

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

สารตัวทำละลายอินทรีย์ เป็นสารเคมีประเภทหนึ่งที่ได้มีการศึกษากันมากถึงความเป็นพิษต่อตับทั้งในมนุษย์ และในสัตว์ทดลอง เนื่องจาก มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในโรงงานอุตสาหกรรมต่าง ๆ โดยเฉพาะสารตัวทำละลายอินทรีย์ในกลุ่มที่เข้ากันได้กับฮาโลฮาโลเจน (Halogenated hydrocarbon organic solvents) เนื่องจาก มีคุณสมบัติในการทำละลายสูง และมีความคงตัวที่ดี (Commission of the European Communities, 1986) ยกตัวอย่างเช่น carbon tetrachloride และ chloroform ซึ่งเคยได้รับความนิยมนำมาใช้กันมากในโรงงานอุตสาหกรรม แต่ต่อมาพบว่าสารทั้งสองนี้ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ และโดยเฉพาะมีพิษต่อตับสูงมาก เมื่อเปรียบเทียบกับสารในกลุ่มเดียวกัน (Plaa *et al.*, 1958; Klaassen และ Plaa, 1966; Lundberg *et al.*, 1986; Berger และ Sozeri, 1987) โดยพบว่าค่า ED₅₀ ของการทำให้เพิ่มระดับเอนไซม์ตับ alanine aminotransferase (ALT) ของ carbon tetrachloride และ chloroform มีค่าค่อนข้างต่ำมาก เมื่อเทียบกับขนาดของสารที่ทำให้หนูถีบจักรถึงแก่ความตายจำนวนครึ่งหนึ่ง (LD₅₀) ซึ่งแสดงถึงความเป็นพิษต่อตับค่อนข้างสูง ดังแสดงในตารางที่ 1 ในปัจจุบันจึงมีข้อจำกัดโดยมีการนำมาใช้ในงานบางชนิดเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามก็บ่งบอวยังมีการนำมาใช้ทั่วไป เช่น ใช้ในการสกัดสาร สกัดแร่สารเคมี และใช้วิเคราะห์ในห้องทดลอง ในโรงงานอุตสาหกรรมเคมี หรือในโรงงานเภสัชกรรม (Dossing และ Skinhoj, 1985) นอกจากนั้นยังมีการนำมาใช้ในโรงพิมพ์ (cleaning agent) และใช้ในการทำความสะอาดสิ่งทอ หรือขบวนการขจัดคราบไขมันในโรงงานโลหะหนัก (degreasing agent) เป็นต้น

ตารางที่ 1 แสดงค่า LD₅₀ และ ED₅₀ ของหนูถีบจักรเมื่อได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ

สารตัวทำลายอินทรีย์	LD ₅₀ (mmol/kg) (24 ชั่วโมง)	ED ₅₀ (mmol/kg) (ALT activity)
Carbon tetrachloride	28	0.01
Chloroform	14	2.3
Dichloromethane	23	-
1,1,1-Trichloroethane	37	25
1,1,2-Trichloroethane	3.7	1.8
Trichloroethylene	24	18
Tetrachloroethylene	28	28

หมายเหตุ : ตารางที่ 1 แสดงค่า mean lethal dose (LD₅₀) ของหนูถีบจักร เมื่อได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง และผลความเป็นพิษต่อตับ แสดงโดยค่า ED₅₀ จากรายงานของ Klaassen และ Plaa (1966)

ในปัจจุบัน ได้มีการนำเอาสารตัวทำลายอินทรีย์ตัวอื่น ซึ่งมีพิษต่ำกว่ามาใช้ทดแทน เช่น 1,1,1- trichloroethane, trichloroethylene และ tetrachloroethylene เป็นต้น แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองต่อมา พบว่าเมื่อสัตว์ทดลองได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์เหล่านี้ในขนาดต่ำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงชิ้นเล็กน้อยเกิดขึ้นที่เนื้อเยื่อตับ (Buben และ O'Flaherty, 1985; Quast *et al.*, 1988; Okino *et al.*, 1991) นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาถึงผลต่อตับของสารเหล่านี้ในมนุษย์ พบว่า ทำให้เกิดพิษต่อตับได้เช่นกัน โดยส่วนใหญ่จะรายงานถึงคนงานที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมและได้ทำงานสัมผัสสูงสุดมสารระเหยเหล่านี้อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะตรวจพบความผิดปกติของหน้าที่ตับ ซึ่งจะสัมพันธ์กับการเปลี่ยนของเนื้อเยื่อตับ (Elofsson *et al.*, 1980; Sotaniemi *et al.*, 1982) ในผู้ป่วยบางรายมีอาการของโรคตับเกิดขึ้น ถึงขั้นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (Thiele *et al.*, 1982; Hodgson *et al.*, 1989)

