำ ไทออลมีสูตรทั่วไปคือ R-SH อีตระเนื่องจากมีความเสถียรสูง (71) ไอของปรอทสามารถทำให้เกิดโรคหลอดลมอักเสบ (Bronchitis) หอบหืด (Asthma) และอาจเกิดปัญหาเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจชั่วคราวได้ ปรอทมีบทบาทสำคัญในการทำลายโครงสร้างของโปรตีนระดับตติยภูมิ (Tertiary) และจตุรภูมิ (Quaternary) และเปลี่ยนแปลงหน้าที่บางอย่างของเซลล์โดยการจับกับกลุ่มของซลิโนไฮดริล (Selenohydryl group) และกลุ่มของซัลไฮดริล (Sulfhydryl group) ที่สามารถเกิดปฏิกิริยากับกลุ่มเมทิลเมอร์คิวรีและขัดขวางโครงสร้างของเซลล์นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกระบวนการถอดรหัส (Transcription) และกระบวนการแปลรหัส (Translation) ส่งผลทำให้ไรโบโซม (Ribosomes) หายไป และเกิดการทำลายเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (Endoplasmic reticulum) ทั้งนี้ยังส่งผลทำให้การทำงานของเอนเคเซลล์ (NK Cell) เสียไปอีกด้วย โดยการทำงานที่เปลี่ยนไปทั้งหมดนั้นมีสาเหตุมาจากการเกิดสารอนุมูลอิสระขึ้นภายในเซลล์ การทำลิเลชันสำหรับปรอท แม้ว่าพันธะของเมอร์คิวรีซัลไฟด์จะมีความเสถียรและโดนล้อมรอบไป

ด้วยลิแกนด์ (Ligands) ของซัลไฟด์คริสตัลแล้วยังส่งผลทำให้กลุ่มของซัลไฟด์คริสตัลอิสระเข้ามาจับปรอทด้วยลิแกนด์ ส่งผลทำให้มีการดึงเอาปรอทออกจากเซลล์ได้ (56)

2.4.2.2 ผลของโลหะหนักปรอทที่มีต่อมนุษย์

ปรอทเป็นโลหะหนักที่มีความเป็นพิษสูงชนิดหนึ่งในสิ่งแวดล้อมซึ่งทำให้เกิดโรคแอกโรไดเนีย (Acrodynia) หรือโรคสีชมพู (Pink disease) การปนเปื้อนของปรอทในสิ่งแวดล้อมสามารถพบได้ในโรงอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น โรงงานผลิตยา โรงงานผลิตกระดาษและเยื่อกระดาษ โรงงานทางด้านเกษตรกรรม และโรงงานผลิตคลอรีน โซดาไฟ ปรอทสามารถประกอบกับธาตุโลหะอื่น ๆ ได้และอยู่ในฟอร์มที่เป็นสารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ โดยการสัมผัสโลหะหนักปรอททั้งที่เป็นรูปแบบโลหะหนักปรอท สารประกอบอินทรีย์ของปรอท และสารประกอบอนินทรีย์ของปรอท และก่อให้เกิดพยาธิสภาพทำให้สมองและไตโดนทำลาย ทำลายการพัฒนาของตัวอ่อน (Fetus) โดยส่วนใหญ่แล้วปรอทจะพบการปนเปื้อนมากในอาหารและเครื่องดื่มโดยจะพบอยู่ในช่วง <1 ถึง 50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ($\mu\text{g}/\text{kg}$) แต่ในอาหารทะเลสามารถพบได้ในระดับที่สูงกว่า ฟอร์มของปรอทที่อยู่ในรูปสารอินทรีย์สามารถแพร่เข้าสู่เนื้อเยื่อได้เนื่องจากฟอร์มที่พบในธรรมชาติเป็นฟอร์มที่สามารถละลายได้ในไขมัน (Lipophilic) การปนเปื้อนของปรอทในความเข้มข้นสูงส่วนใหญ่จะพบได้ในปลาที่มีไขมันสูงและตับของปลาที่มีไขมันต่ำ (75)

จุลชีพสามารถเปลี่ยนปรอทที่มีอยู่ในดินและน้ำให้อยู่ในรูปของเมทิลเมอร์คิวรีได้ โดยฟอร์มเมทิลเมอร์คิวรีเป็นฟอร์มที่เป็นพิษ สำนักงานป้องกันสิ่งแวดล้อมได้ประกาศถึงคุณสมบัติของสารประกอบปรอทที่อยู่ในรูปเมอร์คิวริกคลอไรด์ (Mercuric chloride) และเมทิลเมอร์คิวรี ว่าเป็นสารที่มีความสามารถในการเกิดมะเร็งสูง และทุกฟอร์มของปรอทจะมีผลกระทบต่อระบบประสาทอย่างมาก การได้รับการสัมผัสปรอทเพิ่มขึ้นทำให้เกิดการทำงานของสมองที่ผิดปกติไป ทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับการทรงตัว ความจำ หงุดหงิด (Irritability) การมองเห็นและการได้ยินเปลี่ยนไป การได้รับการสัมผัสไอปรอทที่มีความเข้มข้นสูงในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ สามารถทำให้ปอดเกิดความเสียหายได้ มีอาการอาเจียน ท้องเสีย คลื่นไส้ เกิดผื่นบริเวณผิวหนัง อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นหรือความดันโลหิตสูงขึ้น ในส่วนของอาการที่เป็นผลเนื่องจากความเป็นพิษที่ได้รับสารประกอบอินทรีย์ปรอทจะทำให้มีปัญหากับความจำ อ่อนเพลีย ปวดหัว ผม่วง เป็นต้น แต่อาการทั้งหมดที่กล่าวมาเป็นอาการที่สามารถพบได้ทั่วไป และเป็นอาการยากสำหรับการตรวจวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากผลกระทบของสุขภาพส่วนใหญ่ที่เกี่ยวข้องกับการสัมผัสปรอท องค์การอนามัยโลก (WHO) จึงได้กำหนดเกณฑ์ของปริมาณปรอทที่ปนเปื้อนในน้ำดื่มต้องต่ำกว่า 0.002 มิลลิกรัมต่อลิตร และปริมาณที่สามารถปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อมได้ต้องไม่เกิน 0.01 มิลลิกรัมต่อลิตร (76)

2.4.3 อลูมิเนียม (Aluminum; Al)

อลูมิเนียมเป็นโลหะที่พบมากเป็นอันดับสามบนเปลือกโลก (77) โดยอะลูมิเนียมเป็นโลหะหนักที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ สามารถพบได้ในอากาศ น้ำ และดิน ปัจจุบันจากการตรวจสอบความเป็นพิษทางสิ่งแวดล้อมเผยให้เห็นว่าอะลูมิเนียมเป็นภัยคุกคามที่สำคัญต่อมนุษย์ สัตว์ และพืช ก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ มากมาย ผลจากการเปลี่ยนแปลงของค่า pH ของน้ำ และปริมาณของสารอินทรีย์ต่าง ๆ ซึ่งมีผลอย่างมากจากความเป็นพิษของอะลูมิเนียมเมื่อมีค่า pH ลดลงจะทำให้ความเป็นพิษของอะลูมิเนียมเพิ่มขึ้น (78)

การเคลื่อนย้ายหรือเคลื่อนที่ของอะลูมิเนียมนั้นเป็นผลมาจากค่า pH ที่เปลี่ยนแปลงในดิน และน้ำ โดยมีสาเหตุมาจากฝนกรดและความเป็นกรดที่เพิ่มขึ้นในชั้นบรรยากาศทำให้มีผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม โดยสังเกตจากความแห้งแล้งของพืชป่า พืชผักเกิดความเป็นพิษ ไม่สามารถเก็บเกี่ยวผลผลิตทางการเกษตรได้ มีการตายของสัตว์น้ำเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความไม่สมดุลในห่วงโซ่อาหารของมนุษย์ โดยปกติแล้วค่า pH ของชั้นผิวดินจะมีค่าน้อยกว่า 5 ($\text{pH} < 5$) สามารถทำให้เกิดความเป็นกรดได้และเป็นปัญหาหลักที่กำลังให้ความสนใจทั่วโลกซึ่งมีผลกระทบต่อ การเก็บเกี่ยวผลผลิตทางการเกษตรเนื่องจากความเป็นพิษของอะลูมิเนียมทำให้ดินมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้นทั่วโลก ส่งผลให้การเก็บเกี่ยวผลผลิตทางการเกษตรลดลงเหลือเพียง 67% เท่านั้น อะลูมิเนียมเป็นโลหะหนักชนิดหนึ่งที่สามารถพบได้ทั่วไปบนแผ่นดินเปลือกโลกเนื่องจากความเป็นกรดของดิน ($\text{pH} < 5$) ส่งผลให้ซิลิกอน (Silicon) ถูกดึงออกจากโมเลกุลของ อะลูมิเนียมทำให้อลูมิเนียมอยู่ในรูปของของแข็งที่เรียกว่าอะลูมิเนียม ออกไซด์ไฮดรอกไซด์ (Aluminum oxyhydroxides) เช่น กิบบไซต์ (Gibbsite) และ โบฮีไมต์ (Boehmite) โดยฟอรัมของอะลูมิเนียมที่ไม่เสถียรเหล่านี้จะมีประจุที่เป็นพิษต่อพืช (Phytotoxic) Al^{3+} หรือเป็นที่รู้จักในรูปของ $\text{Al}(\text{OH})^{3+}$ ในดินโดยปฏิกิริยาของ Al^{3+} จะเกิดขึ้นในกระบวนการลำเลียงน้ำและแร่ธาตุจากเซลล์หนึ่ง ไปยังอีกเซลล์หนึ่งผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ (Apoplasmic) บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (Plasma membrane) และการลำเลียงน้ำผ่านเซลล์โดยไม่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (Symplasmic) ซึ่งจะนำไปสู่ความเป็นพิษและรบกวนกระบวนการทางกายภาพและภายในเซลล์ของพืชได้โดยสามารถสังเกตได้จากลักษณะทั่วไปของพืชเช่น มีการยับยั้งการเจริญของราก ใบมีสีเขียวเข้มขึ้น หรือมีสีเหลือง ใบมีสีซีด และมีใบที่เน่าเสียเกิดขึ้น (79)

อลูมิเนียมที่มีความเข้มข้นสูง จะมีความเป็นพิษอย่างมากต่อสัตว์น้ำ โดยเฉพาะเหงือกที่ใช้ในการหายใจของปลา ทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนก๊าซได้ไม่ดีเนื่องจากอะลูมิเนียมเข้าไปทำลายไอออนในเมือกเลือดแดงและน้ำเลือด ผลของเอมไซม์ในเหงือกปลามีความสำคัญเกี่ยวกับการนำเข้าของไอออนและถูกยับยั้งโดยฟอรัมโมโนเมอร์ของอะลูมิเนียมในปลา (80) สิ่งมีชีวิตในน้ำอื่น ๆ เช่น สัตว์น้ำทะเล กุ้ง ก็ได้รับผลกระทบจากภาวะความเป็นพิษของอะลูมิเนียมด้วย อะลูมิเนียมไม่มี

บทบาททางชีวภาพและเป็นโลหะที่เป็นพิษที่ไม่จำเป็นต่อพวกจุลชีพ (81) เอมไซม์เฮกโซไคเนส (Hexokinase) ฟอสโฟดีเอสเทอเรส (Phosphodiesterase) อัลคาลิก ฟอสฟาเทส (Alkaline phosphatase) และฟอสโฟซิเดส (Phosphoxidase) โดยเอนไซม์เหล่านี้จะถูกยับยั้งไม่ให้ทำงานด้วยอลูมิเนียมซึ่งส่งผลอย่างมากต่อสารพันธุกรรม DNA และ RNA อีกทั้งกระบวนการเผาผลาญที่เกี่ยวข้องกับแคลเซียม ฟอสฟอรัส (Phosphorus) ฟลูออรีน (Fluorine) และเหล็กจะถูกยับยั้งโดยอลูมิเนียมนอกจากนี้ยังพบว่าอลูมิเนียมเป็นอันตรายต่อระบบประสาท กระดูก และเซลล์เม็ดเลือดอีกด้วย (82)

2.4.3.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของสารอลูมิเนียม

โดยส่วนใหญ่ของอลูมิเนียมจะรบกวนกระบวนการทางกายภาพและทางด้านเซลล์ อลูมิเนียมสามารถถูกดูดซึมผ่านระบบทางเดินอาหารได้ จากการทบทวนศึกษาวิจัยเกี่ยวกับความเป็นพิษของอลูมิเนียมเป็นการยากที่จะประมาณการระยะเวลาของความเป็นพิษของอลูมิเนียม เนื่องจากอาการความเป็นพิษบางอย่างของอลูมิเนียมสามารถตรวจพบได้เพียงไม่กี่นาทีกายหลังการสัมผัส ความเป็นพิษของอลูมิเนียมอาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างอลูมิเนียมและเยื่อหุ้มเซลล์ กระบวนการลำเลียงน้ำและแร่ธาตุจากเซลล์หนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ และการลำเลียงน้ำผ่านเซลล์โดยไม่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ในมนุษย์แมกนีเซียมไอออน (Mg^{2+}) และเฟอร์ริก (Fe^{3+}) จะถูกแทนที่ด้วยอลูมิเนียมไอออน (Al^{3+}) ที่อาจรบกวนกระบวนการสื่อสารระหว่างเซลล์ การเจริญเติบโตของเซลล์ และกระบวนการหลั่งสารออกจากเซลล์ โดยการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลทำให้นิวรอน (Neurons) เกิดความผิดปกติเกิดขึ้นเหมือนกับลักษณะการเกิดโรคคล้ายกับโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer) และผลข้างเคียงที่สำคัญของความเป็นพิษของโลหะหนักอลูมิเนียมคือความเป็นพิษที่มีต่อระบบประสาท (83)

2.4.3.2 ผลของโลหะหนักอลูมิเนียมที่มีต่อมนุษย์

แม้ว่าอลูมิเนียมจะเป็นโลหะหนักที่พบมากบนพื้นผิวโลก แต่จะพบแค่ไอออนไฮดรอกไซด์ฟอรัม (Al^{3+}) ของอะลูมิเนียมเท่านั้นในสิ่งแวดล้อม โดยอลูมิเนียมสามารถเข้าสู่ร่างกายของมนุษย์ได้โดยทางการหายใจ (Inhalation) การกิน (Ingestion) และการสัมผัสทางผิวหนัง (Dermal contact) แหล่งที่มีโอกาสในการรับอลูมิเนียมเข้าสู่ร่างกายได้เช่น น้ำดื่ม อาหาร เครื่องดื่มชนิดต่าง ๆ รวมไปถึงยาบางชนิดที่มีส่วนประกอบของอลูมิเนียม ปกติแล้วอลูมิเนียมที่พบในธรรมชาติจะพบได้ตามแหล่งอาหาร โดยจะอยู่ในรูปของสารประกอบที่มีการดูดซึมได้น้อยมากในร่างกายมนุษย์แม้ว่าจากการศึกษาพบว่าอัตราการดูดซึมของอลูมิเนียมนั้นจะยังไม่ชัดเจน อาการของความเป็นพิษที่เกิดจากอลูมิเนียมในปริมาณที่สูงจะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เกิดแผลในปากและผิวหนัง มีผื่นขึ้นบริเวณผิวหนัง ท้องเสียและมีอาการปวดกระดูก อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นภายใน

ระยะเวลาไม่นานและบางรายอาจมีอาการเพียงเล็กน้อย จากข้อสันนิษฐานขององค์การอนามัยโลก เมื่อปี พ.ศ. 2540 กล่าวว่า การได้รับอลูมิเนียมอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ก่อให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ในมนุษย์ได้ การสัมผัสทางผิวหนังแล้วก่อให้เกิดผิวหนังอักเสบและการระคายเคืองจะพบได้ในคนที่ทำงานเกี่ยวข้องกับอลูมิเนียมและต้องสัมผัสเป็นประจำ ผลกระทบของความเป็พิษของอลูมิเนียมจะมีผลต่อระบบประสาทส่งผลทำให้ความจำเสื่อม เกิดปัญหาเกี่ยวกับการทรงตัว และสูญเสียการทำงานร่วมกันของร่างกาย (84) เป็นเรื่องยากสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเนื่องจากไม่สามารถขับอลูมิเนียมออกจากร่างกายได้ ส่งผลทำให้เกิดการสะสมของอลูมิเนียมในร่างกายและอาจเป็นอันตรายต่อกระดูกและสมองอีกด้วย และยังมีปัจจัยบางอย่างอาจทำให้มีการพัฒนาทำให้เกิดความเป็นพิษของอลูมิเนียมต่อสิ่งมีชีวิตเช่น ฟูลเลอโรนในสิ่งแวดล้อม การให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำเป็นเวลานาน ๆ การทำงานของไตลดลง การดื่มหรือรับประทานอาหารที่มีส่วนประกอบของอลูมิเนียมในปริมาณสูง ทำงานในบริเวณที่มีการปนเปื้อนด้วยอลูมิเนียมในระดับสูง เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยที่ต้องได้รับการฟอกไตอาจได้รับอลูมิเนียมจากการปนเปื้อนของไดอะไลเซต (Dialysate) และตัวจับฟอสเฟตได้ กรณีที่มีการรับหรือสัมผัสอลูมิเนียมในปริมาณสูง ๆ จะส่งผลทำให้เกิดภาวะการหลั่งฮอร์โมนจากต่อมพาราไทรอยด์มากกว่าปกติ (Secondary hyperparathyroidism) และอาจนำไปสู่โรคอื่น ๆ ได้เช่น โรคกระดูกหักเนื่องจากมีการหมุนเวียนของสารที่จำเป็นต่อการสร้างกระดูกต่ำ (low bone turnover or remodeling) อันเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำของอลูมิเนียม (Aluminum-induced adynamic bone disease) โรคที่เกิดความผิดปกติของกระดูกที่เกิดการอ่อนตัวลงเนื่องมาจากการเหนี่ยวนำของอลูมิเนียม (Aluminum-induced osteomalacia) ซึ่งปัจจัยที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพของทั้งสองโรคคือ มีการเปลี่ยนแปลงหรือการสร้างใหม่ของมวลกระดูกลดลง (low-bone remodeling) และอาจมีอาการหรือภาวะอื่น ๆ ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของอลูมิเนียมเกิดขึ้นได้เช่น โรคปอด โรคโลหิตจาง (Anemia) การดูดซึมธาตุเหล็กบกพร่อง (impaired iron absorption) มีปัญหาเกี่ยวกับระบบประสาท เป็นต้น (85)

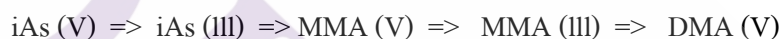
2.4.4 สารหนู (Arsenic; As)

อะเซนิก หรือสารหนูเป็นโลหะหนักอีกชนิดหนึ่งที่ยังคงเป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษทั้งต่อระบบนิเวศและสุขภาพของมนุษย์ โดยสารหนูมีคุณสมบัติเป็นสารกึ่งโลหะ มีความเป็นพิษและเป็นสารที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งได้ สามารถพบได้ในฟอรัมที่เป็นออกซิไดซ์ ฟอรัม หรือซัลไฟด์ฟอรัม หรือเกลือของเหล็ก โซเดียม แคลเซียม ทองแดง เป็นต้น (86) สารหนูเป็นสารที่พบมากเป็นอันดับที่สี่ของโลก และฟอรัมส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของสารประกอบอนินทรีย์ เช่น อะเซไนต์ (Asenite) และอะเซเนต (Asenate) ซึ่งเป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อมและต่อสิ่งมีชีวิต มนุษย์สามารถสัมผัสกับสารหนูได้ตามธรรมชาติ ตามแหล่งโรงงานต่าง ๆ หรือโดยบังเอิญ น้ำดื่ม

อาจมีการปนเปื้อนของสารหนูได้โดยการใช้ยาปราบศัตรูพืช จากการปนเปื้อนโดยแร่ธาตุในธรรมชาติ หรือจากการกำจัดสารประกอบสารหนูในน้ำดื่มที่ไม่ได้มาตรฐาน การบริโภคสารหนูโดยมีเจตนาในการฆ่าตัวตายหรือโดยไม่เจตนาจะทำให้เกิดภาวะความเป็นพิษเฉียบพลันได้ (87) สารหนูเป็นสารพิษประเภทที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ (Protoplasmic poison) โดยจะมีผลต่อกลุ่มซัลไฮไดรล (Sulhydryl) ของเซลล์ส่งผลทำให้เกิดการหายใจระดับเซลล์ การทำงานของเอนไซม์และการแบ่งตัวของเซลล์ร่างกาย (Mitosis) เกิดความผิดปกติเกิดขึ้น (88)

2.4.4.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของสารหนู

การเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของสารหนูโดยสารพิษประเภทสารประกอบอนินทรีย์ของสารหนูที่ผ่านกระบวนการเติมหมู่เมทิล (Methylation) โดยแบคทีเรีย สาหร่าย เชื้อรา และมนุษย์ ทำให้เกิดกรดโมโนเมทิลาโซนิค (Monomethylarsonic acid / MMA) และกรดไดเมทิลาโซนิค (Dimethylarsonic acid / DMA) กระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพของสารหนูจะเริ่มต้นจากสารหนูที่เป็นสารประกอบอนินทรีย์ (iAs) ถูกเปลี่ยนด้วยเอนไซม์โดยการเติมหมู่เมทิลในสารหนูและทำให้เกิดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (Biomarker) สำหรับการได้รับสารหนูแบบเรื้อรัง



