บทที่ 1
บทนำและวัตถุประสงค์

ในปัจจุบันมีการปนเปื้อนของเอสโตรเจน (estrogen) และสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพคล้ายเอสโตรเจน (xenoestrogen) ในแหล่งน้ำซึ่งเป็นปัญหาที่ทวีความรุนแรงขึ้นทุกขณะ สารออกฤทธิ์เหล่านี้บางชนิดเป็นสารที่ใช้ในชีวิตประจำวัน เป็นสารที่ปนอยู่ในเครื่องดื่ม ติดมากับอาหาร หรือแม้แต่ปนอยู่ในอากาศที่เราหายใจเข้าไปทุกวัน แหล่งน้ำธรรมชาติถูกปนเปื้อนจากของเสียโรงงานอุตสาหกรรม เป็นของเสียที่มีสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ได้คล้ายฮอร์โมนเพศเอสโตรเจนแต่อาจมีโครงสร้างทางเคมีที่ไม่เหมือนกับเอสโตรเจนที่ร่างกายสร้างขึ้นซึ่งการปนเปื้อนเหล่านี้อาจเกิดจากการปล่อยน้ำเสียจากฟาร์มปศุสัตว์และน้ำเสียจากครัวเรือน โดยการเข้าสู่สิ่งแวดล้อมของเอสโตรเจนอาจมาจากของเสียขับออกจากร่างกายของสิ่งมีชีวิตโดยเฉพาะอย่างยิ่งปัสสาวะ ซึ่งอยู่ในรูปของสารประกอบพวกกลูคูโรไนด์(glucuronide) และ ซัลเฟต (sulfate) ที่มีความว่องไวในการทำปฏิกิริยาและมีความเสถียรต่ำ เมื่อปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อมจึงมักเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูปของเอสโตรเจนอิสระ ปริมาณเอสโตรเจนที่ขับออกจากร่างกายมีตั้งแต่ 2 ถึง 250 ไมโครกรัมต่อวัน (William and Stancel, 1996) โดยปริมาณแตกต่างกันขึ้นอยู่กับเพศ (หญิงหรือชาย) ช่วงรอบเดือนและสภาวะตั้งครรภ์ของเพศหญิง เนื่องจากในฟาร์มปศุสัตว์มีการใช้ยาจำพวกสเตอรอยด์ในสัตว์โดยใช้เพื่อการคุมกำเนิด การป้องกันความผิดปกติในการสืบพันธุ์ (Refsdal, 2000) จึงเป็นตัวการสำคัญของการปนเปื้อนของเอสโตรเจนสู่สิ่งแวดล้อม เอสโตรเจนสำคัญที่พบในสัตว์ คือ เอสโตรน เอสตร้าไดออล และ17α-เอสตร้าไดออลซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับมนุษย์แล้วในสัตว์จะสูงมากกว่าถึงร้อยละ 56 (Danish EPA, 2003) โดยปริมาณของเอสโตรเจนในสัตว์ขึ้นอยู่กับปริมาณของชนิดและสปีชีส์ของสัตว์นั้น ๆ

ปริมาณของเอสโตรเจนที่ตรวจพบในน้ำทิ้งที่มาจากบ้านเรือนและชุมชนมีความเข้มข้นอยู่ในช่วง 490 นาโนกรัมต่อลิตร ซึ่งเป็นความเข้มข้นที่สูงพอที่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิตในแหล่งน้ำได้ (Belfroid *et al.*, 1999) ส่วนใหญ่แล้วเอสโตรเจนในน้ำทิ้งจากบ้านเรือนและชุมชนจะถูกปล่อยออกสู่ระบบท่อระบายน้ำโสโครกและสุดท้ายก็จะถูกปล่อยลงสู่แหล่งน้ำธรรมชาติ และมีการดูดซับเอสโตรเจนเข้าสู่ดินและซึมเข้าสู่น้ำใต้ดิน อีกทั้งยังพบว่าการใช้ปุ๋ยธรรมชาติ (ปุ๋ยคอก)

ในพื้นที่เกษตรกรรมอาจเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้มีการนำพาสารเอสโตรเจนไปสู่น้ำผิวดินและน้ำใต้ดิน (Bushee *et al.*,1998; Nichols *et al.*,1997; Peterson *et al.*, 2001; Shore *et al.*,1995)