โดยพบว่าบางรายมีภาวะ fatty liver และบางรายถึงกับมีภาวะ cirrhosis เกิดขึ้น

ในการศึกษาทางด้านกลไกในการทำให้เกิดพิษต่อตับของสารตัวทำลายอินทรีย์ Andrew และ Snyder (1992) ได้รวบรวมข้อมูลสรุปโดยรวมได้ว่า กลไกเหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับการเกิดเมแทบอลิซึมของสารเคมี โดยเอนไซม์ตับในกลุ่ม mixed-function oxidase ซึ่งจะได้สารเมแทบอลิต์ หรือผลิตภัณฑ์ที่มีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาต่อไป โดยที่มีการศึกษากันมากในสารต้นแบบคือ carbon tetrachloride จนเป็นที่ทราบค่อนข้างแน่ชัดแล้วว่าจะมีภาวะ lipid peroxidation เกิดขึ้น ทำให้มีการทำลายเซลล์เมมเบรนของเซลล์ตับ ส่งผลทำให้เซลล์ตับถูกทำลายได้ นอกจากนั้นแล้ว สารเมแทบอลิต์ที่ไวต่อปฏิกิริยา อาจมีคุณสมบัติในการจับอย่างเหนียวแน่นกับ macromolecules เช่น โปรตีน หรือ DNA, RNA เป็นต้น ซึ่งอาจทำให้เกิด mutation และเกิดมะเร็งได้ (Cunningham et al, 1981) ส่วนการศึกษากลไกเฉพาะสำหรับสารตัวทำลายตัวอื่นนั้น ยังไม่เป็นที่ทราบในรายละเอียด แต่มักเกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงสารเคมีในตับโดยผ่านขบวนการ mixed-function oxidase เช่นเดียวกัน

ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า ยังไม่มีการวิเคราะห์หน้าที่ตับทางเลือดชนิดใดที่มีความสมบูรณ์แบบที่สุด (Editorial, 1982) มีเพียงบางชนิดเท่านั้นที่สามารถวัดการทำงานของตับได้ เช่น ระดับของ serum albumin และ prothrombin time เป็นต้น ซึ่งจะบ่งถึงหน้าที่การสังเคราะห์ของเซลล์ตับ แต่อย่างไรก็ตามทั้ง 2 วิธี มีความไวน้อยในการวัดหน้าที่ตับ ส่วนการวิเคราะห์ค่าเคมีคลินิกอื่น ๆ เช่น ระดับเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่อยู่ใน cytoplasm พบว่าจะมีความไวในการบ่งบอกโรคตับหลายชนิดเช่น ภาวะ liver injury, necrosis, hepatitis เป็นต้น สำหรับเอนไซม์ ALT จะมีความไวและความจำเพาะมากกว่าเอนไซม์ AST เนื่องจากจะพบเอนไซม์ ALT ในปริมาณสูง เฉพาะในเซลล์ตับเท่านั้น ส่วนเอนไซม์ AST สามารถพบได้ทั่วไปทั้งในตับ, กล้ามเนื้อหัวใจ, ไต, สมอง และปอด เป็นต้น อย่างไรก็ตามแม้ว่าการวัดระดับเอนไซม์ transaminase ในเลือด จะมีความไวสูง แต่ก็บ่งชี้ถึงภาวะเซลล์ตับถูกทำลายมากกว่าจะวัดหน้าที่ตับ (Reichling และ Kaplan, 1988; Cornelius, 1991; Hurtuk และ Krefetz, 1992) พาน้องเดียวกัน การวัดระดับ serum bilirubin, alkaline phosphatase (ALP) และ serum gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)จะเป็นตัววัดที่ดีสำหรับภาวะ cholestasis แต่ก็ด้วยความสามารถในการวัดหน้าที่การทำงานของตับเช่นกัน นอกจากนั้นพบว่า ALP จะสูงขึ้นเมื่อหนูขาวได้รับ carbon tetrachloride หรือในผู้ป่วย alcoholic hepatitis, obstructive jaundice และ nonspecific liver