กระบวนการเติมหมู่เมทิลเป็นกระบวนการล้างพิษและผลสุดท้ายที่ได้คือสารหนูอนินทรีย์ที่ถูกเติมหมู่เมทิล (Methylated inorganic arsenic) เช่น MMA (V) และ DMA (V) ที่ถูกหลังและตรวจพบได้ในปัสสาวะ โดยเป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพสำหรับการได้รับสารหนูแบบเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม MMA (III) ไม่ถูกหลังหรือขับออกนอกเซลล์แต่ยังคงอยู่ในเซลล์ จึงไม่ถูกจัดว่าเป็นสารสื่อตัวกลางหรือตัวบ่งชี้สำหรับการได้รับสารหนู กรดโมโนเมทิลาโซนิค (MMA III) เป็นสารสื่อตัวกลางที่มีความเป็นพิษสูงมากเมื่อเทียบกับสารสื่อตัวกลางอื่น ๆ และยังสามารถก่อให้เกิดโรคมะเร็งที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของโลหะหนักสารหนู (Arsenic-induced carcinogenesis) ได้ (86)

2.4.4.2 ผลของโลหะหนักสารหนูที่มีต่อมนุษย์

การปนเปื้อนของสารหนูสามารถเกิดขึ้นได้โดยธรรมชาติจากกระบวนการทางธรณีวิทยาและเกิดจากการกระทำของมนุษย์ การศึกษาแหล่งกำเนิดของสารหนูรวมไปถึงกิจกรรมของมนุษย์เช่น การขุดเจาะและการทำเหมืองแร่ การถลุงแร่ สามารถทำให้เกิดการปล่อยสารหนูแพร่ไปในอากาศและดินได้ เช่น ประเภทของแหล่งที่มาอาจส่งผลต่อคุณภาพของน้ำบนผิวดิน การไหลของน้ำใต้ชั้นผิวดิน และการไหลบ่าของน้ำ และสาเหตุอื่น ๆ ของการปนเปื้อนสารหนูในแหล่งน้ำใต้ดินโดยการผ่านชั้นดินที่เป็นแหล่งของแร่โลหะสารหนู และอีกสาเหตุหนึ่งคือแหล่งของชั้นหินตะกอน (Sedimentary) และชั้นหินที่ถูกแปรสภาพ (Meta-sedimentary bed rocks) (89) การปนเปื้อน

ของสารหนูส่วนใหญ่สามารถพบได้ในสีทาบ้าน สีข้อมทั่วไป สบู่ โลหะ และสารกึ่งตัวนำต่าง ๆ อีกทั้งยังยาฆ่าแมลง ปุ๋ย อาหารเลี้ยงสัตว์ สามารถปล่อยสารหนูสู่สิ่งแวดล้อมในปริมาณสูงได้

สารประกอบสารหนูที่อยู่ในฟอร์มสารอนินทรีย์ที่สามารถพบได้มีฟอร์มของอะซิไนด์และอะซิเนต ซึ่งพบว่ามีความเป็นพิษต่อมนุษย์ และสามารถก่อให้เกิดมะเร็งร่วมด้วย โดยอาจก่อให้เกิดมะเร็งปอด มะเร็งตับ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ และมะเร็งผิวหนัง มนุษย์ได้รับสารหนูโดยผ่านทางอากาศ น้ำ และอาหาร สำหรับน้ำดื่มที่มีการปนเปื้อนสารหนุนั้นเป็นปัญหาหลักและเป็นปัญหาสำคัญที่เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะความเป็นพิษของสารหนูมากกว่า 30 ประเทศทั่วโลก (90) ถ้าระดับของสารหนูที่ปนเปื้อนในน้ำใต้ดินมีค่าสูง 10 – 100 เท่าของเกณฑ์น้ำดื่มที่ WHO ได้กำหนดไว้ (10 ไมโครกรัมต่อลิตร; µg/L) ถ้าน้ำใต้ดินมีระดับที่น้อยกว่าระดับที่ WHO กำหนดไว้ น้ำดื่มจากแหล่งนั้นสามารถใช้ได้ (91) อีกนัยหนึ่งสำหรับการปนเปื้อนของสารหนูในน้ำดื่มคือเกิดจากการกำจัดสารหนูในน้ำไม่สมบูรณ์หรือการปนเปื้อนจากยาฆ่าแมลงหรือแหล่งแร่ธาตุสารหนูจากธรรมชาติ ภาวะความเป็นพิษของสารหนูสามารถเกิดขึ้นแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังได้ โดยภาวะความเป็นพิษของสารหนูแบบเรื้อรังเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า ภาวะอะเซนิโคซิส (Arsenicosis) โดยส่วนใหญ่ภาวะความเป็นพิษของสารหนูแบบเรื้อรังในมนุษย์จะปรากฏให้เห็นชัดเจนซึ่งมีลักษณะเฉพาะในการวินิจฉัยโรค การสร้างเม็ดสี (Pigmentation) และโรคผิวหนังหนาและแข็ง (Keratosis) เป็นลักษณะที่จำเพาะบนผิวหนังที่บ่งชี้ถึงการเกิดภาวะความเป็นพิษของสารหนูแบบเรื้อรัง (67)

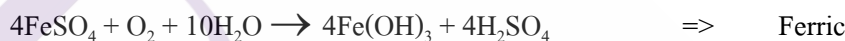
การได้รับสารหนูในระดับต่ำสามารถก่อให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ทำให้การสร้างของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวลดลง การเต้นของหัวใจผิดปกติ หงุดหงิด และหายใจหอบเหนื่อย อ่อนเพลีย และทำลายหลอดเลือด การได้รับสารหนูเป็นระยะเวลานาน ๆ จะส่งผลทำให้เกิดโรคบริเวณผิวหนัง เกิดมะเร็งที่อวัยวะภายใน มีปัญหาเกี่ยวกับระบบประสาท เป็นโรคเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน โรคเกี่ยวกับหลอดเลือดส่วนปลาย ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดและหัวใจ และโรคเบาหวานได้ (92) สำหรับภาวะความเป็นพิษจากสารหนูแบบเรื้อรังนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะที่สำคัญและมีอัตราการเสียชีวิตสูง และยังไม่มีความรู้แน่ชัดเกี่ยวกับวิธีการรักษาสำหรับภาวะความเป็นพิษจากสารหนูแบบเรื้อรัง (87)

2.4.5 เหล็ก (Iron; Fe)

เหล็กเป็นโลหะที่พบมากเป็นอันดับสองบนผิวเปลือกโลก เหล็กเป็นโลหะที่มีสีเงิน อยู่ในตำแหน่งที่ 26 บนตารางธาตุและเป็นธาตุที่มีความสำคัญต่อการเจริญเติบโตของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด (93) และเป็นส่วนประกอบสำคัญสำหรับสิ่งมีชีวิตเช่น สาหร่าย และเอนไซม์เช่น ไซโตโครม

(Cytochrome) และแคตตาลาส (Catalase) ตลอดจนเป็นองค์ประกอบของโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจนเช่น ฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) และไมโอโกลบูลิน (Myoglobin) (94)

เหล็กเป็นแร่ทรานซิชัน (Transition metal) ที่น่าสนใจตัวหนึ่งที่สามารถพบได้ในกระบวนการรีดักชันทางชีวภาพต่าง ๆ เนื่องจากเหล็กสามารถเปลี่ยนแปลงฟอร์มของไอออนเหล็กจากเฟอร์รัส (Ferrous; Fe^{2+}) และเฟอร์ริก (Ferric; Fe^{3+}) ได้ แหล่งที่มาของแร่เหล็กในผิวดิน และน้ำเกี่ยวข้องกับสิ่งที่มนุษย์สร้างขึ้นและเกี่ยวข้องกับการขุดเจาะ การผลิตกรดซัลฟิวริก (Sulphuric acid) และการทิ้งเฟอร์รัสเกิดขึ้นเนื่องจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของเหล็กไพไรต์ (Iron pyrites; FeS_2) ที่พบในรอยต่อของถ่านหิน (93) ดังแสดงในสมการแบบง่ายด้านล่างของปฏิกิริยาออกซิเดชันของเฟอร์ริกและเฟอร์รัส



ความเข้มข้นของเหล็กที่ละลายในมหาสมุทรน้ำลึกโดยปกติแล้วจะมีค่าอยู่ในช่วง 0.6 นาโนโมล (nM) หรือ 33.5×10^{-9} มิลลิกรัมต่อลิตร (mg/L) ในน้ำจืดจะมีค่าอยู่ในช่วงที่ต่ำกว่าระดับที่สามารถตรวจวัดได้คือ 5 ไมโครกรัมต่อลิตร ($\mu\text{g/L}$) ด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์โลหะหนัก ICP (Inductively coupled plasma) ในขณะที่น้ำใต้ผิวดินจะมีความเข้มข้นของเหล็กละลายอยู่ในปริมาณค่อนข้างสูง 20 มิลลิกรัมต่อลิตร ในบางประเทศเช่น ลิทัวเนีย (Lithuania) มีหลาย ๆ คนที่ได้รับเหล็กในปริมาณที่สูงผ่านทางน้ำดื่มที่ได้จากการสูบน้ำจากใต้พื้นผิวดิน ซึ่งเกินขีดจำกัดตามที่อนุญาตที่ตั้งไว้โดย The European Union Directive 98/83/EC เกี่ยวกับคุณภาพของน้ำดื่ม มีสิ่งมีชีวิตหลากหลายชนิด เช่น พืชหรือสัตว์ที่ปีนเกาะตามต้นไม้หรือใบไม้ของพืชน้ำ (Periphyton) สิ่งมีชีวิตที่อยู่บริเวณน้ำดิน (Benthic) สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง (Invertebrates) และปลาหลากหลายชนิดที่ได้รับผลกระทบทั้งทางตรงและทางอ้อมจากการปนเปื้อนของเหล็ก เนื่องจากการตกตะกอนของเหล็กเป็นสาเหตุสำคัญมากที่ทำให้เกิดการอุดตันและขัดขวางระบบทางเดินหายใจของปลา (94, 95)

2.4.5.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของเหล็ก

สารอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายจำนวนมากจะเกิดขึ้นเมื่อเหล็กที่ผ่านการดูดซึมไม่สามารถจับกับโปรตีน ในทางกลับกันจะส่งผลกระทบต่อความเข้มข้นของเหล็กต่อเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และของเหลวทางชีวภาพต่าง ๆ โดยการไหลเวียนของเหล็กที่อยู่ในรูปอิสระจะทำให้เกิดการกัดกร่อนและระคายเคืองระบบทางเดินอาหารและของเหลวทางชีวภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการได้รับเหล็กในปริมาณสูง ๆ เข้าสู่ร่างกายโดยผ่านขั้นตอนการจำกัดอัตราการดูดซึมและอิมตัวโดยอะตอมในรูปอิสระนี้จะแทรกเข้าสู่เซลล์ของหัวใจ ตับ และสมอง เนื่องจากเหล็กที่อยู่ในรูป

อิสระเหล่านี้จะขัดขวางกระบวนการสังเคราะห์พลังงาน (Oxidative phosphorylation) โดยเฟอร์ริสไอออนจะถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูปเฟอร์ริกไอออนทำให้ปล่อยไฮโดรเจนไอออน (Hydrogen ion; H^+) ดังนั้นจึงส่งผลทำให้เกิดการเผาผลาญพลังงานที่มีความเป็นกรดเพิ่มมากขึ้น ทั้งนี้เหล็กที่อยู่ในรูปอิสระเหล่านี้สามารถกระตุ้นทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน (Lipid peroxidation) ส่งผลทำให้เกิดความเสียหายรุนแรงต่อไมโทคอนเดรีย ไมโครโซม (Microsome) และเซลล์ของเนื้อเยื่อต่าง ๆ (96) ความเป็นพิษของเหล็กที่มีผลต่อเซลล์ต่าง ๆ เป็นผลสืบเนื่องมาจากการมีเหล็กที่อยู่ในรูปอิสระเป็นตัวกลางที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์โดยผ่านกลไกของปฏิกิริยาออกซิเดชันและปฏิกิริยารีดักชัน และทำให้เกิดความเป็นพิษเกิดขึ้น ส่งผลทำให้เกิดการทำลายเซลล์ภายในเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ไมโทคอนเดรียและไลโซโซม สารอนุมูลอิสระหลายชนิดส่วนใหญ่เชื่อว่าเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ซึ่งถูกสร้างมาจากการได้รับเหล็กที่มากเกินไป โดยเหล็กจะสร้างสารอนุมูลอิสระไฮโดรเจนไอออนตรงเข้าทำลายสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (DNA) ผลทำให้เกิดการทำลายเซลล์เกิดการกลายพันธุ์ และเกิดเป็นมะเร็งที่สามารถกลายเป็นสาเหตุของโรคได้ (95)

2.4.5.2 ผลของโลหะหนักเหล็กที่มีต่อมนุษย์

เหล็กเป็นโลหะทรานซิชันที่พบมากที่สุดบนผิวเปลือกโลก ในทางชีวภาพเหล็กนั้นเป็นสารอาหารที่มีความสำคัญที่สุดสำหรับสิ่งมีชีวิต เป็นโคแฟกเตอร์ (Cofactor) ของโปรตีน และเอนไซม์หลาย ๆ ชนิด ปฏิกิริยาที่อาศัยเหล็กเป็นตัวกลางในการเกิดปฏิกิริยาจะเกิดขึ้นในกระบวนการหายใจระดับเซลล์ของจุลินทรีย์ที่ใช้ออกซิเจนในการดำรงชีพ หากไม่ได้รับการป้องกันที่เหมาะสมเหล็กก็จะกลายเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (Catalyze) กระตุ้นให้เกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระที่สามารถทำลายโมเลกุลทางชีวภาพของเซลล์และเนื้อเยื่อ ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากเหล็กเป็นประเด็นที่สำคัญและน่าสนใจในเด็กเนื่องจากในเด็กยังมีความอ่อนแอสูงต่อความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากเหล็ก เนื่องจากการสัมผัสหรือได้รับผลิตภัณฑ์ที่มีการปนเปื้อนของเหล็กมากที่สุด (96) ความเป็นพิษของเหล็กมีด้วยกัน 4 ระยะ ระยะแรกจะเกิดขึ้นภายใน 6 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับเหล็กในปริมาณที่มากเกินไป โดยจะมีอาการทางระบบทางเดินอาหารแสดงออกมาให้เห็นเช่น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และมีเลือดออกในระบบทางเดินอาหาร (97) ระยะที่สองจะเริ่มตั้งแต่ 6 ถึง 24 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับเหล็กในปริมาณที่มากเกินไป ซึ่งในระยะนี้เป็นระยะที่เรียกว่า ระยะแฝง (Latent period) ในระยะนี้เป็นระยะที่สามารถรักษาให้หายได้ด้วยยา ระยะที่สามจะกินเวลาตั้งแต่ 12 ถึง 96 ชั่วโมงหลังจากที่มีอาการแสดงออกทางคลินิก โดยในระยะนี้จะมีลักษณะของอาการที่รุนแรงเพิ่มขึ้นคือ มีภาวะช็อก ความดันโลหิตต่ำ เนื้อเยื่อ มีอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ เซลล์ตับเริ่มมีการตายเกิดขึ้น เกิดภาวะความเป็นกรดจากการเผาผลาญพลังงานระดับเซลล์ (Metabolic acidosis) และบางครั้งอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ (98) ระยะที่สี่ ซึ่งเป็นระยะสุดท้ายจะกินเวลาเป็นระยะเวลา 2 ถึง 6

สัปดาห์ หลังจากที่ได้รับเหล็กในปริมาณที่มากเกินไป โดยในขณะนี้จะมีรอยโรคในระบบทางเดินอาหารแสดงออกมาให้เห็นอย่างชัดเจน และเริ่มมีการบีบตัวของทางเดินอาหารมากขึ้น ภาวะที่ได้รับเหล็กที่มากเกินไปกลายเป็นปัญหาที่สำคัญในประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่นิยมรับประทานเนื้อ และเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง คนงานที่มีการสัมผัสหรือได้รับแร่ใยหินซึ่งมีเหล็กสูงเกือบ 30% และมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคปอดที่มีสาเหตุมาจากแร่ใยหิน (Asbestosis) ซึ่งได้กลายเป็นปัญหาสำคัญอันดับที่สองรองจากมะเร็งปอด (99) อาจพูดได้ว่าแร่ใยหินเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็งซึ่งเป็นผลพวงมาจากการเกิดสารอนุมูลอิสระ นอกจากนี้เหล็กที่อยู่ในรูปอิสระภายในเซลล์สามารถส่งเสริมให้เกิดการทำลายสารพันธุกรรมได้เช่นกัน อีกทั้งเหล็กยังสามารถเป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคมะเร็งได้โดยผ่านกระบวนการออกซิเดชันของโมเลกุลของสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (100) อนุพันธุ์เกลือของเหล็กเช่น ไอออนซัลเฟต (Iron sulphate) ไอออนซัลเฟต โมโนไฮเดรต (Iron sulphate monohydrate) และไอออนซัลเฟต เฮปตะไฮเดรต (Iron sulphate heptahydrate) ซึ่งมีความเป็นพิษแบบเฉียบพลันต่ำ เมื่อได้รับสารเหล่านั้นโดยการรับประทาน สัมผัสทางผิวหนัง และผ่านระบบทางเดินหายใจ ดังนั้นจึงถูกจัดอยู่ในความเป็นพิษระดับ 3 ยิ่งไปกว่านั้นอนุพันธุ์เกลือของเหล็ก ได้ถูกพิจารณาถึงความปลอดภัยและผลของความเป็นพิษที่เกิดขึ้นเพียงเล็กน้อยของสารจากองค์การอาหารและยา (FDA)

ผลจากการเกิดสารอนุมูลอิสระส่งผลทำให้เกิดความเป็นพิษ ในระหว่างกระบวนการของเซลล์ปกติและเซลล์ที่เกิดพยาธิสภาพ ผลที่เกิดขึ้นคือ สารซูเปอร์ออกไซด์ (Superoxide) และสารไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์ ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระ (101) ซึ่งโดยปกติแล้วสารอนุมูลอิสระเหล่านี้จะถูกกลบล้างฤทธิ์ (Neutralized) ด้วยเอนไซม์เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ ดิสมิวเทส (Superoxide dismutase) แคทตาลาส (Catalase) และ กลูต้าไธโอน เพอร์ออกซิเดส (Glutathione peroxidase) แต่โมเลกุลของสารซูเปอร์ออกไซด์สามารถปลดปล่อยเหล็กออกจากเฟอร์ริติน (Ferritin) และไอออนของเหล็กที่เป็นอิสระสามารถเกิดปฏิกิริยาต่อเนื่องกับสารซูเปอร์ออกไซด์และไฮโดรเจน เพอร์ออกไซด์ กลายเป็นสารอนุมูลอิสระที่มีความเป็นพิษสูงเช่น สารอนุมูลอิสระไฮดร็อกซิล (Hydroxyl radical) ซึ่งสารอนุมูลอิสระไฮดร็อกซิลเป็นสารที่อันตรายสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้เกิดปฏิกิริยาเพอร์ออกซิเดชันของไขมัน ทำให้เกิดการแตกตัว (Depolymerize) ของแป้ง และยังเป็นสาเหตุของการเกิดการแยกของสายพันธุกรรมดีเอ็นเอ บางครั้งอาจทำให้ถึงขั้นเซลล์ตายได้ (102)

2.4.6 โครเมียม (Chromium; Cr)

โครเมียมเป็นโลหะหนักที่พบมากเป็นอันดับที่เจ็ดบนผิวเปลือกโลก มีลักษณะแข็ง มีสีเงิน และมีความเงางาม สามารถมีได้หลากหลายสี ขึ้นอยู่กับสารที่เข้ามาเป็นสารประกอบ โครเมียม

โดยทั่วไปในธรรมชาติจะอยู่ในฟอร์มออกซิไดซ์โดยมีลำดับตั้งแต่ Cr^{2+} ถึง Cr^{6+} โดยปกติจะพบอยู่ในฟอร์มโครเมียมที่มีลักษณะเป็นไตรเวเลนซ์ (Trivalent; Cr^{3+}) และเฮกซะเวเลนซ์ (Hexavalent; Cr^{6+}) โดยทั้งสองสถานะมีความเป็นพิษต่อสัตว์ มนุษย์และพืช (103)

โครเมียมเกิดขึ้นโดยธรรมชาติจากการเผาไหม้และถ่านหิน ปีโตรเลียมจากวัสดุทนไฟ เฟอโรโครเมต (Ferro chromate refractory material) สารออกซิไดซ์เม็ดสี (Pigment oxidants) ตัวเร่ง (catalyst) เหล็กโครเมียม (Chromium steel) ปุ๋ย (fertilizers) การขุดเจาะบ่อน้ำมันและโรงงานฟอกหนัง ชุบโลหะ จากกิจกรรมต่าง ๆ ของมนุษย์โครเมียมถูกปล่อยสู่สิ่งแวดล้อมผ่านทางท่อบำบัดน้ำเสียและปุ๋ย (104) Cr^{3+} ที่เป็นฟอร์มรีดิวซ์ ไม่สามารถเคลื่อนที่และไม่ละลายน้ำ ในขณะที่ Cr^{6+} เป็นออกซิไดซ์ฟอร์มที่มีความสามารถในการละลายน้ำสูงและเป็นสิ่งสำคัญมากในกรณีที่ตรวจเจอการปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม ออกซิไดซ์ฟอร์มของ Cr^{3+} ไม่มีความสำคัญมากเท่าไรหากพบการปนเปื้อนในน้ำใต้ผิวดินแต่ในขณะที่ Cr^{6+} มีความเป็นพิษต่อมนุษย์ (105) Cr^{3+} ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปอินทรีย์สารของสิ่งแวดล้อมในดินและในน้ำในฟอร์มของออกซิไดซ์ ไฮดรอกไซด์ และซัลเฟต (106)