จากข้อมูลข้างต้นสามารถกล่าวได้ว่าแหล่งที่มาที่สำคัญของเอสโตรเจนในสิ่งแวดล้อม คือ มนุษย์และสัตว์ ซึ่งสามารถขับถ่ายออกได้ทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ ทำให้น้ำทิ้งที่มาจากบ้านเรือนและชุมชนเป็นแหล่งที่มาสำคัญของเอสโตรเจนที่พบในสิ่งแวดล้อม ซึ่งเมื่อน้ำทิ้งเหล่านี้ผ่านเข้าสู่กระบวนการบำบัดน้ำเสียแล้วปล่อยออกสู่สิ่งแวดล้อมก็ยังคงมีปริมาณของเอสโตรเจนหลงเหลืออยู่ เนื่องจากกระบวนการบำบัดน้ำเสียในปัจจุบันไม่สามารถที่จะกำจัดเอสโตรเจนออกจากน้ำเสียได้ทั้งหมด ทำให้มีการ์ปนเปื้อนของเอสโตรเจนในสิ่งแวดล้อม ซึ่งความเข้มข้นอยู่ในระดับที่สูงพอที่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อสิ่งมีชีวิตในแหล่งน้ำได้ ทำให้พฤติกรรมทางเพศของสิ่งมีชีวิตเปลี่ยนแปลงไปเช่น ทำให้ระดับปริมาณอสุจิในเพศผู้ลดลงและมีลักษณะความเป็นเพศเมียในหมู่ประชากรของสัตว์มากขึ้น (Purdom *et al.*, 1994; Harries *et al.*, 1996; Harries *et al.*, 1999; Jobling *et al.*, 1998) ผลของเอสโตรเจนต่อการเกิดมะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งมดลูก มะเร็งรังไข่ ซึ่งเป็นมะเร็งชนิดที่สัมพันธ์กับฮอร์โมนในร่างกายและโรคหัวใจขาดเลือด มีอุบัติการต่ำกว่าในเอเชียและยุโรปตะวันออกเมื่อเทียบกับประเทศตะวันตก มีรายงานว่าประเทศญี่ปุ่นมีอัตราเสี่ยงต่อโรคมะเร็งที่พึ่งฮอร์โมนต่ำสุด ผู้อพยพชาวเอเชียที่อยู่ในประเทศตะวันตกที่ยังรับประทานอาหารตามประเพณีดั้งเดิมของตนมีอัตราเสี่ยงต่อโรคไม่สูงขึ้น ส่วนในกลุ่มที่บริโภคอาหารจำพวกถั่วเมล็ดแห้งและซุปเต้าเจี้ยวมากมีอัตราเสี่ยงต่อโรคสูงขึ้น (Wellness & Occupational Health Service Center, 1967)

ปัญหาการตรวจสอบการปนเปื้อนของเอสโตรเจนในแหล่งน้ำธรรมชาติซึ่งยังไม่มีการใช้เทคนิคทางชีวภาพในการตรวจสอบเอสโตรเจนที่ปนเปื้อนในแหล่งน้ำ อาหาร น้ำดื่มและสมุนไพรที่เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแต่โดยส่วนใหญ่แล้วจะใช้วิธีทางเคมีซึ่งสามารถระบุปริมาณสารได้อย่างแม่นยำแต่ไม่สามารถระบุปริมาณที่ออกฤทธิ์ทางชีวภาพได้ โดยการวิเคราะห์ทางเคมีนั้นมีข้อจำกัดสองประการ คือ การวิเคราะห์แยกชนิดของสารเอสโตรเจนหรือสารที่ออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนต้องแยกทีละสารและต้องทราบชนิดของสารเป้าหมายแต่ละตัวเสียก่อนแต่ในปัจจุบันมีสารที่ออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนเป็นจำนวนมาก การวิเคราะห์แยกชนิดแต่ละชนิดย่อมทำให้เกิดปัญหาทาง

เทคนิค อีกประการหนึ่งการตรวจสอบทางเคมีซึ่งต้องมีค่าใช้จ่ายที่สูงและต้องใช้เวลา อีกทั้งการตรวจสอบพบว่ามีสารเอสโตรเจนหรือสารออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนไม่สามารถทราบฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างแม่นยำได้ ซึ่งการพัฒนาเทคโนโลยีเซลล์เพื่อใช้ในการตรวจสอบเอสโตรเจนนั้นจะสามารถบอกได้ว่าเอสโตรเจนที่ปนเปื้อนในแหล่งน้ำสามารถออกฤทธิ์กับเซลล์ได้จริงซึ่งจะสะท้อนให้เห็นการออกฤทธิ์ต่อสิ่งมีชีวิตจริง ๆ และยังสามารถใช้ควบคู่ไปกับวิธีการตรวจสอบทางเคมี นอกจากนี้ยังช่วยให้เป็นทางเลือกหนึ่งที่นำมาใช้ตรวจสอบเอสโตรเจนที่สามารถทำได้เป็นประจำ (routine)ในห้องปฏิบัติการ สามารถใช้ตรวจสอบตัวอย่างน้ำจากแหล่งน้ำธรรมชาติและผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีหน่วยงานใดที่ทำการตรวจสอบโดยใช้วิธีทางชีวภาพเป็นประจำ

หลังจากงานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ คาดว่าจะสามารถใช้ข้อมูลที่ได้ซึ่งเป็นพื้นฐานที่สำสำคัญในการพัฒนากระบวนการใช้เซลล์มะเร็งบางชนิดในการตรวจสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารเอสโตรเจนและสารออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนที่ปนเปื้อนในแหล่งน้ำธรรมชาติและในผลิตภัณฑ์ที่ใช้อุปโภคบริโภคในชีวิตประจำวันได้

วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนากระบวนการใช้เซลล์มะเร็งบางชนิดในการตรวจสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสารเอสโตรเจนและสารออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนที่ปนเปื้อนในแหล่งน้ำธรรมชาติและในผลิตภัณฑ์ที่ใช้อุปโภคบริโภคในชีวิตประจำวัน