disease เป็นต้น แต่เอนไซม์ ALP จะไม่มีความจำเพาะต่อโรคตับ เนื่องจากสามารถพบได้ในอวัยวะอื่น ๆ อีก เช่น กระดูก, ลำไส้เล็ก, ไต และรก เป็นต้น สำหรับระดับเอนไซม์ GGT แม้ว่าจะมีความไวสูงในการบ่งชี้ภาวะ cholestasis ซึ่งจะสัมพันธ์กับระดับเอนไซม์ ALP จะพบระดับเอนไซม์ GGT สูงขึ้นในผู้ป่วย alcoholic liver disease แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากเป็น microsomal enzyme จึงสามารถถูกรบกวนจากยาบางชนิดได้ (Editorial, 1982; Hurtuk และ Krefetz, 1992) และยังสามารถตรวจพบเอนไซม์ GGT ในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้อีก นอกจากตับ เช่น ไต, ม้าม, ตับอ่อน, หัวใจ และสมอง เป็นต้น

ในจำนวนหน้าที่การทำงานของตับซึ่งมีอยู่มากมาย มีหน้าที่พื้นฐานสิ่งหนึ่งได้แก่ การสร้างและขับถ่ายน้ำดี กรดน้ำดีเป็นสารอินทรีย์ที่มีอยู่มากในน้ำดี และมีความสำคัญทำให้เกิดการไหลของน้ำดี เซลล์ตับจะสร้างกรดน้ำดีโดยใช้คอเลสเตอรอลเป็นโมเลกุลตั้งต้น ในมนุษย์ กรดน้ำดีที่สังเคราะห์คือ cholic acid และ chenodeoxycholic acid ซึ่งกรดน้ำดีปฐมภูมิทั้ง 2 ชนิดนี้ส่วนใหญ่จะถูก conjugate ด้วย glycine หรือ taurine ก่อนจะถูกขับออกสู่ท่อน้ำดี canaliculus เมื่อกรดน้ำดีถูกขับมาอยู่ใน canaliculus จะทำให้เกิดความดัน osmotic ทำให้มีการไหลของน้ำดีเกิดขึ้น น้ำดีส่วนใหญ่จะถูกเก็บสะสมอยู่ในถุงน้ำดีในช่วงเวลาอดอาหารหรือขณะนอนหลับ ในขณะที่ในช่วงหลังอาหาร ถุงน้ำดีจะถูกกระตุ้นให้หดตัว ปลดปล่อยน้ำดีเข้าสู่ลำไส้เล็ก เพื่อทำหน้าที่ย่อยสลายไขมัน กรดน้ำดีส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมกลับมายังตับ (enterohepatic circulation) ซึ่งส่วนใหญ่จะเกิดที่ผนังลำไส้เล็กส่วนปลายโดยวิธี carrier-mediated pathway และตับจะมีประสิทธิภาพสูงในการลำเลียงกรดน้ำดีจาก portal vein กลับสู่เซลล์ตับโดยวิธี carrier-mediated pathway ทำให้ระดับกรดน้ำดีในระบบไหลเวียนโลหิตทั่วไปมีค่าต่ำมาก กรดน้ำดีที่ถูกสกัดได้จะกลับเข้าสู่วงจรการไหลของน้ำดีอีกครั้ง ซึ่งในวันหนึ่ง ๆ จะเกิดวงจรเช่นนี้โดยเฉลี่ยประมาณ 6-8 รอบ กรดน้ำดีจำนวนน้อย (<10%) จะถูกขับออกทางอุจจาระ แบคทีเรียที่อยู่ในลำไส้เล็กส่วนปลาย และในลำไส้ใหญ่จะสามารถ deconjugate และรีดิวซ์กรดน้ำดี cholic acid และ chenodeoxycholic acid ให้ได้เป็นกรดน้ำดีทุติยภูมิ deoxycholic acid และ lithocholic acid ตามลำดับ ซึ่งกรดน้ำดีทุติยภูมิดังกล่าวนี้ จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ตับ และเข้าสู่วงจร enterohepatic circulation ต่อไป

เมื่อทำการวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด ในภาวะปกติ จะพบว่ามีความเข้มข้นน้อยมาก เนื่องจากตับมีความสามารถสูงในการลำเลียงกรดน้ำดีกลับเข้าเซลล์ตับ แต่อย่างไรก็ตาม แม้ว่าจะมีมีประสิทธิภาพสูง ก็ไม่สมบูรณ์เลยทีเดียว ระดับกรดน้ำดีในเลือดจะมีค่าเปลี่ยนแปลงได้ขึ้นกับช่วงเวลารับประทานอาหาร โดยพบว่าระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีระดับต่ำที่สุดระหว่างอดอาหาร