โครเมียมถูกใช้อย่างมากในโรงงานอุตสาหกรรมประเภทผลิตโลหะ โรงงานชุบโลหะด้วยไฟฟ้า โรงงานผลิตสีและเม็ดสี โรงงานฟอกหนังสัตว์ โรงงานผลิตน้ำยารักษาเนื้อไม้ โรงงานสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับการผลิตกระดาษและเยื่อกระดาษ โดยโรงงานเหล่านี้มีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดมลภาวะของโครเมียมโดยมีผลกระทบทางชีวภาพและระบบนิเวศวิทยา (104) ความเป็นพิษของโครเมียมเป็นสาเหตุของโรคเหลืองของเนื้อเยื่อพืช (Chlorosis) และการตายของพืช เอนไซม์ประเภทแคทตาเลส เพอร์ออกซิเดส และไซโตโครมออกซิเดส โดยเอนไซม์เหล่านี้จะมีเหล็กเป็นองค์ประกอบทำให้มีผลถูกรบกวนโดยความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากโครเมียม ได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์แคทตาเลสกับความเป็นพิษที่เกิดขึ้นเนื่องจากได้รับโครเมียมมากเกินไป อีกทั้งยังศึกษาเกี่ยวกับการสังเคราะห์แสง (Photosynthesis) การทำงานของเอนไซม์ไนเตรต รีดักเตส (Nitrate reductase) ร่วมไปถึงการศึกษาเกี่ยวกับโปรตีนที่ได้จากการสังเคราะห์แสงของสาหร่าย (107) การแพร่เข้าสู่เซลล์ของ Cr^{4+} สามารถแพร่เข้าสู่เซลล์ได้ง่ายโดยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ในขณะที่โครเมตแอนไอออน (Chromate anion) จะถูกขนส่งด้วยตัวพาฟอสเฟต-ซัลเฟต (Phosphate-sulfate carrier) ในทางตรงกันข้าม Cr^{3+} ไม่จำเป็นต้องใช้ตัวพาที่จำเพาะบนผิวเซลล์ สามารถแพร่เข้าสู่เซลล์ได้ง่ายในกรณีที่มีการสร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีตัวล้อมรอบ (Ligand) เป็นสารที่สามารถละลายได้ดีในไขมัน (Lipophilic) (108)

2.4.6.1 กลไกการเกิดความเป็นพิษของโครเมียม

ในสิ่งแวดล้อม Cr^{3+} จะมีความเป็นพิษน้อยเนื่องจากมีความสามารถในการผ่านเข้าออกเซลล์ได้น้อย แต่ในทางกลับกัน Cr^{6+} มีความสามารถในการเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยค่า pH ที่ประจวบ

ของไอออนที่เป็นศูนย์ (Isoelectric) และอาศัยโครงสร้างที่เป็นไอออนลบ (Isostructural anion) เช่น ซัลเฟตไอออน (Sulphate ion; SO_4^{2-}) และไฮโดรเจนฟอสเฟตไอออน (Hydrogen phosphate ion; HPO_4^{2-}) และไอออนลบของโครเมียม (Chromate) นี้จะผ่านเข้าสู่เซลล์ด้วยกระบวนการฟาโกไซโตซิส (Phagocytosis) Cr^{6+} เป็นออกซิไดซ์ฟอร์มที่มีความเป็นออกซิไดซ์สูงมากสามารถเปลี่ยนฟอร์มให้อยู่ในรูปเพนตะวาเลนต์ (Pentavalent; Cr^{5+}) และเตตระวาเลนต์ (Tetravalent; Cr^{4+}) ซึ่งต่างจาก Cr^{3+} โดยฟอร์ม Cr^{6+} จะถูกเปลี่ยนเป็น Cr^{5+} โดยเอนไซม์กลูตาไธโอนภายในเซลล์ซึ่งเป็นกลไกการลดล้างฤทธิ์ของ Cr^{6+} อย่างไรก็ตามการลดลงของ Cr^{6+} ภายในเซลล์นั้นจะเกิดขึ้นใกล้กับบริเวณเป้าหมาย และอาจส่งผลทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของโครเมียมได้ ปฏิกริยาระหว่าง Cr^{6+} และตัวรีดิวซ์ทางชีวภาพเช่น ไทออล (Thiols) หรือสารประกอบที่มีหมู่ซัลฟ์ไฮดริล (-SH) อยู่ในโมเลกุล และ แอสคอร์เบต (Ascorbate) หรือวิตามินซี ทำให้เกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระ (Free radical / reactive oxygen species; ROS) เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ ไอออน ไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ และสารอนุมูลอิสระไฮดรอกซิล (hydroxyl radical) ซึ่งจะก่อให้เกิดภาวะออกซิเดทีฟ สเตรส (Oxidative stress) ภายในเซลล์และทำให้เกิดการทำลายสารพันธุกรรมและโปรตีนต่าง ๆ พบว่า Cr^{6+} มีอันตรายมากกว่า Cr^{3+} เนื่องจาก Cr^{6+} เข้าสู่เซลล์ได้ง่ายกว่าและถูกเปลี่ยนไปเป็น Cr^{3+} โดยที่ Cr^{6+} จัดอยู่ในสารก่อมะเร็งในมนุษย์ประเภทที่ 1 โดยหน่วยงานระหว่างประเทศเพื่อวิจัยมะเร็ง (International Agency for the Research on Cancer) (109)

2.4.6.2 ผลของโลหะหนักโครเมียมที่มีต่อมนุษย์

โครเมียมถูกพบได้ในหิน ดิน สัตว์และพืช สามารถพบได้ในรูปของแข็ง ของเหลว และก๊าซ โดยเฉพาะสารประกอบโครเมียมพบเยอะสุดตามตะกอนของแหล่งน้ำ โดยสามารถพบได้ในหลายรูปฟอร์ม เช่น ไดวาเลนต์ (Divalent; Cr^{2+}) ไตรวาเลนต์ (Trivalent; Cr^{3+}) เตตระวาเลนต์ (Tetravalent; Cr^{4+}) เพนตะวาเลนต์ (Pentavalent; Cr^{5+}) และเฮกซะวาเลนต์ (Hexavalent; Cr^{6+}) มีเพียง Cr^{6+} และ Cr^{3+} เท่านั้นที่เป็นฟอร์มที่เสถียรที่สุดจากทุกฟอร์มและเป็นฟอร์มที่มีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับมนุษย์ ตัวอย่างสารประกอบที่มี Cr^{6+} เป็นองค์ประกอบได้แก่ แคลเซียมโครเมต (Calcium chromate) ซิงค์โครเมต (Zinc chromates) สตรอนเทียมโครเมต (Strontium chromate) และเลดโครเมต (Lead chromates) ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีความเป็นพิษและสามารถก่อให้เกิดมะเร็งได้ ซึ่งสามารถพบได้ตามธรรมชาติ ในทางตรงกันข้าม Cr^{3+} เป็นแร่ธาตุที่มีความจำเป็นสำหรับมนุษย์และสัตว์ เนื่องจากมีความสำคัญในกระบวนการเผาผลาญพลังงานโดยใช้น้ำตาลกลูโคส (Glucose metabolism) มนุษย์ได้รับสารประกอบของ Cr^{6+} เร็วกว่า Cr^{3+} โดยผ่านทางอากาศและการรับประทาน แหล่งที่มาของโลหะโครเมียมที่สามารถพบได้โดยทั่วไปเช่น อุปกรณ์ป้องกันเคลือบด้วยโลหะ โลหะอัลลอย (Alloy) แผ่นแทปแม่เหล็ก เม็ดสี ยาง ซีเมนต์ กระจก ไม้ โรงงาน

ฟอกหนัง และการชุบโลหะ จากรายงานการวิจัยพบว่าหนูหริ่งประกอบไปด้วยโครเมียม 390 กรัมต่อกิโลกรัม แต่จากรายงานพบว่าไม่มีนัยสำคัญต่อปริมาณของโครเมียมที่ได้รับจากการหายใจผ่านการสูดดมหริ่ง ผิวภายในที่มีบาดแผลสามารถรับสารประกอบโครเมียมได้ทุกรูปแบบและทำให้เกิดแผลเป็น หลุมลึกได้ และจะยังคงสภาพความเป็นแผลไว้นานหลายเดือน การพบแผลที่เยื่อบุโพรงจมูกเป็นอาการที่พบได้บ่อยสำหรับคนงานที่ทำงานเกี่ยวกับโลหะโครเมียม การได้รับสารประกอบโครเมียมในปริมาณสูง สามารถนำไปสู่การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ อีริโทไรโซลดักซ์เตส (Erythrocyte glutathione reductase) ทำให้ความสามารถในการเปลี่ยนสารจากเมทฮีโมโกลบิน (Methemoglobin) ไปเป็นฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) ลดลง (110, 111) จากผลระหว่างการทดลองในห้องปฏิบัติการและการทดลองในสิ่งมีชีวิตพบว่าสารประกอบโครเมียมสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความเสียหายต่อสารพันธุกรรมในรูปแบบที่แตกต่างกันออกไป โดยอาจทำให้เกิดการหดรัดตัวเข้าหากันของดีเอ็นเอ (DNA adduction) เกิดความผิดปกติของโครโมโซม การแลกเปลี่ยนชิ้นส่วนของโครโมโซมคู่เหมือน (Sister chromatid) เกิดการเปลี่ยนแปลง เกิดการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการจำลอง (replication) และถอดรหัส (Transcription) ของสารพันธุกรรมดีเอ็นเอ (112, 113)

2.4.7 แคดเมียม (Cadmium; Cd)

แคดเมียมเป็นโลหะที่มีพิษอันดับที่เจ็ดจากการจัดอันดับของ ATSDR แคดเมียมเป็นโลหะที่มีสีเงินอมฟ้า มีลักษณะอ่อน นุ่ม เป็นโลหะหนักที่เป็นผลพลอยได้จากการผลิตโลหะสังกะสี โดยที่มนุษย์และสัตว์มีโอกาสที่จะได้รับโลหะแคดเมียมจากที่ทำงานและสิ่งแวดล้อม แคดเมียมถูกใช้ครั้งแรกในสงครามโลกครั้งที่ 1 เพื่อมาทดแทนทิน (Tin) และใช้ในโรงงานผลิตเม็ดสี ในปัจจุบันมีการนำแคดเมียมมาใช้ในแบตเตอรี่ที่สามารถใช้ซ้ำได้ ใช้ร่วมกับอัลลอยเพื่อผลิตอุปกรณ์พิเศษ และสามารถพบได้ในหนูหริ่งอีกด้วย มนุษย์สามารถรับเอาโลหะแคดเมียมผ่านทางหายใจ และการรับประทาน และก่อให้เกิดความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรังได้ การกระจายตัวของแคดเมียมในสิ่งแวดล้อมจะพบได้ในพื้นดินและตะกอนนานเป็นเวลาดับปี โดยพืชจะดึงเอาโลหะในดินทำให้เกิดการสะสมในพืชและเข้าสู่ห่วงโซ่อาหารและเข้าสู่ร่างกายของมนุษย์ในที่สุด (114) แคดเมียมพบมากในผลไม้และผัก เนื่องจากมีอัตราการเคลื่อนย้ายแคดเมียมจากดินสู่พืชสูง และเป็นโลหะที่ไม่จำเป็นต่อสิ่งมีชีวิต เป็นที่ทราบกันว่าแคดเมียมมีผลกระทบต่อระบบเอนไซม์ของเซลล์ ทำให้เกิดภาวะออกซิเดทีฟ เสตรท และรวมไปถึงภาวะขาดสารอาหารในพืช (115)

2.4.7.1 กลไกความเป็นพิษของโลหะแคดเมียม

กลไกความเป็นพิษสำหรับโลหะแคดเมียมยังมีกลไกไม่แน่ชัดแต่มีผลกระทบต่อเซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ (116) ความเข้มข้นของแคดเมียมจะเพิ่มขึ้น 3,000 เท่าเมื่อจับกับพลาสมาที่อุดมไปด้วยซิสเทอีน (Cysteine-rich plasma) เช่น เมททัลโลไธโอนีน (Metallothionein) ในตับ สารประกอบ

เชิงซีสเทอีน เมททัลโลไซโอนีน (Cysteine-metallothionein complex) เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะตับเป็นพิษ (Hepatotoxicity) และสามารถเกิดการสะสมที่ไตทำให้เกิดภาวะไตเป็นพิษ (Nephrotoxicity) ได้เช่นกัน แคดเมียมมีความสามารถในการจับกับโมเลกุลที่ล้อมรอบสารประเภทซีสเทอีน (Cysteine) กลูตาเมต (Glutamate) ฮีสทีดีน (Histidine) และแอสปาร์เทต (Aspartate) ได้ซึ่งนำไปสู่ภาวะขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency) แคดเมียมและทองแดงมีความเป็นออกซิเดชันที่ใกล้เคียงกันและด้วยเหตุนี้แคดเมียมสามารถแทนที่ตำแหน่งของทองแดงในโมเลกุลของเมททัลโลไซโอนีนได้ส่งผลทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่ที่ยังสารอนุมูลอิสระภายในเซลล์ได้ (117)

2.4.7.2 ผลของโลหะหนักแคดเมียมต่อร่างกายของมนุษย์

แคดเมียมเป็นโลหะหนักที่เป็นผลพลอยได้จากการผลิตทองแดงจากดิน หินรวมถึงถ่านหินและแร่ธาตุที่อยู่ในปุ๋ย มีส่วนประกอบของแคดเมียมอยู่ด้วย แคดเมียมสามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้หลายอย่างเช่น เป็นส่วนประกอบของแบตเตอรี่ เม็ดสี พลาสติก โลหะเคลือบอุปกรณ์ต่าง ๆ และใช้อย่างแพร่หลายในการชุบโลหะด้วยไฟฟ้า แคดเมียมและสารประกอบของแคดเมียมถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มที่ 1 ซึ่งเป็นสารที่สามารถก่อให้เกิดมะเร็งในมนุษย์ได้ โดยองค์กรระหว่างประเทศเพื่อการวิจัยมะเร็ง แคดเมียมถูกปลดปล่อยสู่ธรรมชาติด้วยกระบวนการทางธรรมชาติเช่น การเกิดการระเบิดของภูเขาไฟ การผุกร่อน การขนส่งทางแม่น้ำ และจากการกระทำของมนุษย์บางอย่างเช่น การขุดเจาะ การถลุงแร่ การสูบบุหรี่ การเผาขยะในแหล่งชุมชน การผลิตปุ๋ย เป็นต้น

แคดเมียมสามารถทำให้เกิดความเป็นพิษได้ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง โดยแคดเมียมมีความเป็นพิษสูงต่อระบบไตและสะสมอยู่ในเซลล์ท่อขดของไต (Proximal tubular cell) ในปริมาณที่สูงอีกทั้งยังมีผลต่อการสร้างความแข็งแรงของกระดูก (Bone mineralization) ทำให้เกิดความเสียหายต่อกระดูก จากการศึกษาในมนุษย์และสัตว์ทดลอง เผยให้เห็นว่าโรคกระดูกพรุน (Osteoporosis) เป็นผลกระทบจากการที่ได้รับโลหะหนักแคดเมียมเป็นระยะเวลานาน ทำให้เกิดการรบกวนการเผาผลาญของแคลเซียม (Calcium metabolism) เกิดก่อนนิ้วที่ไต และทำให้เกิดภาวะมีแคลเซียมในปัสสาวะสูง (Hypercalciuria) การได้รับแคดเมียมในปริมาณสูงผ่านการสูดดมจะส่งผลทำให้เกิดความเสียหายอย่างรุนแรงต่อปอด และถ้ารับประทานแคดเมียมในปริมาณสูงสามารถทำให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหารและทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และท้องเสียได้ ในส่วนของการได้รับโลหะแคดเมียมในปริมาณน้อย ๆ เป็นระยะเวลานานจะส่งผลทำให้เกิดการสะสมขึ้นที่ไตและนำมาสู่การเกิดโรคไต โรคกระดูกเปราะ (Fragile bones) และโรคปอดในอนาคตได้ (118, 119)

แคดเมียมและสารประกอบโลหะแคดเมียมมีความสามารถในการละลายน้ำได้สูงเมื่อเปรียบเทียบกับโลหะหนักชนิดอื่น และมีผลทางชีวภาพสูง ด้วยเหตุนี้จึงทำให้มีการสะสมทาง

ชีวภาพได้ การได้รับโลหะหนักแคดเมียมเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของไตได้ ผู้ที่สูบบุหรี่จะมีภาวะความเป็นพิษมากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ โดยยาสูบ (Tobacco) เป็นแหล่งสำคัญในการได้รับโลหะแคดเมียมจากพืชที่ได้รับการสะสมจากดิน สำหรับบุคคลที่ไม่สูบบุหรี่จะมีโอกาสได้รับโลหะหนักแคดเมียมจากอาหารและทางอื่น ๆ แคดเมียมจะเกิดปฏิกิริยากับแร่ธาตุ สารอาหารซึ่งอาจเกิดความเป็นพิษขึ้นได้ จากการทดลองวิเคราะห์ในสัตว์พบว่า 50% ของแคดเมียมที่ถูกดูดซึมเกิดขึ้นภายในปอด และเกิดขึ้นน้อยภายในระบบทางเดินอาหาร อีกทั้งอาจส่งผลทำให้เกิดการกลอดก่อนกำหนด และน้ำหนักหลังกลอดน้อยกว่าเกณฑ์ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการได้รับโลหะแคดเมียมในปริมาณสูงในระหว่างการตั้งครรภ์ (56)



บทที่ 3

ระเบียบวิธีวิจัย

การศึกษานี้ เป็นการวิจัยเชิงทดลอง Quasi Experimental Research, Pirot (Pre-Post study design) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการขับโลหะหนักจากการรับประทาน MgEDTA ในกลุ่มประชากรปกติ ซึ่งคาดว่าจะได้รับผลกระทบจากการสัมผัสพิษโลหะหนัก โดยรูปแบบและวิธีการดำเนินการวิจัย ผู้วิจัยได้ออกแบบอย่างมีเหตุผลและสอดคล้องกับแนวคิด ทฤษฎี และผลงานวิจัยที่ได้ทบทวน โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง
- 3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย
- 3.3 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล
- 3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ศึกษาในกลุ่มประชากรตัวอย่างจำนวน 30 คน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 15 คน ได้แก่ กลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ได้รับ MgEDTA) และกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ไม่ได้รับ MgEDTA) โดยประชากรและกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยรวมถึงการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างมีรายละเอียดดังนี้

3.1.1 ประชากร ประชากรเป้าหมาย และประชากรศึกษา

- ประชากร (Population) คือ ประชากรปกติ ที่มีอายุระหว่าง 30 - 60 ปี โดยเป็นประชากรชาวไทย
- ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ประชากรปกติที่มีอายุระหว่าง 30 - 60 ปี ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่โรงงานอุตสาหกรรม
- ประชากรศึกษา (Study population) คือ ประชากรที่อาศัยอยู่ในพื้นที่โรงงานอุตสาหกรรม ที่มีอายุระหว่าง 30 - 60 ปี

3.1.2 กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง (Sample) คือ กลุ่มประชากรปกติ ที่มีอายุระหว่าง 30 - 60 ปี โดยเป็นคนไทย เป็นบุคคลที่อาศัยอยู่ในพื้นที่โรงงานอุตสาหกรรม โดยได้จากการคัดเลือกตามเกณฑ์คัด

อาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย(Inclusion criteria) และเกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria) โดยผ่านการสุ่มด้วยวิธีการสุ่มตัวอย่างแบบง่าย (Simple random sampling) ซึ่งการคำนวณกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา คำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบความแตกต่างของค่าเฉลี่ย 2 กลุ่มที่ไม่เป็นอิสระต่อกัน โดยกำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ $p = 0.05$ และ ค่า power ที่ร้อยละ 90 (Side of test : One-sided test) ประเมินการจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยต่อกลุ่ม 9 คน ดังนั้นจึงใช้ตัวอย่างในการศึกษาครั้งนี้กลุ่มละ 15 คน

3.1.3 เกณฑ์คัดอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย (Inclusion criteria)

- 1) เป็นผู้ที่มีสัญชาติไทย
- 2) อายุระหว่าง 30 – 60 ปี
- 3) ไม่มีประวัติเป็นโรคประจำตัวมาก่อน
- 4) ไม่มีประวัติการทำ Chelation มาก่อน
- 5) สามารถเซ็นยินยอมเข้าร่วมการวิจัยได้

3.1.4 เกณฑ์การคัดอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- 1) มีประวัติการทำ Chelation มาก่อน
- 2) มีโรคประจำตัว
- 3) มีประวัติหรืออาการแพ้อาหารเสริมที่ได้รับประทาน

3.1.5 เกณฑ์การยุติเข้าร่วมการศึกษา (Discontinuation criteria)

1) มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงในระหว่างเข้าร่วมทำการวิจัย ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรง (มีระดับความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 180/110 มิลลิเมตรปรอท) โรคหัวใจ (เช่น โรคหัวใจเต้นผิดปกติ ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น) โรคหลอดเลือดสมอง (เช่น สมองขาดเลือดหรือมีเลือดออกจากสมอง)

- 2) ปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษาวิจัยหลังเข้าการศึกษาวิจัยแล้วได้ระยะหนึ่ง
- 3) ได้รับอุบัติเหตุที่ทำให้ผู้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยไม่สามารถเข้าร่วมการศึกษาวิจัยต่อไป

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 1) อุปกรณ์ในการเจาะเลือดกลุ่มตัวอย่าง
- 2) อุปกรณ์ในการเก็บปัสสาวะ
- 3) วัตถุคิบ MgEDTA 200 มิลลิกรัม บริษัทไทออน
- 4) เครื่องวัดความดันโลหิต
- 5) หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย

6) แบบบันทึกข้อมูลของผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย

3.3 การดำเนินการวิจัย และวิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

1) ขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตฯ พิจารณาให้ความเห็นชอบในการดำเนินการวิจัย

2) ผู้วิจัยทำหนังสือจากคณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตฯ พร้อมโครงร่างเครื่องมือวิจัยและหนังสืออนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิตฯ เพื่อประกาศรับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย

3) พิจารณารับอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย ตามเกณฑ์คัดอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย (Inclusion criterias) จำนวน 30 คน

4) แนะนำผู้วิจัยและขอความร่วมมือในการเข้าร่วมงานวิจัยกับกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการวิจัย โดยชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับการวิจัย วัตถุประสงค์ของการวิจัย ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัยและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการวิจัยแก่กลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วม

5) เปิดโอกาสให้กลุ่มตัวอย่างได้สอบถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับรายละเอียดการวิจัยอื่น ๆ

6) เมื่อกลุ่มตัวอย่างตัดสินใจเข้าร่วมโครงการ ให้เซ็นชื่อยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรพร้อมลงนาม โดยมีพยานลงนามกำกับ

7) ผู้วิจัยคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีคุณสมบัติตามที่กำหนดจำนวน 30 คน และให้ผู้ช่วยวิจัยสุ่มกลุ่มตัวอย่างเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยแบ่งเป็นกลุ่มทดลอง 15 คนและกลุ่มควบคุม 15 คน

8) ผู้วิจัยดำเนินการรวบรวมข้อมูลพื้นฐานจากกลุ่มตัวอย่าง

9) ผู้วิจัยดำเนินการวิจัยในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมตามแผนการวิจัย ได้แก่ กลุ่มทดลองได้รับ MgEDTA ปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว (mg/kg) จากนั้น เจาะเลือด และเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจพิษโลหะหนักก่อนเริ่มต้นทำการทดลอง เมื่อทำการเจาะเลือดและเก็บปัสสาวะเริ่มต้นเสร็จแล้ว ให้กลุ่มทดลองรับประทานอาหารเสริม MgEDTA ปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว (mg/kg) จากนั้นทำการเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจพิษโลหะหนักที่ 2, 4, 6 และ 12 ชม. หลังรับประทานอาหารตามลำดับ และทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจพิษโลหะหนักที่ 4 ชม. โดยทำการตรวจพิษโลหะหนัก Lead, Mercury, Aluminum, Arsenic และ Cadmium ตามลำดับ โดยทำการส่งตรวจหาพิษโลหะหนักที่ห้องปฏิบัติการ Chonburi R.I.A. ซึ่งทำการตรวจโลหะหนักด้วยเทคนิค High-performance Liquid Chromatography และ Graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS)

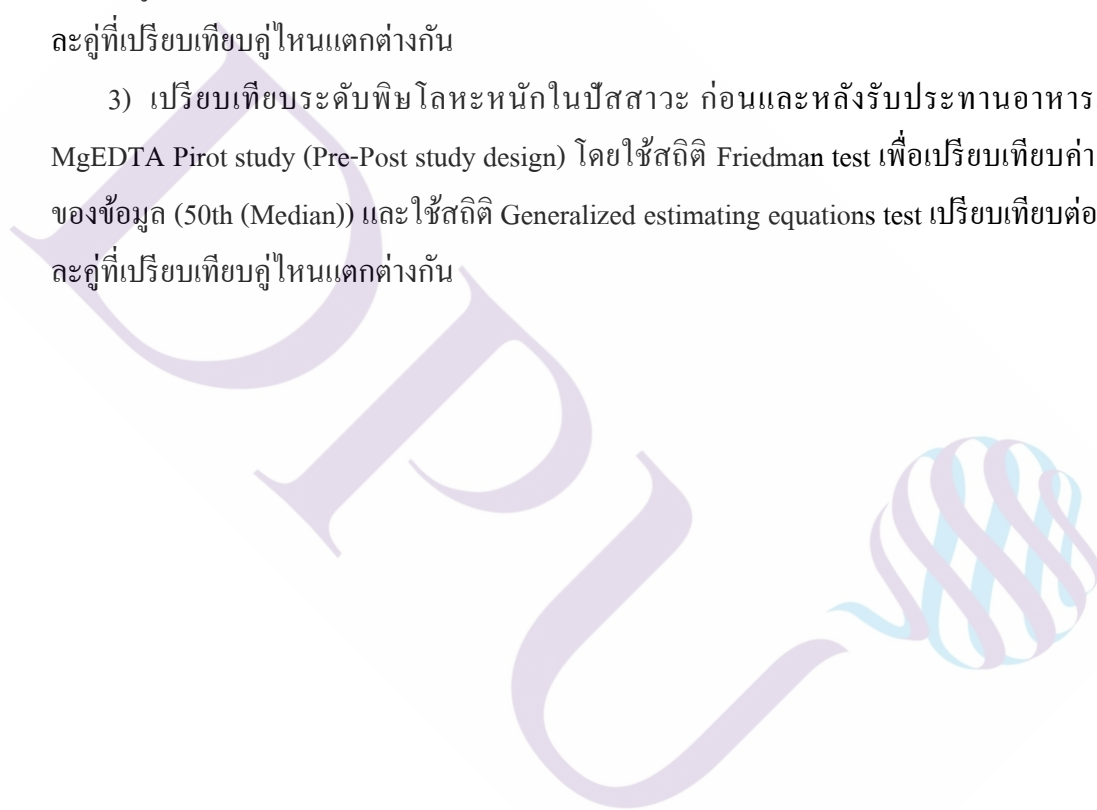
3.4 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS โดยทำการเปรียบเทียบโดยนำข้อมูลที่ได้จากก่อนและหลังการทดลองมาตรวจสอบความสมบูรณ์ของข้อมูล โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

1) ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการอภิปรายข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง และข้อมูลเกี่ยวกับพฤติกรรมการดื่มกาแฟ สูบบุหรี่ ข้อมูลการรับประทานอาหารเสริม

2) เปรียบเทียบระดับพิษโลหะหนักในเลือด ก่อนและหลังรับประทานอาหารเสริม MgEDTA Pilot study (Pre-Post study design) โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และใช้สถิติ Generalized estimating equations test เปรียบเทียบต่อว่าแต่ละคู่ที่เปรียบเทียบคู่ไหนแตกต่างกัน

3) เปรียบเทียบระดับพิษโลหะหนักในปัสสาวะ ก่อนและหลังรับประทานอาหารเสริม MgEDTA Pilot study (Pre-Post study design) โดยใช้สถิติ Friedman test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และใช้สถิติ Generalized estimating equations test เปรียบเทียบต่อว่าแต่ละคู่ที่เปรียบเทียบคู่ไหนแตกต่างกัน



บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง Pirot study (Pre-Post study design) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการขับโลหะหนักจากการรับประทานอาหารเสริม MgEDTA ในกลุ่มประชากรปกติที่อาศัยอยู่ในพื้นที่เขตอุตสาหกรรม ซึ่งคาดว่าจะได้รับผลกระทบจากการสัมผัสโลหะหนัก โดยศึกษาโลหะหนักทั้งสิ้น 5 ชนิด ได้แก่ ตะกั่ว, ปรอท, อลูมิเนียม, สารหนู และแคดเมียม โดยศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครเพศชายอายุ 35 ปีขึ้นไป จำนวนทั้งสิ้น 30 ราย โดยทำการเจาะเลือดและเก็บปัสสาวะก่อนทำการทดลอง จากนั้นให้อาสาสมัครรับประทาน MgEDTA ปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว (mg/kg) ทำการเก็บปัสสาวะเพื่อส่งตรวจพิษโลหะหนักที่ 2, 4, 6 และ 12 ชม. ตามลำดับ และทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจพิษโลหะหนักที่ 4 ชม. และทำการส่งตรวจหาพิษโลหะหนักที่ห้องปฏิบัติการ Chonburi R.I.A.

4.1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

อาสาสมัครเพศชายที่เข้าร่วมงานวิจัยจำนวนทั้งสิ้น 30 คน ทำงานในแผนกช่างเชื่อม 17 คน คิดเป็น 56.7% แผนกควบคุมคุณภาพช่างเชื่อม 4 คน คิดเป็น 13.3% แผนกช่างขัด 4 คน คิดเป็น 13.3% แผนกช่างบำรุง 3 คน คิดเป็น 10% และแผนกช่างพ่นสี 2 คน คิดเป็น 6.7% ตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยของอายุ 52.10 ± 7.47 และมีอายุงานเฉลี่ย 23.93 ± 8.26 ปี โดยพบว่ามิประวัติโรคประจำตัวเป็นความดันโลหิตสูง 5 ราย คิดเป็น 16.67% เบาหวาน 3 ราย คิดเป็น 10% ไขมัน 1 ราย คิดเป็น 3.33% และเก๊าท์ 1 ราย คิดเป็น 3.33% นอกจากนี้พบว่ามิอาสาสมัครสูบบุหรี่ทั้งสิ้น 14 ราย คิดเป็น 46.67% ดื่มแอลกอฮอล์ทั้งสิ้น 15 ราย คิดเป็น 50% และมีประวัติการข้อมดม 10 ราย คิดเป็น 33.33% ตามลำดับ

4.2 ผลการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

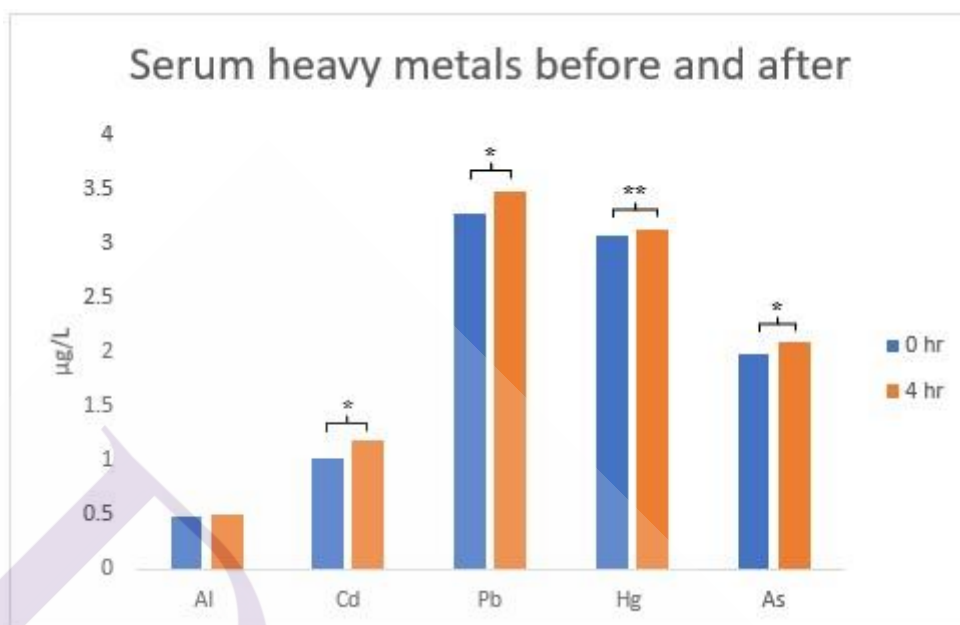
อาสาสมัครทั้ง 30 คน ทำการเจาะเลือดและเก็บปัสสาวะก่อนทาน Mg EDTA จากนั้นทำการเก็บตัวอย่างเลือดหลังทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง และทำการเก็บปัสสาวะในชั่วโมงที่ 2, 4, 6 และ 12 หลังรับประทาน MgEDTA ตามลำดับ โดยเลือดและปัสสาวะได้ทำการส่งตรวจหาค่าโลหะหนักทั้งสิ้น 5 ชนิด ได้แก่ Aluminum, Cadmium, Lead, Mercury และ Arsenic ตามลำดับ และตรวจค่า Creatinine เพื่อประเมินประสิทธิภาพการทำงานของไตร่วมด้วย โดยพบว่าค่า Creatinine ของผู้เข้าร่วมวิจัย อยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งก่อนและหลังการทดลอง

จากผลการทดลองในกลุ่มผู้ทดลองทั้ง 30 คน พบว่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นปกติ ดังนั้นจึงใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) ผลการตรวจโลหะหนักในเลือดที่ชั่วโมงที่ 0 และชั่วโมงที่ 4 พบว่าค่าโลหะหนักทั้ง 5 ชนิดเพิ่มสูงขึ้นในชั่วโมงที่ 4 โดยพบว่าค่าความเข้มข้นของ Cadmium ก่อนทดลองเท่ากับ 1.02 $\mu\text{g/L}$ (0.90-1.18) มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 1.19 $\mu\text{g/L}$ (1.06-1.28) ค่าความเข้มข้นของ Lead ก่อนทดลองเท่ากับ 3.28 $\mu\text{g/L}$ (3.11-3.49) มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 3.49 $\mu\text{g/L}$ (3.38-3.64) และค่าความเข้มข้นของ Arsenic ก่อนทดลองเท่ากับ 1.99 $\mu\text{g/L}$ (1.80-2.09) มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 2.09 $\mu\text{g/L}$ (1.97-2.31) ตามลำดับ โดยมีค่าความเข้มข้นของพิษโลหะหนักเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ส่วนค่าความเข้มข้นของ Mercury ก่อนทดลองเท่ากับ 3.08 $\mu\text{g/L}$ (3.01-3.15) มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 3.13 $\mu\text{g/L}$ (3.04-3.22) โดยมีค่าความเข้มข้นของโลหะหนักเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ยกเว้น Aluminum ซึ่งมีค่าความเข้มข้นของ Aluminum ก่อนทดลองเท่ากับ 0.48 $\mu\text{g/L}$ (0.37-0.57) มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 0.51 $\mu\text{g/L}$ (0.44-0.59) ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4.1 และรูปภาพที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 ค่า Heavy Metal ในเลือดก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง

Heavy Metals	MgEDTA 0 hr Md (IQR)	MgEDTA 4 hr Md (IQR)	p-value
Aluminum ($\mu\text{g/L}$)	0.48 (0.37-0.57)	0.51 (0.44-0.59)	0.073
Cadmium ($\mu\text{g/L}$)	1.02 (0.90-1.18)	1.19 (1.06-1.28)	< 0.001*
Lead ($\mu\text{g/L}$)	3.28 (3.11-3.49)	3.49 (3.38-3.64)	< 0.001*
Mercury ($\mu\text{g/L}$)	3.08 (3.01-3.15)	3.13 (3.04-3.22)	< 0.05**
Arsenic ($\mu\text{g/L}$)	1.99 (1.80-2.09)	2.09 (1.97-2.31)	< 0.001*

ตารางแสดงค่าสถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) โดยค่าตัวเลขคือ Md= Median, IQR = Inter Quartile Range; นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$



รูปภาพที่ 4.1 ค่า Heavy Metal ในเลือดก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง, นัยสำคัญทางสถิติที่ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

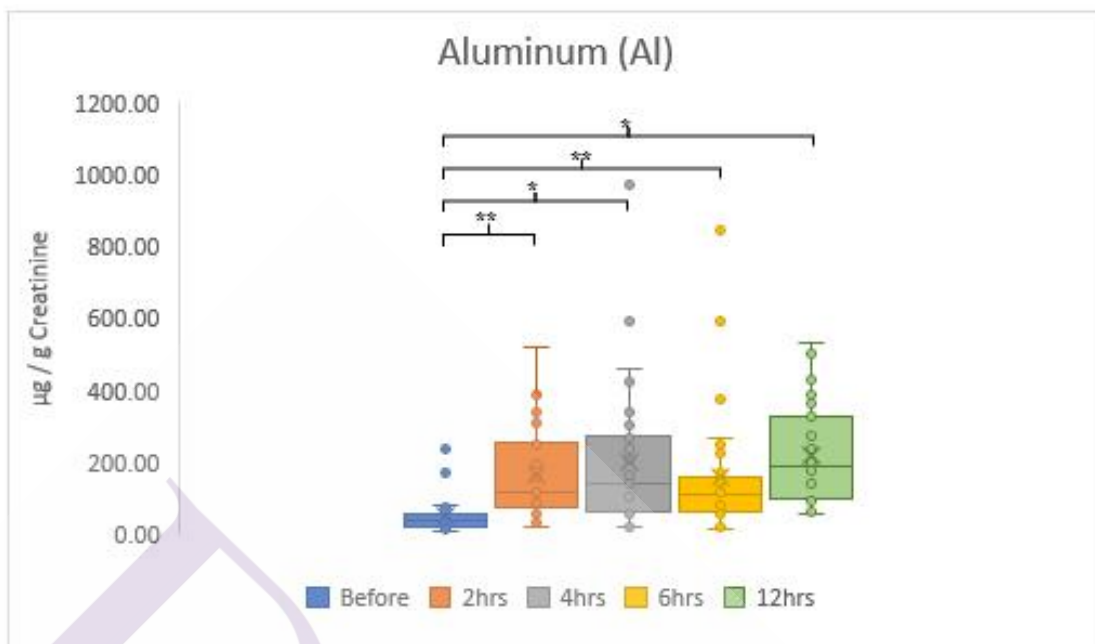
ตารางที่ 4.2 แสดงค่าโลหะหนักที่ตรวจวัดในปัสสาวะแต่ละช่วงเวลา จากผลการทดลองในกลุ่มผู้ทดลองทั้ง 30 คน พบว่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นปกติ ดังนั้นจึงใช้สถิติ Friedman test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และใช้สถิติ Generalized estimating equations test เปรียบเทียบต่อว่าแต่ละคู่ที่เปรียบเทียบคู่ไหนแตกต่างกัน พบว่า Aluminum, Cadmium, Lead, Mercury และ Arsenic มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาผลของโลหะหนักแต่ละชนิด พบว่า ค่ากลางของ Aluminum ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าอยู่ที่ 36.10 (23.76-59.01) µg/g creatinine และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลายังเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Aluminum 116.16 (73.53-252.87) µg/g creatinine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Aluminum 114.32 (64.73-270.95) µg/g creatinine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Aluminum 109.45 (65.42-161.46) µg/g creatinine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Aluminum 189.76 (99.35-328.58) µg/g creatinine ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Aluminum มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Aluminum ในชั่วโมงที่ 4 และชั่วโมงที่ 12 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อน

ได้รับ MgEDTA และค่า Aluminum ที่ชั่วโมงที่ 2 และชั่วโมงที่ 6 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงค่า Heavy Metal ในปัสสาวะก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 0,2,4,6 และ 12 ชั่วโมง

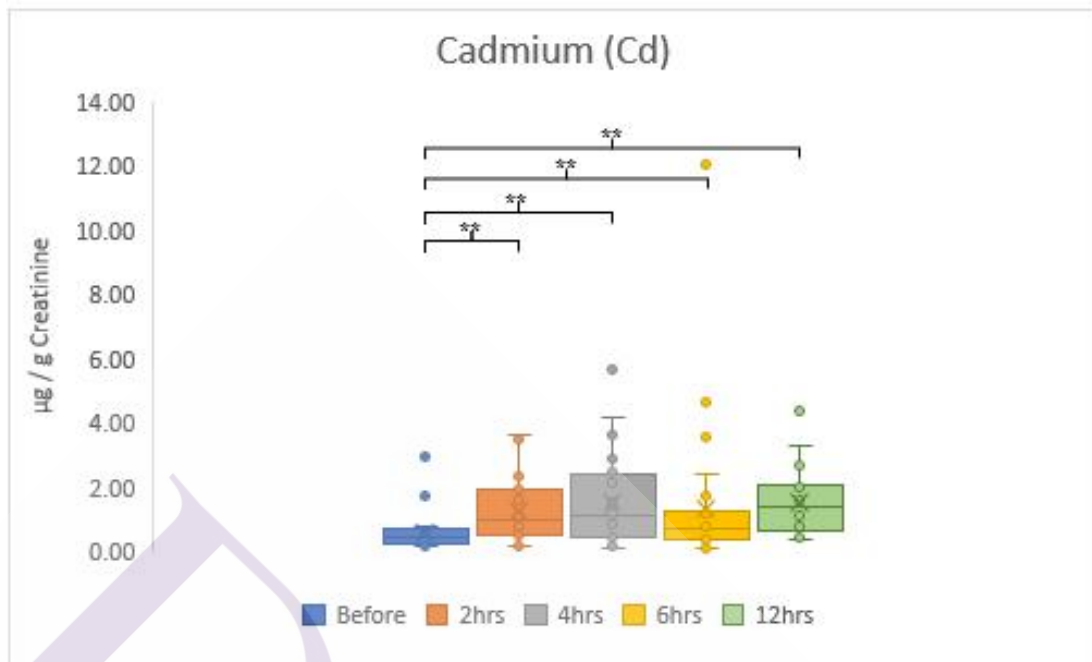
Heavy Metals	MgEDTA 0 hr Md (IQR)	MgEDTA 0-2 hr Md (IQR)	MgEDTA 2-4 hr Md (IQR)	MgEDTA 4-6 hr Md (IQR)	MgEDTA 6-12 hr Md (IQR)	p-value
Aluminum ($\mu\text{g/g}$ Creatinine)	36.10 (23.76-59.01)	116.16 (73.53-252.87)	114.32 (64.73-270.95)	109.45 (65.42-161.46)	189.76 (99.35-328.58)	< 0.001
Cadmium ($\mu\text{g/g}$ Creatinine)	0.41 (0.26-0.69)	0.95 (0.51-1.95)	1.12 (0.44-2.40)	0.68 (0.34-1.22)	1.42 (0.68-2.05)	< 0.001
Lead ($\mu\text{g/g}$ Creatinine)	7.62 (5.24-15.48)	26.11 (11.97-42.90)	38.23 (14.86-62.32)	19.90 (12.37-40.13)	39.58 (18.99-56.28)	< 0.001
Mercury ($\mu\text{g/g}$ Creatinine)	1.12 (0.78-2.31)	3.07 (1.82-6.49)	4.42 (1.47-7.39)	3.27 (1.98-6.54)	4.87 (2.06-6.65)	< 0.001
Arsenic ($\mu\text{g/g}$ Creatinine)	1.63 (1.23-2.91)	4.09 (2.19-7.23)	5.39 (2.05-8.18)	3.95 (2.06-6.50)	6.36 (3.21-10.60)	< 0.001