และมีระดับสูงสุดในช่วงหลังอาหาร 1-3 ชั่วโมง ในคนที่มีสุขภาพดี การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือดจะบ่งบอกถึงอัตราการดูดซึมกลับที่ลำไส้เล็ก

จากหน้าที่หลักของตับในการสร้างและลำเลียงกรดน้ำดี แสดงให้เห็นว่า เมื่อใดก็ตามที่เซลล์ตับถูกบกพร่องกลไกในการลำเลียงสาร แม้ในบางขั้นตอน ก็อาจจะส่งผลกระทบทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับกรดน้ำดีในเลือดได้

ดังที่ได้กล่าวมาบ้างแล้วในเบื้องต้นว่า นอกจากการศึกษาเกี่ยวกับสาร carbon tetrachloride ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดพิษต่อตับได้อย่างสูงแล้ว ยังไม่เป็นที่ทราบในรายละเอียดแน่ชัดถึงกลไกของสารตัวทำลายอินทรีย์ตัวอื่นที่มีพิษต่ำ ต่อการทำลายเซลล์ตับ ไม่ว่าจะเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตาม ได้มีผู้ทำการศึกษาวิจัยหลายท่านได้รายงานว่ สามารถตรวจพบระดับกรดน้ำดีในเลือดสูงกว่าปกติในกลุ่มคนงานที่มีประวัติการได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ ไม่ว่าจะอยู่ในประเภท halogenated hydrocarbon หรือ non-halogenated hydrocarbon ก็ตาม (Edling *et al.*, 1984; Liss *et al.*, 1985; Franco *et al.*, 1986, 1989, 1991; Driscoll *et al.*, 1992) และในการศึกษาในสัตว์ทดลองก็ให้ผลเหมือนกัน (Gopinath *et al.*, 1980; Johnson *et al.*, 1985, Wang และ Stacey, 1990) จึงเป็นที่น่าสนใจว่าสารทำลายอินทรีย์เหล่านี้จะส่งผลกระทบต่อเซลล์ตับ จึงทำให้มีการเพิ่มของระดับกรดน้ำดีในเลือดได้

ในปี 1990 Kukongviriyapan และคณะได้ทำการศึกษา *in vitro* โดยศึกษาถึงผลของสารตัวทำลายอินทรีย์คือ 1,1,1-trichloroethane และ tetrachloroethylene ในขนาดต่ำ ต่อการขนส่งสารหลายชนิดโดยเซลล์ตับแยกของหนูขาว ผลการศึกษาพบว่าทั้ง trichloroethane และ tetrachloroethylene จะมีผลไปรบกวนการลำเลียงสารหลายชนิดเข้าสู่เซลล์ตับ ได้แก่ กรดน้ำดี taurocholate ยา ouabain และกรดอะมิโน α -aminoisobutyric acid ซึ่งจะสัมพันธ์กับการยับยั้ง $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase pump และระดับพลังงานภายในเซลล์

นอกจากการศึกษา *in vitro* แล้ว ในปีเดียวกัน Wang และ Stacey (1990) ก็ได้ทำการศึกษา *in vivo* โดยศึกษาการเพิ่มขึ้นของระดับกรดน้ำดีแต่ละชนิดในซีรัมหลังจากให้หนูขาวได้รับสาร trichloroethylene ซึ่งละลายใน corn oil ในขนาด 0.01, 0.1, 1, 5 และ 10 mmol/kg ทางช่องท้องวันละครั้งติดต่อกัน 3 วัน หลังจากให้สารครั้งสุดท้าย 4 ชั่วโมง จึงทำการเก็บตัวอย่างเลือด เพื่อนำไปวิเคราะห์หาระดับกรดน้ำดีแต่ละชนิด โดยใช้ HPLC ตลอดจนวัดเอนไซม์ตับ และระดับ bilirubin ในเลือด ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งให้หนูได้รับสาร

trichloroethylene ในความเข้มข้นต่าง ๆ โดยวิธีการสุดคม ผลการศึกษาพบว่าระดับกรดน้ำดีโดยรวมทั้งหมด และกรดน้ำดีบางชนิดในเลือด จะสูงขึ้นในกลุ่มทดลอง โดยเฉพาะกรดน้ำดี taurocholic acid มีค่าเพิ่มขึ้นไวที่สุด ในขณะที่หนูได้รับสารเคมีในขนาดต่ำที่สุด รองลงมาคือ กรดน้ำดี cholic acid ส่วนเอนไซม์ตับ ALT จะสูงขึ้นเมื่อหนูได้รับสารเคมีในขนาดสูงสุดเท่านั้น