ตารางแสดงค่าสถิติ Friedman test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในแต่ละช่วงเวลาของค่ากลางของข้อมูล (50th (Median) โดยค่าตัวเลขคือ Md= Median, IQR = Inter Quartile Range; นัยสำคัญทางสถิติคือ $p < 0.001$



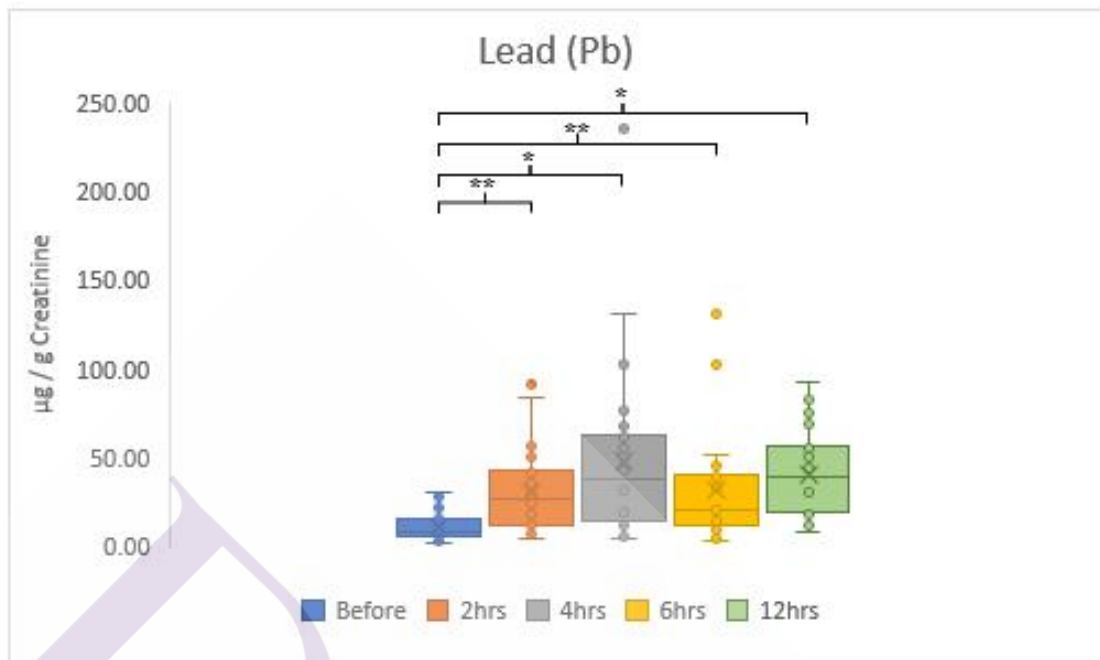
รูปภาพที่ 4.2 แสดงผลของอลูมิเนียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา ($\mu\text{g/g}$ Creatinine), นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Cadmium ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าอยู่ที่ 0.41 (0.26-0.69) $\mu\text{g/g}$ creatinine และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.95 (0.51-1.95) $\mu\text{g/g}$ creatinine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Cadmium 1.12 (0.44-2.40) $\mu\text{g/g}$ creatinine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.68 (0.34-1.22) $\mu\text{g/g}$ creatinine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Cadmium 1.42 (0.68-2.05) $\mu\text{g/g}$ creatinine ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Cadmium มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Cadmium ในแต่ละช่วงเวลามีค่าเพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.3



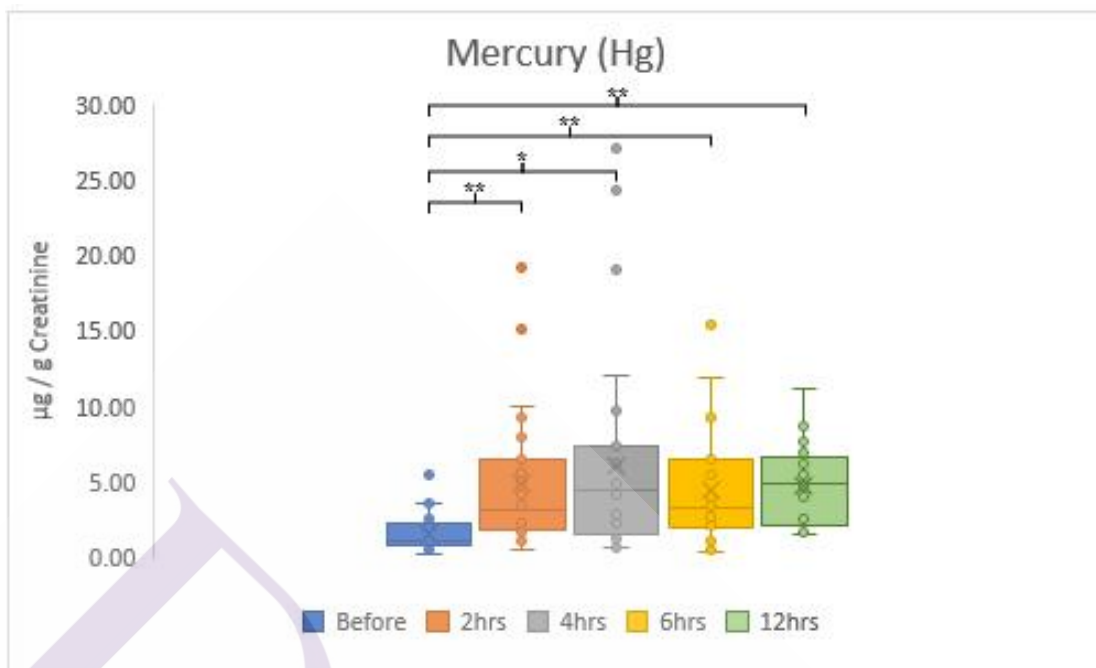
รูปภาพที่ 4.3 แสดงผลของแคดเมียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา ($\mu\text{g/g Creatinine}$),
นัยสำคัญทางสถิติที่ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Lead ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าที่ 7.62 (5.24-15.48) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Lead 26.11 (11.97-42.90) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Lead 38.23 (14.86-62.32) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Lead 19.90 (12.37-40.13) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Lead 39.58 (18.99-56.28) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Lead มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Lead ในชั่วโมงที่ 4 และชั่วโมงที่ 12 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA และค่า Lead ที่ชั่วโมงที่ 2 และชั่วโมงที่ 6 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.4



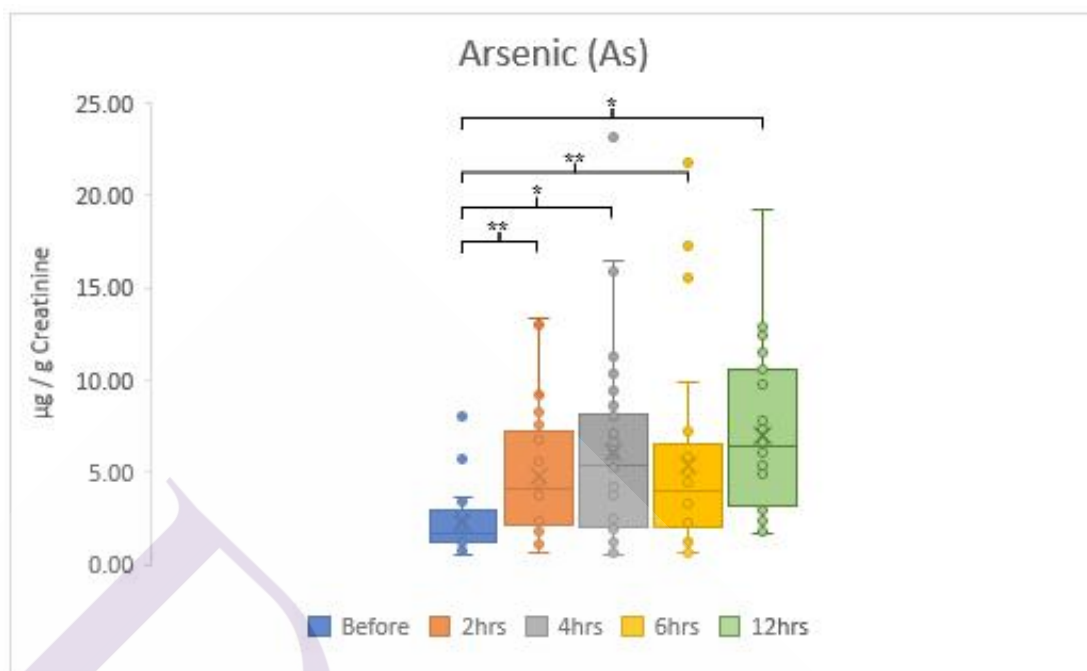
รูปภาพที่ 4.4 แสดงผลของตะกั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา ($\mu\text{g/g Creatinine}$), * หมายความว่าสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

ในการตรวจค่าเฉลี่ยของ Mercury ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าเฉลี่ยที่ 1.12 (0.78-2.31) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Mercury 3.07 (1.82-6.49) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Mercury 4.42 (1.47-7.39) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Mercury 3.27 (1.98-6.54) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Mercury 4.87 (2.06-6.65) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าของการขับออกของ Mercury มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Mercury ในชั่วโมงที่ 4 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA และค่า Mercury ที่ชั่วโมงที่ 2, 6 และ 12 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.5



รูปภาพที่ 4.5 แสดงผลของปรอทในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine), * คือนัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าเฉลี่ยของ Arsenic ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าเฉลี่ยที่ 1.63 (1.23-2.91) µg/g creatinine และผลตรวจที่ปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Arsenic 4.09 (2.19-7.23) µg/g creatinine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Arsenic 5.39 (2.05-8.18) µg/g creatinine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Arsenic 3.95 (2.06-6.50) µg/g creatinine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Arsenic 6.36 (3.21-10.60) µg/g creatinine ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Arsenic มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Arsenic ในชั่วโมงที่ 4 และชั่วโมงที่ 12 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA และค่า Arsenic ที่ชั่วโมงที่ 2 และชั่วโมงที่ 6 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.6



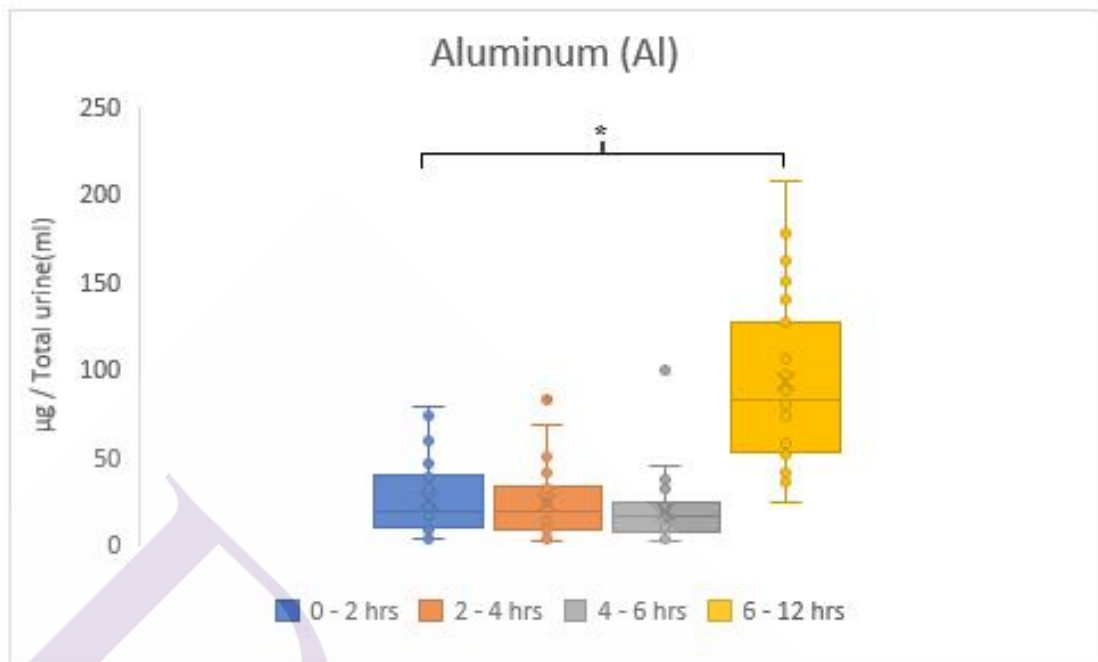
รูปภาพที่ 4.6 แสดงผลของสารหนูในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/g Creatinine), * นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

เมื่อทำการทดสอบเปรียบเทียบค่าพิษโลหะหนักเทียบกับปริมาณของปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลา โดยทำการเก็บปริมาณของปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาที่ 0-2 ชั่วโมง, 2-4 ชั่วโมง, 4-6 ชั่วโมง และ 6-12 ชั่วโมงตามลำดับ ผลการวิเคราะห์ทำให้ทราบว่าค่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่เป็นปกติ ผู้วิจัยจึงทำการทดสอบโดยใช้สถิติ Friedman test เพื่อเปรียบเทียบค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และใช้สถิติ Generalized estimating equations test เปรียบเทียบต่อว่าแต่ละคู่ที่เปรียบเทียบคู่ไหนแตกต่างกัน พบว่า Aluminum, Cadmium, Lead, Mercury และ Arsenic มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อพิจารณาผลของพิษโลหะหนักแต่ละชนิด พบว่า ค่ากลางของ Aluminum ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1573 (0.1377-0.1748) µg/Total urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1607 (0.1414-0.1825) µg/Total urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1483 (0.1282-0.1751) µg/Total urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.5649 (0.5015-0.6528) µg/Total urine ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Aluminum มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลาโดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Aluminum ที่ช่วงเวลา 6-12 ชม.มีความแตกต่างจากช่วงเวลาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.7

ตารางที่ 4.3 แสดงค่า Heavy Metal เปรียบเทียบกับปริมาณปัสสาวะก่อนและหลังรับประทาน
MgEDTA ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$) ที่ 0-2, 2-4, 4-6 และ 6-12 ชั่วโมง

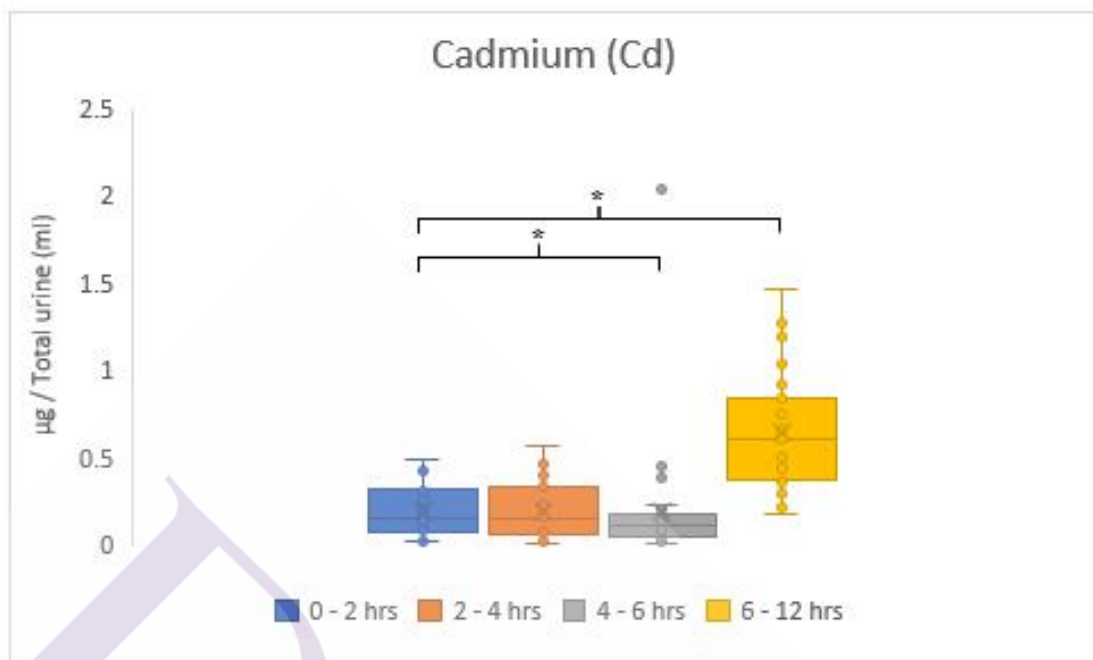
Heavy Metals	MgEDTA 0-2 hr Md (IQR)	MgEDTA 2-4 hr Md (IQR)	MgEDTA 4-6 hr Md (IQR)	MgEDTA 6-12 hr Md (IQR)	<i>p</i> -value
Aluminum ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$)	0.1573 (0.1377- 0.1748)	0.1607 (0.1414- 0.1825)	0.1483 (0.1282- 0.1751)	0.5649 (0.5015- 0.6528)	< 0.001
Cadmium ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$)	0.0011 (0.0011- 0.0012)	0.0012 (0.0009- 0.0015)	0.0009 (0.0008- 0.0013)	0.0038 (0.0035- 0.0040)	< 0.001
Lead ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$)	0.0275 (0.0268- 0.0285)	0.0365 (0.0339- 0.0383)	0.0301 (0.0286- 0.0319)	0.1041 (0.0989- 0.1094)	< 0.001
Mercury ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$)	0.0039 (0.0032- 0.0054)	0.0043 (0.0033- 0.0059)	0.0043 (0.0036- 0.0058)	0.0130 (0.0111- 0.0146)	< 0.001
Arsenic ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$)	0.0044 (0.0041- 0.0048)	0.0044 (0.0039- 0.0061)	0.0049 (0.0044- 0.0065)	0.0172 (0.0140- 0.0232)	< 0.001

ตารางแสดงค่าสถิติ Friedman test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในแต่ละช่วงเวลาของค่ากลางของข้อมูล (50th (Median) โดยค่าตัวเลขคือ Md= Median, IQR = Inter Quartile Range; นัยสำคัญทางสถิติคือ $p < 0.001$



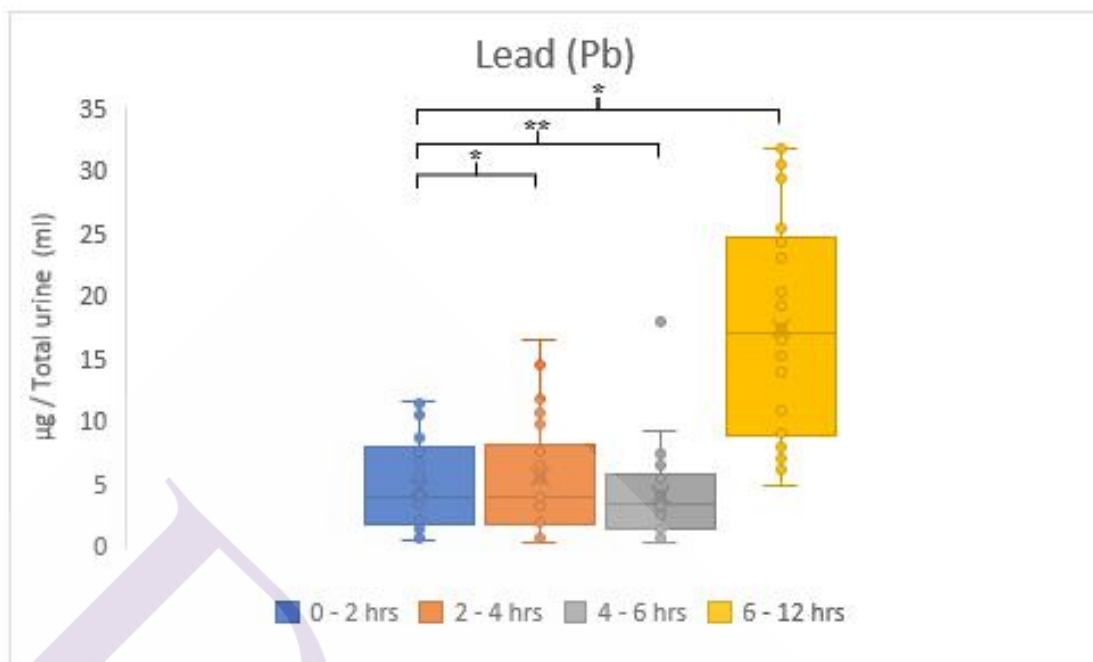
รูปภาพที่ 4.7 แสดงผลของอลูมิเนียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$),
 นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Cadmium ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0011 (0.0011-0.0012) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0012 (0.0009-0.0015) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0009 (0.0008-0.0013) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0038 (0.0035-0.0040) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Cadmium มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Cadmium ที่ช่วงเวลา 4-6 และ 6-12 ชม. มีความแตกต่างจากก่อนได้รับ MgEDTA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.8



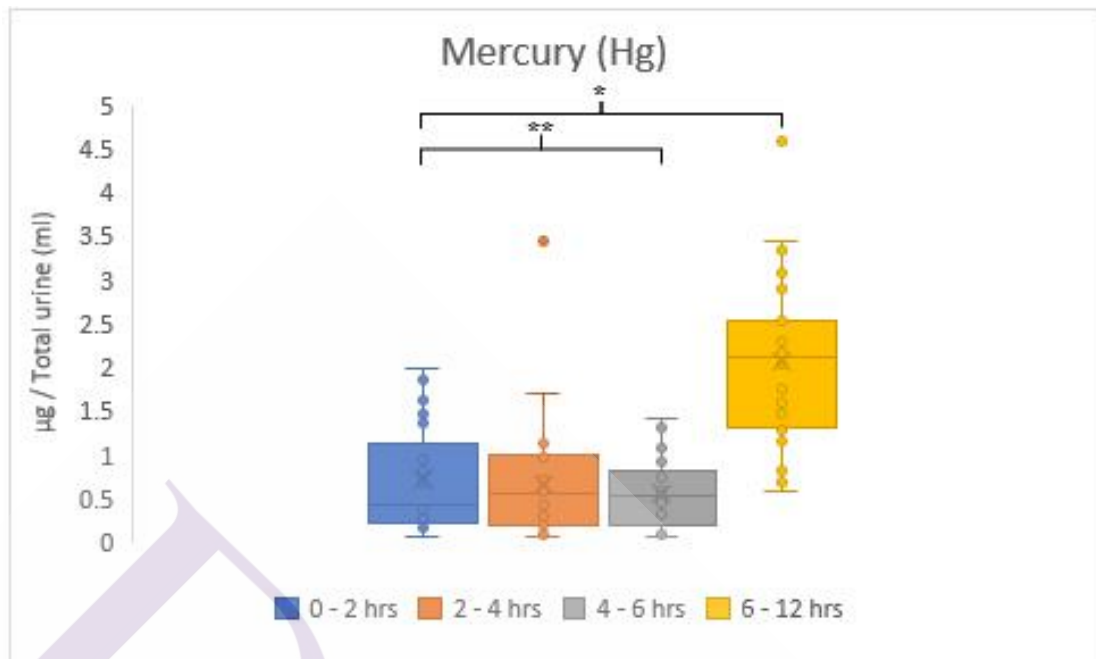
รูปภาพที่ 4.8 แสดงผลของแคดเมียมในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine),
 นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Lead ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0275 (0.0268-0.0285) µg/Total urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0365 (0.0339-0.0383) µg/Total urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0301 (0.0286-0.0319) µg/Total urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Lead 0.1041 (0.0989-0.1094) µg/Total urine ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Lead มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Lead มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ในช่วงเวลา 2-4 และ 6-12 ชั่วโมง ตามลำดับ แต่พบว่าที่ช่วงเวลาที่ 4-6 ชม. มีความแตกต่างจากก่อนได้รับ MgEDTA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.9



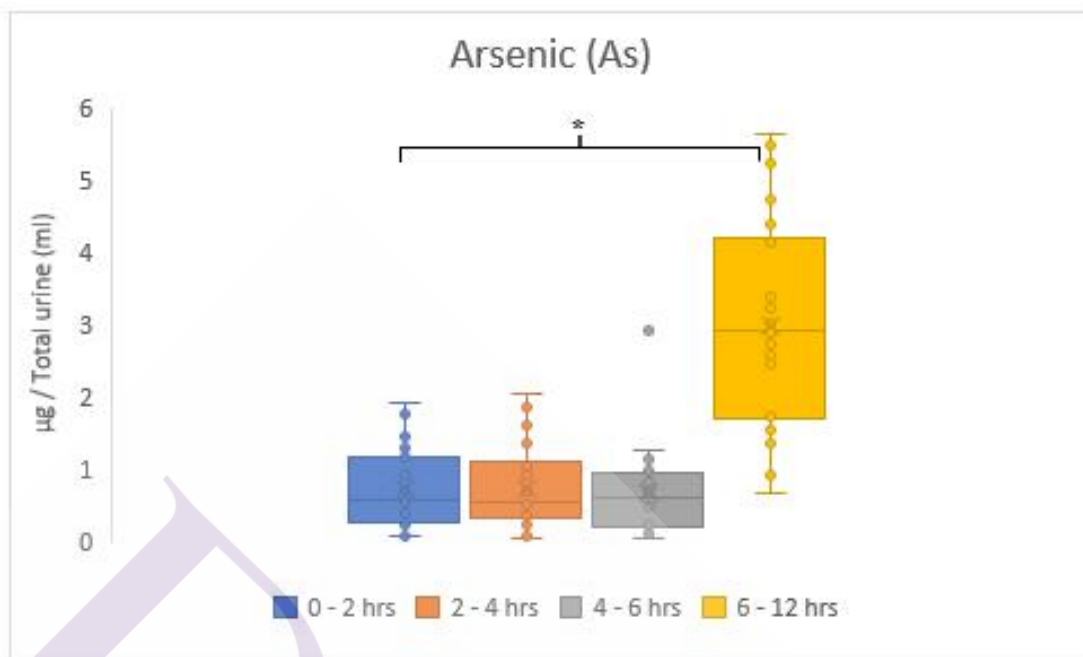
รูปภาพที่ 4.9 แสดงผลของสารตะกั่วในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$),
 นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Mercury ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0039 (0.0032-0.0054) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0043 (0.0033-0.0059) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0043 (0.0036-0.0058) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0130 (0.0111-0.0146) $\mu\text{g}/\text{Total urine}$ ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Mercury มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Mercury ที่ช่วงเวลา 6-12 ชม. มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA และพบว่าที่ช่วงเวลาที่ 4-6 ชม. มีความแตกต่างจากก่อนได้รับ MgEDTA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.10



รูปภาพที่ 4.10 แสดงผลของปรอทในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine),
นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

การตรวจค่าของ Arsenic ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0044 (0.0041-0.0048) µg/Total urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0044 (0.0039-0.0061) µg/Total urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0049 (0.0044-0.0065) µg/Total urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0172 (0.0140-0.0232) µg/Total urine ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยของการขับออกของ Arsenic มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าค่า Arsenic ที่ช่วงเวลา 6-12 ชม. มีความแตกต่างจากก่อนได้รับ MgEDTA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ดังแสดงในรูปภาพที่ 4.11



รูปภาพที่ 4.11 แสดงผลของสารหนูในปัสสาวะที่ตรวจพบในแต่ละช่วงเวลา (µg/Total urine),
 นัยสำคัญทางสถิติคือ * $p < 0.001$, ** $p < 0.05$

4.3 ผลข้างเคียงจากการรับประทาน MgEDTA

การประเมินผลข้างเคียงจากการรับประทาน MgEDTA พบว่าในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 30 คน ไม่พบปัญหาผลข้างเคียงจากการรับประทาน MgEDTA

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยแบบทดลอง Quasi Experimental Research, Pilot (Pre-Post study design) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการขับโลหะหนักจากการรับประทานอาหารเสริม MgEDTA ในกลุ่มประชากรปกติทั้งสิ้น 30 คน ซึ่งคาดว่าจะได้รับผลกระทบจากการสัมผัสโลหะหนัก ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบประสิทธิภาพของ MgEDTA โดยทำการตรวจหาโลหะหนักทั้งสิ้น 5 ชนิด ได้แก่ Aluminum, Mercury, Lead, Arsenic และ Cadmium โดยทำการเจาะเลือดและเก็บปัสสาวะของผู้เข้าร่วมวิจัยก่อนและหลังรับประทาน MgEDTA ซึ่งทำการเก็บเลือดหลังรับประทาน MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง และเก็บปัสสาวะตามช่วงเวลา 2, 4, 6 และ 12 ชั่วโมงตามลำดับ

ผลที่ได้จากการวิเคราะห์เลือดและปัสสาวะ พบว่าการกระจายตัวของข้อมูลไม่ปกติ จึงแสดงค่าสถิติโดย Friedman test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างในแต่ละช่วงเวลาของค่ากลางของข้อมูล (50th (Median)) และ Inter Quartile Range (IQR) โดยให้นัยสำคัญทางสถิติคือ $p < 0.001$ พบว่า ในการตรวจโลหะหนักในเลือดก่อนและหลังได้รับ MgEDTA ที่ 4 ชั่วโมง พบว่า Lead, Arsenic และ Cadmium มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ หลังจากได้รับ MgEDTA ส่วน Mercury พบว่ามีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ยกเว้น Aluminum พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการตรวจโลหะหนักในปัสสาวะ (spot urine) ก่อนและหลังได้รับ MgEDTA ที่ 2, 4, 6 และ 12 ชั่วโมง พบว่าโลหะหนักทั้ง 5 ชนิด มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลาโดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าโลหะหนักทั้ง 5 ชนิดมีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 โดยพบว่า Aluminum, Lead และ Arsenic มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ที่เวลา 4 และ 12 ชั่วโมง และมีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ที่เวลา 2 และ 6 ชั่วโมง ส่วน Cadmium พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ในทุกช่วงเวลา ส่วน Mercury มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในชั่วโมงที่ 4 ขณะที่ชั่วโมงที่ 2, 6 และ 12 มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ จากนั้นทำการตรวจค่าโลหะหนักเทียบกับปริมาณ

ปัสสาวะ ($\mu\text{g}/\text{Total urine}$) ในช่วง 0-2, 2-4, 4-6 และ 6-12 ชั่วโมงตามลำดับ พบว่าโลหะหนักทั้ง 5 ชนิด มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลาโดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่า Aluminum และ Arsenic มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในชั่วโมงที่ 6-12 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ MgEDTA ส่วน Cadmium พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในชั่วโมงที่ 4-6 และ 6-12 สำหรับ Mercury พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในชั่วโมงที่ 6-12 และในชั่วโมงที่ 4-6 พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ และการตรวจค่า Lead พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ ในชั่วโมงที่ 2-4 และ 6-12 และในชั่วโมงที่ 4-6 พบว่ามีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

5.2 อภิปรายผล

จากการทดลอง ผู้วิจัยได้ทำการทดลองประสิทธิภาพการจับโลหะหนักของ MgEDTA ในเลือด เพื่อยืนยันผลวิจัยว่าหลังจากรับประทาน MgEDTA แล้ว พบความเข้มข้นของโลหะหนักที่สูงขึ้น โดยพบว่างานวิจัยของ Fumihiro และคณะ ได้ทำการตรวจวัดปริมาณโลหะหนักในเลือดหลังจากทดลองใช้ CaEDTA โดยทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์หาค่า Lead และ Zn ในช่วง 24 ชั่วโมง หลังได้รับ CaEDTA ผลปรากฏว่า พบค่า Lead เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ชั่วโมงที่ 1.5 หลังได้รับ CaEDTA (120) ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการทดสอบการจับโลหะหนักในเลือดโดยทำการเปรียบเทียบผลการตรวจโลหะหนักในเลือดที่ชั่วโมงที่ 0 และชั่วโมงที่ 4 พบว่าค่าโลหะหนักทั้ง 5 ชนิดเพิ่มสูงขึ้นในชั่วโมงที่ 4 โดยพบว่าค่าความเข้มข้นของ Cadmium ก่อนทดลองเท่ากับ 1.02 (0.90-1.18) $\mu\text{g}/\text{L}$ มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 1.19 (1.06-1.28) $\mu\text{g}/\text{L}$ ค่าความเข้มข้นของ Lead ก่อนทดลองเท่ากับ 3.28 (3.11-3.49) $\mu\text{g}/\text{L}$ มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 3.49 (3.38-3.64) $\mu\text{g}/\text{L}$ ค่าความเข้มข้นของ Arsenic ก่อนทดลองเท่ากับ 1.99 (1.80-2.09) $\mu\text{g}/\text{L}$ มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 2.09 (1.97-2.31) $\mu\text{g}/\text{L}$ โดยมีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ และค่าความเข้มข้นของ Mercury ก่อนทดลองเท่ากับ 3.28 (3.11-3.49) $\mu\text{g}/\text{L}$ มีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 3.13 (3.04-3.22) $\mu\text{g}/\text{L}$ โดยมีค่าความเข้มข้นของโลหะหนักเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ ยกเว้น Aluminum ซึ่งมีความเข้มข้นของ Aluminum ก่อนทดลองเท่ากับ 0.97 (0.92-1.07) $\mu\text{g}/\text{L}$ และมีค่าเพิ่มขึ้นหลังรับประทาน MgEDTA เท่ากับ 0.51 (0.44-0.59) $\mu\text{g}/\text{L}$ โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าว อาจเป็นไปได้ว่าการจับ Aluminum ของ MgEDTA ในเลือด

อาจใช้ระยะเวลาเกินกว่า 4 ชม. ทั้งนี้ในการทดลองเพื่อตรวจสอบค่าความเข้มข้นของโลหะหนักทั้ง 5 ชนิดในเลือด เป็นเพียงการทดสอบเพื่อดูประสิทธิภาพการจับของ MgEDTA ต่อโลหะหนักในเลือดเท่านั้น อาจต้องดำเนินการติดตามผลเป็นช่วงเวลา เพื่อใช้เป็นข้อสรุปที่ถูกต้องในการจับกับโลหะหนัก และสามารถนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับค่าการขับออกของโลหะหนักทางปัสสาวะได้ ทั้งนี้ในการวิจัยครั้งนี้มีข้อจำกัดในด้านทุนวิจัย และระยะเวลา จึงไม่สามารถทำการเก็บตัวอย่างส่งตรวจจากเลือดเพื่อทำการทดสอบเพิ่มเติมได้

ในการตรวจวิเคราะห์การขับโลหะหนักออกทางปัสสาวะโดย MgEDTA ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบโดยให้ผู้เข้าร่วมวิจัยรับประทาน MgEDTA และทำการตรวจวัดโลหะหนักได้แก่ Aluminum, Mercury, Lead, Arsenic และ Cadmium ตามลำดับ โดยทำการเก็บปัสสาวะ (spot urine) เพื่อทำการตรวจสอบหาโลหะหนักทั้ง 5 ชนิด เพื่อเปรียบเทียบที่ช่วงเวลา 0, 2, 4, 6 และ 12 ชั่วโมงตามลำดับ จากผลการทดสอบพบว่า ค่าของ Aluminum ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าที่ 36.10 (23.76-59.01) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลายังคงเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Aluminum 116.16 (73.53-252.87) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Aluminum 114.32 (64.73-270.95) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Aluminum 109.45 (65.42-161.46) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Aluminum 189.76 (99.35-328.58) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าของการขับออกของ Aluminum มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่าการขับออกของ Aluminum เพิ่มขึ้นตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเพิ่มขึ้นสูงสุดในชั่วโมงที่ 12 โดยผลการทดลองนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Fulgenzi และคณะ ในปี 2020 โดย Fulgenzi ทำการตรวจวัดปริมาณพิษโลหะหนักในปัสสาวะของผู้ป่วย Neurodegenerative disease หลังให้ CaEDTA ผลปรากฏว่าพบปริมาณ Aluminum เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (120) ในทางกลับกัน Priest และคณะ ได้ทำการทดสอบในอาสาสมัคร โดยทำการทดสอบดูค่าการขับออกของ Aluminum โดยทำการฉีด Aluminum และตรวจวัดค่าการขับออกของ Aluminum ในปัสสาวะและอุจจาระ ผลการทดลองพบว่า สามารถขับ Aluminum ในปัสสาวะได้ 80% ในวันที่ 13 โดยพบการขับออกของ Aluminum สูงสุดในวันที่ 2 ซึ่งสามารถขับออกได้ถึง 6.9% และในอุจจาระสามารถตรวจพบได้เพียง 1.8% เท่านั้น (121)

สำหรับการตรวจค่าของ Cadmium ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าที่ 0.41 (0.26-0.69) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจที่ปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลายังคงเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.95 (0.51-1.95) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Cadmium 1.12 (0.44-2.40) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.68 (0.34-1.22) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Cadmium 1.42 (0.68-2.05) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าของการขับออกของ Cadmium มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนรับประทาน MgEDTA ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ LOUIS และคณะ ซึ่งทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของการทำกิเลชั่นโดยใช้คีเลเตอร์ชนิดต่าง ๆ ในสัตว์ทดลองที่ได้รับการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะแคลเซียมเป็นพิษแบบเฉียบพลัน และทำการตรวจวัดผลการขับแคลเซียมทางปัสสาวะในช่วงโมเมนต์ 0, 2, 12, 36 และ 72 ผลจากการศึกษาพบว่าระดับของแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นใน 2 ชั่วโมงแรกหลังจากได้รับ EDTA หรือ DMSA และลดลงหลังจากชั่วโมงที่ 2 อาจเป็นเพราะโลหะหนักแคลเซียมส่วนใหญ่ เมื่อผ่านการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ จะจับกับโปรตีนที่มีองค์ประกอบของซัลเฟอร์เป็นองค์ประกอบหลักและมีโมเลกุลขนาดเล็ก (Low molecular weight sulfur-rich intracellular protein) เช่น เมทัลโลไทโอนิน (Metallothionein, MT) โดยจะไปสะสมที่อวัยวะเยื่ออ่อน (Soft tissue) ต่าง ๆ โดยเฉพาะตับและไตบริเวณท่อขดส่วนปลาย (Tubular) นอกจากนี้ ยังพบว่าระดับของเมทัลโลไทโอนินที่สร้างได้จากตับจะเพิ่มสูงขึ้นหลังจากที่ร่างกายได้รับแคลเซียม โดยจะเพิ่มสูงขึ้นในช่วงชั่วโมงที่ 0 ถึงชั่วโมงที่ 4 และจะค่อย ๆ สูงขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงและมีความผลต่อการลดการขับแคลเซียมออกจากร่างกายอีกด้วย (122, 123)

จากการตรวจวัดปริมาณ Lead ในปัสสาวะพบว่า การตรวจค่าของ Lead ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าที่ 7.62 (5.24-15.48) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจที่ปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Lead 26.11 (11.97-42.90) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Lead 38.23 (14.86-62.32) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Lead 19.90 (12.37-40.13) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Lead 39.58 (18.99-56.28) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Lead มีค่าเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า มีการขับออกของ Lead ในปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้นตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 และเพิ่มสูงสุดในชั่วโมงที่ 12 อย่างไรก็ตามพบว่าในแต่ละช่วงเวลาพบการเพิ่มขึ้นของค่า Lead อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสอดคล้องกับงานวิจัยของ Strickland และคณะ ซึ่งทำการศึกษาการขับออกของ Lead ในปัสสาวะ โดยใช้ CaEDTA เปรียบเทียบในรูปแบบการให้ทางหลอดเลือด และการรับประทาน ผลปรากฏว่า สามารถขับ Lead ออกได้ทั้งในรูปแบบการรับประทาน และการให้ทางหลอดเลือด โดยพบค่า Lead เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 24 ชั่วโมง (124) และงานวิจัยของ Fulgenzi และคณะ ซึ่งทำการศึกษาปริมาณ Lead ในปัสสาวะของผู้ป่วย Neurodegenerative disease ก็พบว่ามีค่าการขับออกของ Lead เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (120) นอกจากนี้ Bradberry และคณะยังทำการทดสอบการขับพิษ Lead โดยใช้ DMSA เป็นสาร Chelator ผลปรากฏว่าสามารถขับ Lead ออกจากปัสสาวะได้ โดยพบค่า Lead ก่อนได้รับ DMSA เท่ากับ $127 \pm 81 \mu\text{g}$ และพบค่า Lead ใน 24 ชั่วโมงแรกเท่ากับ $660 \pm 390 \mu\text{g}$ ซึ่งพบว่าตรวจพบความเข้มข้นของ Lead เพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง

24 ชั่วโมงแรก (125) นอกจากนั้น Fumihiro และคณะทำการทดสอบการขับพิษโลหะหนักในกลุ่มคนงานโดยใช้ CaEDTA พบว่าสามารถตรวจพบความเข้มข้นของ Lead ในปัสสาวะเพิ่มขึ้นสูงสุดในชั่วโมงที่ 2 เท่ากับ $129 \pm 50 \mu\text{g}$ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับ CaEDTA ที่ $3.5 \pm 1.2 \mu\text{g}$ (126)

จากผลการทดลองการตรวจค่า Mercury ในปัสสาวะ พบว่าก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าอยู่ที่ 1.12 (0.78-2.31) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Mercury 3.07 (1.82-6.49) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Mercury 4.42 (1.47-7.39) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Mercury 3.27 (1.98-6.54) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Mercury 4.87 (2.06-6.65) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Mercury มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ชั่วโมงที่ 2 ตามลำดับ โดยผลการทดลองไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Fumihiro และคณะ โดยพบว่าการใช้ CaEDTA ในการขับ Mercury ออกทางปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาค่าความเข้มข้นของ Mercury เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผล Mercury ก่อนได้รับ CaEDTA ตั้งแต่ชั่วโมงแรกหลังได้รับ CaEDTA นอกจากนั้นยังพบว่าในกลุ่มคนไข้ Neurodegenerative disease CaEDTA สามารถขับพิษ Mercury ได้ดี (120)