Hamdan และ Stacey(1993)ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง trichloroethylene (TCY) กับระดับกรดน้ำดีแต่ละชนิดในซีรัม เพื่อจะให้เข้าใจถึงกลไกของสารตัวทำลายอินทรีย์ในการชักนำให้มีการเพิ่มขึ้นของกรดน้ำดีในเลือด โดยในกลุ่มทดลอง หนูขาวจะได้รับ TCY ขนาด 1 mmol/kg ทางช่องท้อง ทำการเก็บตัวอย่างเลือด ทาง abdominal aorta ที่เวลา 2,4,8 และ 16 ชั่วโมง หลังจากได้รับสาร วัดระดับกรดน้ำดีแต่ละชนิดในเลือดโดยใช้เครื่อง HPLC และวัดความเข้มข้นของ TCY และสารเมแทบอลิต์ trichloroethanol ในตับและในเลือด โดย gas chromatography พบว่าระดับกรดน้ำดีจะมีระดับสูงสุดที่เวลา 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นก็จะลดลงสู่ปกติภายในเวลา 16 ชั่วโมง และพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับกรดน้ำดีในเลือดกับความเข้มข้นของ TCY ซึ่งจะมีระดับสูงสุดทั้งในตับและในเลือดที่เวลา 4 ชั่วโมง หลังจากได้รับสารเช่นเดียวกัน และที่เวลา 16 ชั่วโมงจะไม่สามารถวัดระดับสาร TCY ได้ อย่างไรก็ตามเมื่อวัดระดับสารเมแทบอลิต์ พบว่า จะได้รับระดับสูงสุดที่เวลา 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับสาร TCY และยังคงอยู่ในระดับสูงเมื่อเวลา 16 ชั่วโมง ในจำนวนกรดน้ำดีที่วัดได้ พบว่ากรดน้ำดีที่มีระดับสูงสุดคือ cholic acid และ taurocholic acid ส่วนกรดน้ำดีชนิดอื่นก็คงพบว่ามีระดับสูงกว่ากลุ่มควบคุมเช่นกัน การวัดระดับกรดน้ำดีโดยรวมทั้งหมดในเลือดโดยวิธี enzymatic/colorimetric method ก็จะให้ผลเหมือนกันกับการวิเคราะห์ด้วย HPLC ซึ่งผู้วิจัยได้ให้ความเห็นว่า การที่กรดน้ำดีเพิ่มขึ้นจากการได้รับสาร TCY ในขนาดต่ำที่ทำการศึกษานี้ เกิดจากการไปรบกวนการขนส่งกรดน้ำดีโดยตับมากกว่าจะถึงขั้นทำลายเซลล์ตับ และปีเดียวกัน Bai และ Stacey (1993) ก็ได้ทำการศึกษานองเดียวกันคือ ศึกษาถึงผลของ TCY ต่อกระบวนการขนส่งกรดน้ำดีในเซลล์ตับแยกของหนูขาว ทั้งแบบ in vitro โดยตรง และแบบ in vivo ผสม in vitro คือ ให้หนูได้รับสาร TCY ในขนาด 1 mmol/kg ทางช่องท้อง หลังจากนั้นที่เวลา 2,4,8 และ 16 ชั่วโมง จึงทำการแยกเซลล์ตับมาทำการทดสอบ ผลการศึกษาพบว่า TCY สามารถยับยั้งการลำเลียงกรดน้ำดี cholic acid และ taurocholic acid ในขณะที่ไม่มีเอนไซม์ตัวออกจากเซลล์ หรือมีระดับ K^+ ในเซลล์ต่ำลง และพบว่าการยับยั้งการลำเลียงกรดน้ำดีเป็นแบบ noncompetitive inhibition การยับยั้งนี้จะเกิดในช่วง 4-