การตรวจค่าของ Arsenic ก่อนรับประทาน MgEDTA มีค่าที่ 1.63 (1.23-2.91) $\mu\text{g/g creatinine}$ และผลตรวจที่ปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Arsenic 4.09 (2.19-7.23) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Arsenic 5.39 (2.05-8.18) $\mu\text{g/g creatinine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Arsenic 3.95 (2.06-6.50) $\mu\text{g/g creatinine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Arsenic 6.36 (3.21-10.60) $\mu\text{g/g creatinine}$ ตามลำดับ พบว่าค่าของการขับออกของ Arsenic มีค่าเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ที่ช่วงเวลา 2 ชม.หลังรับประทาน MgEDTA ซึ่งไม่สอดคล้องกับงานวิจัยของ Hiroshi และ Yuriko โดยทำการทดสอบการขับพิษ Arsenic ออกโดยใช้ DMSA และ DMPS เป็นสาร Chelators ในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าฤทธิ์การขับ Arsenic โดย DMSA และ DMPS สามารถขับพิษ Arsenic ได้สูงสุดที่มากกว่า 24 ชั่วโมง (127) ดังนั้นสำหรับการวัดความเข้มข้นของ Arsenic อาจต้องทำการศึกษาต่อเนื่องโดยทำการเก็บปัสสาวะตรวจหาค่า Arsenic ในระยะเวลาที่มากกว่า 12 ชั่วโมง

ผู้วิจัยได้ทำการตรวจค่าพิษโลหะหนักเทียบกับปริมาตรปัสสาวะ ($\mu\text{g/L of urine}$) ในช่วง 0-2, 2-4, 4-6 และ 6-12 ชั่วโมงตามลำดับ พบว่าค่ากลางของ Aluminum ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1573 (0.1377-0.1748) $\mu\text{g/L of urine}$ ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1607 (0.1414-0.1825) $\mu\text{g/L of urine}$ ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.1483 (0.1282-0.1751) $\mu\text{g/L of urine}$ และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Aluminum 0.5649 (0.5015-0.6528) $\mu\text{g/L of urine}$ ตามลำดับ การตรวจค่าของ Cadmium ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0011 (0.0011-

0.0012) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0012 (0.0009-0.0015) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0009 (0.0008-0.0013) $\mu\text{g/L}$ of urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Cadmium 0.0038 (0.0035-0.0040) $\mu\text{g/L}$ of urine ตามลำดับ การตรวจค่าของ Lead ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0275 (0.0268-0.0285) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0365 (0.0339-0.0383) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Lead 0.0301 (0.0286-0.0319) $\mu\text{g/L}$ of urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Lead 0.1041 (0.0989-0.1094) $\mu\text{g/L}$ of urine ตามลำดับ การตรวจค่าของ Mercury ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0039 (0.0032-0.0054) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0043 (0.0033-0.0059) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0043 (0.0036-0.0058) $\mu\text{g/L}$ of urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Mercury 0.0130 (0.0111-0.0146) $\mu\text{g/L}$ of urine ตามลำดับ และการตรวจค่าของ Arsenic ในปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาเป็นดังนี้ ที่ 0-2 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0044 (0.0041-0.0048) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 2-4 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0044 (0.0039-0.0061) $\mu\text{g/L}$ of urine ที่ 4-6 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0049 (0.0044-0.0065) $\mu\text{g/L}$ of urine และที่ 6-12 ชม. ตรวจพบ Arsenic 0.0172 (0.0140-0.0232) $\mu\text{g/L}$ of urine ตามลำดับ ซึ่งพบว่าค่าของการขับพิษโลหะหนักทั้ง 5 ชนิด มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแตกต่างของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา โดยใช้สถิติ Generalized estimating equations test เพื่อเปรียบเทียบคู่ของข้อมูลในแต่ละช่วงเวลา พบว่าที่ช่วงเวลาที่ 6-12 ชม. มีค่าโลหะหนักเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับช่วงเวลาอื่นๆ อาจเป็นไปได้ว่าปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มมากขึ้นทำให้มีปริมาณพิษโลหะหนักที่เพิ่มขึ้นด้วย จากการศึกษาวิจัยของ Akerstrom M. และคณะ ได้ทำการศึกษาการขับออกของโลหะหนักแคดเมียมและโปรตีนที่เป็น Marker ชีวภาพของไตในปัสสาวะ โดยทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างที่สุขภาพดีจำนวน 354 คน โดยทำการตรวจวัดความเข้มข้นของแคดเมียม โปรตีนอัลบูมิน (albumin) โปรตีนไมโครอัลบูมิน (alpha-1-microglobulin) ในปัสสาวะ และทำการคำนวณด้วยความเข้มข้นของครีเอตินิน ความถี่จำเพาะ และอัตราการขับออก (ปริมาณต่อชั่วโมง) เพื่อหาความสัมพันธ์ของการขับโลหะหนักต่อปริมาตรและชั่วโมงที่เท่ากัน ผลจากการศึกษาพบว่ามีปัจจัยที่หลากหลายที่เป็นผลจากการทำงานของไตที่มีต่อระดับความเป็นพิษของแคดเมียม รวมถึงอัตราการขับออกของปัสสาวะ การขับออกของโลหะหนักแคดเมียม และการขับออกของโปรตีน ล้วนมีผลต่อการตรวจหาความเป็นพิษของแคดเมียม (128) ทั้งนี้ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาถึงปริมาตรของปัสสาวะที่ตรวจวัดได้จากกลุ่มตัวอย่างในแต่ละช่วงเวลาพบว่า มีความสัมพันธ์กันในแต่ละช่วงเวลา โดยที่เมื่อเวลาผ่านไป ปริมาตรของปัสสาวะและปริมาณของโลหะหนักจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงควรทำการตรวจโลหะหนักสะสมในเวลาเพิ่มขึ้นมากกว่า 12 ชั่วโมง ทั้งนี้หากปริมาณพิษ

โลหะหนักมีเพิ่มขึ้นตามปริมาณของปัสสาวะ อาจทำให้ผลที่ได้ไม่ถูกต้อง ดังนั้นการรายงานผลในรูป spot urine ($\mu\text{g/g creatinine}$) จึงให้ผลที่น่าเชื่อถือมากกว่าการรายงานผลในรูปแบบปริมาณของปัสสาวะ ($\mu\text{g/L of urine}$)

จากการวิจัยครั้งนี้ อาจสรุปได้ว่า MgEDTA ในรูปอาหารเสริม แม้ว่าจะมีค่าการดูดซึมที่ต่ำ และใช้กำจัดพิษโลหะหนักได้ไม่มีประสิทธิภาพเท่ารูปแบบการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ทำให้ขับโลหะหนักออกจากร่างกายได้ในปริมาณที่น้อย แต่ก็ยังสามารถดูดซึมเข้าเซลล์และสามารถจับโลหะหนักเพื่อขับออกทางปัสสาวะได้บางส่วน และอาจมีส่วนช่วยในการกำจัดโลหะหนักจากอาหาร และโลหะหนักที่อยู่ในระบบทางเดินอาหาร และสามารถกำจัดออกทางอุจจาระได้ ซึ่งช่วยลดการดูดซึมโลหะหนักเข้าสู่ร่างกายได้อีกทางหนึ่ง ข้อดีของการใช้ MgEDTA คือการได้รับ MgEDTA ในปริมาณต่ำกว่ารูปแบบการฉีด ทำให้สามารถลดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์กับคนไข้ได้ อาจจำเป็นต้องศึกษา Pharmacokinetic และค่าการดูดซึมของ MgEDTA เพื่อคำนวณปริมาณในการรับประทานในแต่ละวัน นอกจากนี้ควรทำการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบการขับโลหะหนักชนิดรับประทานและชนิดฉีดเพิ่มเติม

5.3 ข้อเสนอแนะ

5.3.1 การศึกษาครั้งนี้มีข้อจำกัดโดยเป็นการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัครเพศชายเท่านั้น จึงควรทำการตรวจวิเคราะห์ในกลุ่มอาสาสมัครเพศหญิงเพิ่มเติม

5.3.2 ในการศึกษาประสิทธิภาพการจับโลหะหนักในเลือด ควรเพิ่มระยะเวลาในการตรวจวิเคราะห์ผลเลือดเป็นช่วงเวลา เพื่อดูประสิทธิภาพการจับโลหะหนักได้ดีขึ้น

5.3.3 ควรทำการศึกษาในกลุ่มอาสาสมัคร หรือกลุ่มผู้ป่วยที่มีโลหะหนักสูงจริง เพื่อทำการเปรียบเทียบการขับโลหะหนักโดย MgEDTA

5.3.4 ควรทำการศึกษา Pharmacokinetic และค่าการดูดซึมของ MgEDTA เพิ่มเติมเพื่อประเมินประสิทธิภาพการขับโลหะหนักได้อย่างชัดเจน

5.3.5 ควรป้องกันปัจจัยภายนอกซึ่งอาจรบกวนปฏิกิริยา หรือเพิ่มลดฤทธิ์การขับออกของโลหะหนัก เช่น Arsenic ซึ่งจะเห็นว่ามีการขับ Arsenic ในช่วงเวลาที่ 6-12 สูงมากกว่าช่วงเวลาอื่น อาจเนื่องมาจากอาหารที่ผู้ร่วมวิจัยทานเข้าไปทำให้มีการปนเปื้อนของ Arsenic เพิ่มมากขึ้น จึงมีการขับออกของ Arsenic มากกว่าช่วงเวลาอื่น

5.3.6 การศึกษาครั้งนี้ใช้ MgEDTA ในรูปแบบรับประทาน อาจต้องทำการเปรียบเทียบกับสาร Chelator ตัวอื่น เพื่อดูประสิทธิภาพการขับโลหะหนักในรูปแบบเดียวกัน หรืออาจต้องทดสอบการ

จับโลหะหนักของ MgEDTA ในรูปแบบการให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อทดสอบประสิทธิภาพการจับโลหะที่แท้จริง

5.3.7 ควรเพิ่มระยะเวลาในการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อตรวจหาโลหะหนัก เนื่องจากสาร Chelator แต่ละชนิดสามารถจับโลหะหนักได้อย่างมีประสิทธิภาพต่างชนิดกัน และเวลาในการจับโลหะหนักแต่ละชนิดไม่เท่ากัน





บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

1. Lamas G, Ergui I, Issa O. Chelation therapy for CAD. Expert Analysis, Am Coll Cardiol. 2016.
2. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, Mark DB, Rozema T, Nahin RL, et al. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *Jama*. 2013;309(12):1241-50.
3. Control CfD, Prevention. Deaths associated with hypocalcemia from chelation therapy-- Texas, Pennsylvania, and Oregon, 2003-2005. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2006;55(8):204-7.
4. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children; United States, 2007. 2008.
5. Avila MD, Escolar E, Lamas GA. Chelation therapy after the trial to assess chelation therapy: results of a unique trial. *Current Opinion in Cardiology*. 2014;29(5):481.
6. Van der Schaar P, Pahlplatz RTB, Blaurock-Busch E. The Effects of Magnesium-EDTA Chelation Therapy on Arterial Stiffness. *Health*. 2014;6(21):2848.
7. Wax PM. Current use of chelation in American health care. *Journal of Medical Toxicology*. 2013;9(4):303-7.
8. Ferrero ME. Rationale for the successful management of EDTA chelation therapy in human burden by toxic metals. *BioMed Research International*. 2016;2016.
9. Baum CR. Treatment of mercury intoxication. *Current Opinion in Pediatrics*. 1999;11(3):265-8.
10. Fournier L, Thomas G, Garnier R, Buisine A, Houze P, Pradier F, et al. 2, 3-Dimercaptosuccinic acid treatment of heavy metal poisoning in humans. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*. 1988;3(6):499-504.
11. Guldager B, Jørgensen P, Grandjean P. Metal excretion and magnesium retention in patients with intermittent claudication treated with intravenous disodium EDTA. *Clinical chemistry*. 1996;42(12):1938-42.
12. Andersen O. Oral cadmium exposure in mice: toxicokinetics and efficiency of chelating agents. *Critical reviews in toxicology*. 1989;20(2):83-112.

13. Peters RA, Stocken LA, Thompson R. British anti-lewisite (BAL). *Nature*. 1945;156(3969):616-9.
14. Hoover T, Aposhian H. BAL increases the arsenic-74 content of rabbit brain. *Toxicology and applied pharmacology*. 1983;70(1):160-2.
15. Berlin M, Ullrebg S. Increased uptake of mercury in mouse brain caused by 2, 3-dimercaptopropanol. *Nature*. 1963;197(4862):84-5.
16. Andersen O. Chemical and biological considerations in the treatment of metal intoxications by chelating agents. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2004;4(1):11-21.
17. Janakiraman N, Seeler RA, Royal JE, Chen MF. Hemolysis during BAL chelation therapy for high blood lead levels in two G6PD deficient children. *Clinical Pediatrics*. 1978;17(6):485-7.
18. Wenninger JA, McEwen GN. *International cosmetic ingredient dictionary and handbook*. 7, editor. Washington, DC: CTFA; 1997.
19. Klaassen CD. *Heavy metals and heavy metals antagonists*. New York, NY, USA: McGraw Hill, Medical Publishing Division; 2006.
20. Quan H, Ghali WA, Verhoef MJ, Norris CM, Galbraith PD, Knudtson ML. Use of chelation therapy after coronary angiography. *The American journal of medicine*. 2001;111(9):686-91.
21. Miller KL, Liebowitz RS, Newby LK. Complementary and alternative medicine in cardiovascular disease: a review of biologically based approaches. *American heart journal*. 2004;147(3):401-11.
22. Andersen O. Principles and recent developments in chelation treatment of metal intoxication. *Chemical Reviews*. 1999;99(9):2683-710.
23. Knudtson M, Wyse D, Galbraith P, Brant R, Hildebrand K, Paterson D, et al. Program to assess alternative treatment strategies to achieve cardiac health (PATCH) investigators. Chelation therapy for ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287(4):481-6.
24. Ibim SE, Trotman J, Musey PI, Semafuko WE. Depletion of essential elements by calcium disodium EDTA treatment in the dog. *Toxicology*. 1992;73(2):229-37.
25. Flora S, Tandon S. Beneficial effects of zinc supplementation during chelation treatment of lead intoxication in rats. *Toxicology*. 1990;64(2):129-39.

26. Spoor N. The use of EDTA and DTPA for accelerating the removal of deposited transuranic elements from humans. National Radiological Protection Board; 1977.
27. Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Comparison of the effectiveness of several chelators after single administration on the toxicity, excretion and distribution of cobalt. *Archives of toxicology*. 1986;58(4):278-81.
28. Llobet JM, Domingo JL, Corbella J. Antidotes for zinc intoxication in mice. *Archives of toxicology*. 1988;61(4):321-3.
29. Gale GR, Atkins LM, Walker EM, Smith A. Comparative effects of diethyldithiocarbamate, dimercaptosuccinate, and diethylenetriaminepentaacetate on organ distribution and excretion of cadmium. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 1983;13(1):33-44.
30. Walker Jr E, Gale G, Fody E, Atkins L, Smith A, Jones M. Comparative antidotal effects of diethyldithiocarbamate, dimercaptosuccinate, and diethylenetriaminepentaacetate against cadmium-induced testicular toxicity in mice. *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. 1986;51(2):231-44.
31. Aposhian HV. DMSA and DMPS-water soluble antidotes for heavy metal poisoning. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1983;23(1):193-215.
32. Miller AL. Dimercaptosuccinic acid (DMSA), a non-toxic, water-soluble treatment for heavy metal toxicity. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 1998;3(3):199-207.
33. Graziano JH. Role of 2, 3-dimercaptosuccinic acid in the treatment of heavy metal poisoning. *Medical Toxicology*. 1986;1(3):155-62.
34. Aposhian HV, Maiorino RM, Dart RC, Perry DF. Urinary excretion of meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in human subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1989;45(5):520-6.
35. Aaseth J, Alexander J, Raknerud N. Treatment of mercuric chloride poisoning with dimercaptosuccinic acid and diuretics: preliminary studies. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 1982;19(2):173-86.
36. Grandjean P, Guldager B, Larsen IB, Jørgensen PJ, Holmstrup P. Placebo response in environmental disease: chelation therapy of patients with symptoms attributed to amalgam fillings. *Journal of Occupational and environmental Medicine*. 1997:707-14.

37. Ramsey D, Casteel S, Faggella A, Chastain C, Nunn J, Schaeffer D. Use of orally administered succimer (meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid) for treatment of lead poisoning in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1996;208(3):371-5.
38. Vasken Aposhian H, Morgan DL, Sam Queen H, Maiorino RM, Aposhian MM. Vitamin C, glutathione, or lipoic acid did not decrease brain or kidney mercury in rats exposed to mercury vapor. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2003;41(4):339-47.
39. Ewan K, Pamphlett R. Increased inorganic mercury in spinal motor neurons following chelating agents. *Neurotoxicology*. 1996;17(2):343-9.
40. Rousseaux C, MacNabb L. Oral administration of d-penicillamine causes neonatal mortality without morphological defects in cd-1 mice. *Journal of applied toxicology*. 1992;12(1):35-8.
41. Gupta B, Srivastava R, Saxena K, Prasad D. A study on the penicillamine induced gastric ulceration in the rat. *Indian Journal of Pharmacology*. 1980;12(4):247.
42. Grasedyck K. D-penicillamine--side effects, pathogenesis and decreasing the risks. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 1988;47:17-9.
43. Haimovici R, D'Amico D, Gragoudas E, Sokol S. Deferoxamine Retinopathy Study Group. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy. 2002;190:164-71.
44. Ackrill P, Ralston A, Day J, Hodge K. Successful removal of aluminium from patient with dialysis encephalopathy. *Lancet*. 1980;2(8196):692-3.
45. Stummvoll H, Graf H, Meisinger V. Effect of desferrioxamine on aluminum kinetics during hemodialysis. *Mineral and electrolyte metabolism*. 1984;10(4):263-6.
46. Winship K. Toxicity of aluminium: a historical review, Part 2. Adverse drug reactions and toxicological reviews. 1993;12(3):177-211.
47. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pentetate calcium trisodium (Ca-DTPA) and pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA). *Hospital pharmacy*. 2005;40(1):65-71.
48. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood*. 2003;102(1):17-24.
49. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papisotiriou I, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12-month trial. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2006;36(1):21-5.
50. Cappellini MD, Pattoneri P. Oral iron chelators. *Annual review of medicine*. 2009;60:25-

51. Lu J. Triethylenetetramine pharmacology and its clinical applications. *Molecular cancer therapeutics*. 2010;9(9):2458-67.
52. KODAMA H, MEGURO Y, TSUNAKAWA A, NAKAZATO Y, ABE T, MURAKITA H. Fate of orally administered triethylenetetramine dihydrochloride: a therapeutic drug for Wilson's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 1993;169(1):59-66.
53. Kodama H, Murata Y, Iitsuka T, Abe T. Metabolism of administered triethylene tetramine dihydrochloride in humans. *Life sciences*. 1997;61(9):899-907.
54. Cappellini MD. Exjade®(deferasirox, ICL670) in the treatment of chronic iron overload associated with blood transfusion. *Therapeutics and clinical risk management*. 2007;3(2):291.
55. Flora S, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal of Medical Research*. 2008;128(4):501.
56. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary toxicology*. 2014;7(2):60.
57. Thurmer K, Williams E, Reutt-Robey J. Autocatalytic oxidation of lead crystallite surfaces. *Science*. 2002;297(5589):2033-5.
58. Goyer RA. Lead toxicity: from overt to subclinical to subtle health effects. *Environmental Health Perspectives*. 1990;86:177-81.
59. Najeeb U, Ahmad W, Zia MH, Zaffar M, Zhou W. Enhancing the lead phytostabilization in wetland plant *Juncus effusus* L. through somaclonal manipulation and EDTA enrichment. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10:S3310-S7.
60. Yongsheng W, Qihui L, Qian T. Effect of Pb on growth, accumulation and quality component of tea plant. *Procedia Engineering*. 2011;18:214-9.
61. Ab Latif Wani AA, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdisciplinary toxicology*. 2015;8(2):55.
62. Wadhwa N, Mathew BB, Jatawa S, Tiwari A. Lipid peroxidation: mechanism, models and significance. *Int J Curr Sci*. 2012;3:29-38.
63. Gerhardsson L, Dahlin L, Knebel R, Schütz A. Blood lead concentration after a shotgun accident. *Environmental health perspectives*. 2002;110(1):115-7.
64. Markowitz M. Lead poisoning. *Pediatrics in Review*. 2000;21(10):327-35.

65. Brochin R, Leone S, Phillips D, Shepard N, Zisa D, Angerio A. The cellular effect of lead poisoning and its clinical picture. *Management*. 2014;8(1):1-8.
66. Papanikolaou NC, Hatzidaki EG, Belivanis S, Tzanakakis GN, Tsatsakis AM. Lead toxicity update. A brief review. *Medical science monitor*. 2005;11(10):RA329.
67. Martin S, Griswold W. Human health effects of heavy metals. *Environmental science and technology briefs for citizens*. Center for Hazardous Substance Research, Kansas State University. 2009;15.
68. Teo J, Goh K, Ahuja A, Ng H-K, Poon W-S. Intracranial vascular calcifications, glioblastoma multiforme, and lead poisoning. *American journal of neuroradiology*. 1997;18(3):576-9.
69. Dong C-D, Chen C-F, Chen C-W. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in industrial harbor sediments by GC-MS. *International journal of environmental research and public health*. 2012;9(6):2175-88.
70. Trasande L, Landrigan PJ, Schechter C. Public health and economic consequences of methyl mercury toxicity to the developing brain. *Environmental health perspectives*. 2005;113(5):590-6.
71. Patrick L. Mercury toxicity and antioxidants: Part 1: role of glutathione and alpha-lipoic acid in the treatment. *Alternative Medicine Review*. 2002;7(6):456-71.
72. Ferrara R, Mazzolai B, Lanzillotta E, Nucaro E, and, Pirrone N. Temporal trends in gaseous mercury evasion from the Mediterranean seawaters. *Science of the Total Environment*. 2000;259(1-3):183-90.
73. Haley BE. Mercury toxicity: genetic susceptibility and synergistic effects. *Medical Veritas*. 2005;2(2):535-42.
74. Ashe W, Largent E, Dutra F, Hubbard D, Blackstone M. Behaviour of Mercury in the Animal Organism following Inhalation. *Arch Indust Hyg & Occupational Med*. 1953;7(1):19-43.
75. Reilly C. Pollutants in food—Metals and metalloids. *Mineral Components in Foods*: CRC Press; 2006. p. 363-88.
76. Joint F, Additives WECof. Sixty-first meeting Rome, 10-19 June 2003. Summary and conclusions. <http://www.who.int/pcs/jecfa/Summaries.htm>. 2003.

77. Gupta N, Gaurav SS, Kumar A. Molecular basis of aluminium toxicity in plants: a review. *American Journal of Plant Sciences*. 2013;2013.
78. Jaishankar M, Mathew BB, Shah MS, Gowda K. Biosorption of few heavy metal ions using agricultural wastes. *Journal of Environment Pollution and Human Health*. 2014;2(1):1-6.
79. Abate E, Hussien S, Laing M, Mengistu F. Aluminium toxicity tolerance in cereals: Mechanisms, genetic control and breeding methods. *African Journal of Agricultural Research*. 2013;8(9):711-22.
80. Rosseland BO, Eldhuset TD, Staurnes M. Environmental effects of aluminium. *Environmental Geochemistry and Health*. 1990;12(1):17-27.
81. Olaniran AO, Balgobind A, Pillay B. Bioavailability of heavy metals in soil: impact on microbial biodegradation of organic compounds and possible improvement strategies. *International journal of molecular sciences*. 2013;14(5):10197-228.
82. Barabasz W, Albinska D, Jaskowska M, Lipiec J. Ecotoxicology of aluminium. *Polish journal of environmental studies*. 2002;11(3):199-204.
83. Kochian LV, Pineros MA, Hoekenga OA. The physiology, genetics and molecular biology of plant aluminum resistance and toxicity. *Plant and Soil*. 2005;274(1):175-95.
84. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2007;10(S1):1-269.
85. Cannata Andía J. Aluminium toxicity: its relationship with bone and iron metabolism. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(supp3):69-73.
86. Singh N, Kumar D, Sahu AP. Arsenic in the environment: effects on human health and possible prevention. *Journal of environmental biology*. 2007;28(2):359.
87. Mazumder DG. Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):436-47.
88. JJ G, JH Q. Effects of organic arsenicals on enzyme systems. *The Biochemical Journal*. 1948;42(3):337-50.
89. Smedley PL, Kinniburgh DG. A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Applied geochemistry*. 2002;17(5):517-68.

90. Chowdhury UK, Biswas BK, Chowdhury TR, Samanta G, Mandal BK, Basu GC, et al. Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environmental health perspectives*. 2000;108(5):393-7.
91. Hoque M, Burgess W, Shamsudduha M, Ahmed K. Delineating low-arsenic groundwater environments in the Bengal Aquifer System, Bangladesh. *Applied Geochemistry*. 2011;26(4):614-23.
92. Smith AH, Lingas EO, Rahman M. Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78:1093-103.
93. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(10):1161-208.
94. Vuori K-M, editor Direct and indirect effects of iron on river ecosystems. *Annales Zoologici Fennici*; 1995: JSTOR.
95. Nieuwenhuijsen MJ, Smith R, Golfinopoulos S, Best N, Bennett J, Aggazzotti G, et al. Health impacts of long-term exposure to disinfection by-products in drinking water in Europe: HIWATE. *Journal of water and health*. 2009;7(2):185-207.
96. Albretsen J. The toxicity of iron, an essential element. *VETERINARY MEDICINE-BONNER SPRINGS THEN EDWARDSVILLE-*. 2006;101(2):82.
97. Buck WB, Osweiler GD, Van Gelder GA. *Clinical and diagnostic veterinary toxicology*. 1976.
98. Hillman RS. Hematopoietic agents: growth factors, minerals, and vitamins. In: Hardman JG, Limbird, L.E., Gilman, A.G., eds, editor. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics*. 10 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1487-581.
99. Nelson RL. Dietary iron and colorectal cancer risk. *Free Radical Biology and Medicine*. 1992;12(2):161-8.
100. Bhasin G, Kauser H, Athar M. Iron augments stage-I and stage-II tumor promotion in murine skin. *Cancer letters*. 2002;183(2):113-22.
101. Fine JS. Iron poisoning. *Current problems in pediatrics*. 2000;30(3):71-90.
102. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of Iron Overload a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998;850(1):191-201.

103. Rodríguez MC, Barsanti L, Passarelli V, Evangelista V, Conforti V, Gualtieri P. Effects of chromium on photosynthetic and photoreceptive apparatus of the alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *Environmental research*. 2007;105(2):234-9.
104. Ghani A, Ghani A. Effect of chromium toxicity on growth, chlorophyll and some mineral nutrients of *brassica juncea* L. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, H Botany*. 2011;2(1):9-15.
105. Gürkan R, Ulusoy Hİ, Akçay M. Simultaneous determination of dissolved inorganic chromium species in wastewater/natural waters by surfactant sensitized catalytic kinetic spectrophotometry. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017;10:S450-S60.
106. Cervantes C, Campos-García J, Devars S, Gutiérrez-Corona F, Loza-Tavera H, Torres-Guzmán JC, et al. Interactions of chromium with microorganisms and plants. *FEMS microbiology reviews*. 2001;25(3):335-47.
107. Nath K, Singh D, Shyam S, Sharma YK. Effect of chromium and tannery effluent toxicity on metabolism and growth in cowpea (*Vigna sinensis* L. Saviex Hassk) seedling. *Research in Environment and Life Sciences*. 2008;1(3):91-4.
108. Chandra P, Kulshreshtha K. Chromium accumulation and toxicity in aquatic vascular plants. *The Botanical Review*. 2004;70(3):313-27.
109. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free radical biology and medicine*. 1995;18(2):321-36.
110. Koutras G, Schneider A, Hattori M, Valentine W. Studies on chromated erythrocytes. Mechanisms of chromate inhibition of glutathione reductase. *British journal of haematology*. 1965;11(3):360-9.
111. Schlatter C, Kissling U. Acute fatal bichromate poisoning. *Beitrage zur gerichtlichen Medizin*. 1973;30:382-8.
112. O'brien T, Xu J, Patierno SR. Effects of glutathione on chromium-induced DNA. Crosslinking and DNA polymerase arrest. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2001;222(1):173-82.
113. Matsumoto ST, Mantovani MS, Malagutti MIA, Dias AL, Fonseca IC, Marin-Morales MA. Genotoxicity and mutagenicity of water contaminated with tannery effluents, as evaluated by

- the micronucleus test and comet assay using the fish *Oreochromis niloticus* and chromosome aberrations in onion root-tips. *Genetics and Molecular Biology*. 2006;29(1):148-58.
114. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environmental health perspectives*. 2010;118(2):182-90.
115. Irfan M, Hayat S, Ahmad A, Alyemeni MN. Soil cadmium enrichment: Allocation and plant physiological manifestations. *Saudi journal of biological sciences*. 2013;20(1):1-10.
116. Patrick L. Toxic metals and antioxidants: Part II. The role of antioxidants in arsenic and cadmium toxicity. *Alternative medicine review*. 2003;8(2).
117. Castagnetto JM, Hennessy SW, Roberts VA, Getzoff ED, Tainer JA, Pique ME. MDB: the metalloprotein database and browser at the Scripps Research Institute. *Nucleic acids research*. 2002;30(1):379-82.
118. Chakraborty S, Dutta AR, Sural S, Gupta D, Sen S. Ailing bones and failing kidneys: a case of chronic cadmium toxicity. *Annals of clinical biochemistry*. 2013;50(5):492-5.
119. Bernard A. Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian Journal of Medical Research*. 2008;128(4):557.
120. Fulgenzi A, Vietti D, Ferrero ME. EDTA chelation therapy in the treatment of neurodegenerative diseases: an update. *Biomedicines*. 2020;8(8):269.
121. Priest N, Newton D, Day J, Talbot R, Warner A. Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. *Human & experimental toxicology*. 1995;14(3):287-93.
122. Cantilena Jr LR, Klaassen CD. Decreased effectiveness of chelation therapy with time after acute cadmium poisoning. *Toxicology and applied pharmacology*. 1982;63(2):173-80.
123. Cherian MG. Chelation of cadmium without increased renal cadmium deposition. *Environmental Health Perspectives*. 1984;54:243-8.
124. Strickland G, Hwang Y, Chang N, Blackwell R. Chronic industrial exposure to lead in 63 subjects. II. Evaluation of chelation therapy. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 1976;7(4):569-74.
125. Bradberry S, Vale A. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. *Clinical toxicology*. 2009;47(9):841-58.

126. Murata FSSAK, Aono H. Behavior of heavy metals in human urine and blood following calcium disodium ethylenediamine tetraacetate injection: observations in metal workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*. 1998;54(3):167-78.
127. Murata Y, Maehashi H, editors. BILIARY-EXCRETION OF ARSENIC COMPOUNDS. *Japanese Journal of Pharmacology*; 1985: JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOC EDITORIAL OFF, KANTOHYA BLDG GOKOMACHI
128. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, Barregard L. Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environmental health perspectives*. 2013;121(2):187-91.





ภาคผนวก



ภาคผนวก ก

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย

แบบบันทึกข้อมูลผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย

รหัสผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย.....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมศึกษาวิจัย

1.1 สัญชาติ

1.2 เพศ.....

1.3 อายุ.....ปี.....เดือน

1.4 น้ำหนัก.....กิโลกรัม

1.5 สถานภาพ โสด สมรส หม้าย หย่า/แยก

1.6 ศาสนา พุทธ คริสต์ อิสลาม ฮินดู อื่นๆ.....

1.7 อาชีพ

1.8 อายุการทำงาน..... ปี

2. ข้อมูลด้านสุขภาพ

2.1 สัญญาณชีพ (Vital sign)

Blood pressuremmHg

Temperature.....°C

Heart rate..... beats/min

Respiratory rate.....beats/min

2.1 โรคประจำตัว

โรคเบาหวาน

โรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมได้ (ความดันโลหิต $\geq 160/100$ มิลลิเมตรปรอท)

โรคไตวายหรือภาวะไตล้มเหลว

โรคมะเร็งที่รับเคมีบำบัด

โรคหัวใจ เช่นเส้นเลือดหัวใจตีบ ลิ้นหัวใจ หัวใจวาย

โรคเส้นเลือดสมอง เช่นเส้นเลือดสมองแตก เส้นเลือดสมองตีบ

○ โรคอื่นๆ ถ้ามีโปรดระบุ.....

2.2 ยาที่ใช้ประจำ

○ ยาเบาหวานหรือยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอื่นๆ

○ ยาสมุนไพร ยาพื้นบ้าน

○ อาหารเสริม โปรดระบุ.....

○ อื่นๆ โปรดระบุ.....

2.3 ประวัติการดื่มสุราและสูบบุหรี่

○ ดื่มสุรา ความถี่.....ครั้ง/สัปดาห์

○ สูบบุหรี่ ความถี่.....ครั้ง/สัปดาห์

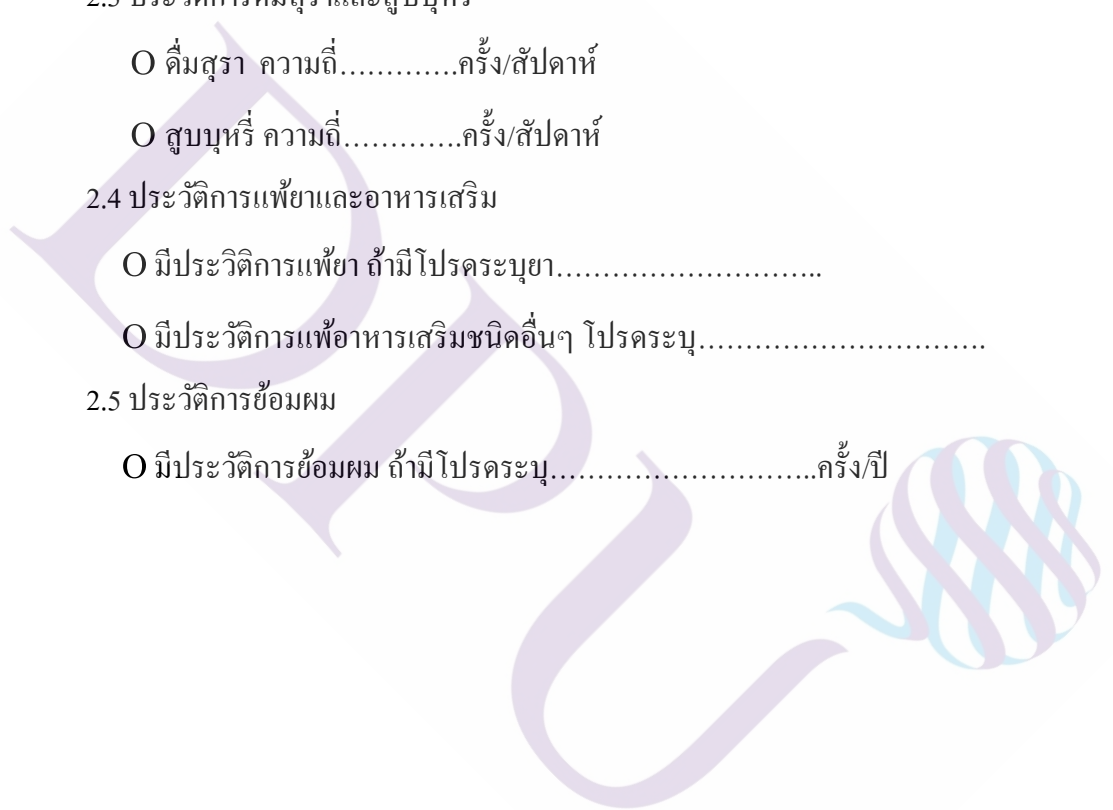
2.4 ประวัติการแพ้ยาและอาหารเสริม

○ มีประวัติการแพ้ยา ถ้ามีโปรดระบุยา.....

○ มีประวัติการแพ้ยาอาหารเสริมชนิดอื่นๆ โปรดระบุ.....

2.5 ประวัติการช็อกผม

○ มีประวัติการช็อกผม ถ้ามีโปรดระบุ.....ครั้ง/ปี



ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย



หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมศึกษาวิจัย (Consent form)

โครงการวิจัยเรื่อง การประเมินประสิทธิภาพการขับพิษโลหะหนักทางปัสสาวะโดย Mg EDTA

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....

อายุ.....ปี อาศัยบ้านเลขที่.....ถนน.....หมู่ที่.....แขวง/ตำบล

.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย หรือจะมีการชดเชยค่าตอบแทน ตลอดจนเงิน ทดแทนความเจ็บป่วยที่อาจเกิดขึ้นตามเหมาะสม

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลง

ที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์
ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถ
สืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการ
เปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและใน
คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ
รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย
ด้วยความเต็มใจ

จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

..... ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....



ภาคผนวก ค

หนังสือรับรองผลิตภัณฑ์ และข้อมูลผลิตภัณฑ์





ค.ม.1

ทะเบียนเลขที่ 201110884

คำขอเลขที่ 180135158

หนังสือสำคัญแสดงการจดทะเบียนเครื่องหมายการค้า เครื่องหมายบริการ
ออกให้แก่อ

นายพรหมพัฒน์ กาศิเดอิมวัฒน์

เพื่อแสดงว่าเครื่องหมายนี้ ใช้จดทะเบียนไว้แล้ว ตามพระราชบัญญัติเครื่องหมายการค้า พ.ศ. 2534
แก้ไขเพิ่มเติมโดยพระราชบัญญัติเครื่องหมายการค้า (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2543 และพระราชบัญญัติเครื่องหมายการค้า
(ฉบับที่ 3) พ.ศ. 2559

จำพวกที่ 5 อาหารเสริมให้สัตว์เลี้ยง

การจดทะเบียนเครื่องหมายการค้านี้ มีอายุ 10 ปี นับแต่วันที่จดทะเบียน และอาจต่ออายุได้ทุก ๆ 10 ปี
จดทะเบียน ณ วันที่ 19 ตุลาคม พ.ศ. 2561

ออกให้ ณ วันที่ 13 พฤษภาคม พ.ศ. 2563

MagEDTA



กองเครื่องหมายการค้า

กรมทรัพย์สินทางปัญญา

หมายเหตุ

การต่ออายุการจดทะเบียน สามารถยื่นขอได้ภายในสามเดือนก่อนวันสิ้นสุดอายุ หรือภายในหกเดือนนับแต่
วันสิ้นสุดอายุ กรณียื่นขอต่ออายุภายหลังวันสิ้นสุดอายุผู้ขอจะต้องชำระค่าธรรมเนียมเพิ่มร้อยละสี่สิบของจำนวนค่าธรรมเนียม
การต่ออายุ (สิ้นสุด ณ วันที่ 18 ตุลาคม พ.ศ. 2571)

แบบ สบ.5

เลขรับที่ 1020 6761/59 พ.
วันที่ 19 ต.ค. 2559

ใบจดทะเบียนอาหาร/แจ้งรายละเอียดอาหาร

- ขอจดทะเบียนอาหาร
 ขอแจ้งรายละเอียดอาหาร

- ผลิตภัณฑ์
 นำเข้า 12463/59

ชื่ออาหาร	ประเภทอาหาร/ฉบับที่.....	เลขสารบบอาหาร
แมกเอดต้า (ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร) MagEDTA (Dietary Supplement Product)	ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (ฉบับที่ 293) พ.ศ. 2548 และ (ฉบับที่ 309) พ.ศ. 2550	74-1-02855-1-0039

ลงชื่อ..... ผู้อนุญาต
(นางสาวนฤมล นิตรสง่า)
(..... นวัตกรรมอาหารและอาหารสุขภาพพิเศษ)
ตำแหน่ง.....
วันที่..... ๒๖ ส.ค. 2559

FLASH AGE

บริษัท แฟลช-เอจ จำกัด
181-1 หมู่ 6 ต.ท่าทราย อ.เมืองสมุทรสาคร จ.สมุทรสาคร 74000
FLASH-AGE CO., LTD.
181-1 Moo. 6 Thasai, Muang Samutsakhon, thailan 74000

ข้อมูลผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

แมกเอดต้า (ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร)

MagEDTA (Dietary Supplement Product)

น้ำหนักต่อแคปซูล : 600 มิลลิกรัม/แคปซูล

วิธีรับประทาน : รับประทานวันละ 2 แคปซูล ก่อนอาหาร 30 นาที วันละ 2 มื้อ เข้า-เย็น

วิธีการเก็บรักษา : ควรเก็บไว้ในที่แห้งและเย็น

อายุการเก็บรักษา : 2 ปีนับจากวันผลิต

เลขรับที่ (จด) 6761/ดยผ
วันที่ 19 ต.ค. 2559

สูตรส่วนประกอบผลิตภัณฑ์	
ส่วนประกอบผลิตภัณฑ์	ปริมาณ/แคปซูล (mg.)
Active Ingredient	
Pineapple Fiber	200
Magnesium amino acid chelated 20%	200
Mulberry powder	100
Grape seed extract	0.35
Green tea extract powder	3.4
Reishi Extract	0.25
Inactive Ingredient	
White Capsule No. 0	96
- Gelatin 94.08 มก.(USP)	
- Titanium Dioxide 1.92 มก.(USP)	
Total	600.00

น.ส. อัมภิกา จันทร์พูน

(นางสาวอัมภิกา จันทร์พูน)

QA



Certificate of Registration

This certificate has been awarded to

FLASH - AGE COMPANY LIMITED

181/1 Moo 6, Tumbon Thasai, Amphor Meuang Samutsakhon,
Samutsakhon Province 74000 Thailand

In recognition of the organization's Food Safety Management System which complies with

HACCP

The scope of activities covered by this certificate is defined below

**Manufacture of Healthcare Products and
Health Drinks such as Herbal Teas, Fruity Comply with Codex GMP**

Certificate Number:

67862/A/0001/NA/En

Date of Issue: (Original)

24 February 2015

Date of Issue:

24 February 2015

Issue No:

1

Expiry Date:

23 February 2018

Issued by:

On behalf of the Schemes Manager



ชื่อ-นามสกุล

ประวัติการศึกษา

ตำแหน่งงาน

ผลงานตีพิมพ์

ทุนการวิจัย

ประวัติผู้วิจัย

ณัฐวุฒิ วงษ์ดีไทย

พ.ศ. 2557 แพทยศาสตร์บัณฑิต

Gullas Collage of Medicine, University of the Visayas,
Philippines

พ.ศ. 2551 วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เวชศาสตร์เขตร้อน)
มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2547 วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เทคนิคการแพทย์)
มหาวิทยาลัยรังสิต

เซลเมคคลินิก

Srimanote P, **Wongdeethai N**, Jieanampunkul P, *et al.*

Recombinant ligA for leptospirosis diagnosis and ligA
among the *Leptospira* spp. clinical isolates. *J Microbiol
Methods*. 2008; 72(1): 73-81.

Nickerson EK, Wuthiekanu V, Kumar V, Amornchai P,
Wongdeethai N, Chheng K, *et al.* Emergence of
Community-Associated Methicillin-Resistant
Staphylococcus aureus Carriage in Children in
Cambodia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 84(2): 313–
317.

บริษัท เซลแทค จำกัด