8 ชั่วโมง หลังจากได้รับสารเคมี และภายหลังจากได้รับสาร 16 ชั่วโมง การลำเลียงกรดน้ำดีเข้าสู่ตับจะกลับสู่ภาวะปกติ ซึ่งผู้วิจัยได้สรุปว่า TCY ในขนาดต่ำ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับกรดน้ำดีในซีรัม เนื่องจากการยับยั้งการลำเลียงกรดน้ำดีเข้าสู่เซลล์ตับ โดยที่ยังไม่ถึงขั้นทำลายเซลล์ตับ ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงของระดับกรดน้ำดีในเลือด อาจแสดงให้เห็นถึงผลรบกวนของสารเคมีต่อขบวนการทางสรีรวิทยาที่ปรากฏขึ้น โดยที่ยังไม่จำเป็นต้องมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ

นอกจากการศึกษาถึงผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ต่อการขนส่งกรดน้ำดีโดยตับแล้ว ผู้วิจัยส่วนใหญ่ได้ให้ความเห็นว่าการวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีความไวในการบ่งชี้ภาวะตับเสียหน้าที่ เหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน เช่น การวัดระดับเอนไซม์ตับ ALT, AST, GGT, ALP และ bilirubin เป็นต้น นอกจากนั้นแล้ว ยังคาดว่า อาจเป็นวิธีที่บ่งบอกภาวะการรบกวนหน้าที่ตับในระยะเริ่มแรกได้ โดยที่เซลล์ตับยังไม่ถูกทำลาย (Gopinath *et al.*, 1980; Edling *et al.*, 1984; Liss *et al.*, 1985; Franco *et al.*, 1986, 1991; Wang และ Stacey, 1990; Driscoll *et al.*, 1992) ความคิดเห็นเหล่านี้จะมีความสอดคล้องกับการศึกษาที่ได้สนใจศึกษากันเป็นเวลานาน ที่มีความเห็นส่วนใหญ่ว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีความไวเหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่ใช้กันอยู่ในการบ่งบอกภาวะของโรคตับหลายประเภท ซึ่งมีรายงานการศึกษามากมายทั้งในมนุษย์ และในสัตว์ทดลอง ในการศึกษาในมนุษย์ โดย Kaplowitz และคณะ (1973) ได้ทำการตรวจวัดหน้าที่ตับในผู้ป่วย hepatobiliary disease จำนวนทั้งหมด 26 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรค viral hepatitis (6 ราย), chronic persistent hepatitis (1 ราย), chronic active hepatitis (3 ราย), primary และ secondary biliary cirrhosis (2 และ 2 ราย ตามลำดับ), cryptogenic cirrhosis (3 ราย), common duct stricture (1 ราย) และ acute fatty liver (1 ราย) เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในซีรัมภายหลังจากอาหาร 2 ชั่วโมง จะมีความไวในการวัดความผิดปกติของโรคตับได้ทั้ง 26 ราย นอกจากนั้นแล้วยังพบว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือดมีความไวเหนือกว่า ตัวชี้วัดอื่น ๆ เช่น BSP, ALP, FBA (fasting bile acid), ALT, AST และ bililubin ในปีต่อมา Korman และคณะ (1974) ได้ทำการตรวจวัดระดับกรดน้ำดีในซีรัม (conjugated of cholic acid) โดยวิธี radioimmunoassay ในผู้ป่วย chronic active liver disease (active hepatitis) จำนวน 38 ราย เปรียบเทียบกับตัวชี้วัดอื่นที่เคยใช้ เช่น bilirubin, ALP, และ AST เป็นต้น ผลการศึกษาพบว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีความไวเหนือกว่าตัวชี้

วัดอื่น ๆ ในทำนองเดียวกัน Fausa และ Gjone (1976) ได้ทำการวัดระดับกรดน้ำดีในซีรัม โดยใช้วิธี enzymatic-fluorimetric method ในผู้ป่วยโรคตับ 43 ราย ประกอบด้วยผู้ป่วย cholestasis hepatobiliary diseases และ parenchymatous diseases พบว่า ทั้งระดับ FBA และ postprandial bile acid มีแนวโน้มที่จะมีความไวในการทดสอบภาวะโรคตับเหล่านี้ เหนือกว่า bilirubin, AST และ ALT และรายงานของ Skrede และคณะ (1978) ก็ให้ผลทำนองเดียวกัน โดยจากการตรวจวัดหน้าที่ตับในผู้ป่วยโรคตับประเภทต่างๆ เช่น acute viral hepatitis, acute chronic hepatitis, chronic persistent hepatitis, alcoholic cirrhosis และ primary biliary cirrhosis เป็นต้น จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 173 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายจะมีระดับ SBA สูงกว่าค่าปกติ (4.38 ± 1.16 และ 4.66 ± 1.06 mol/liter ในผู้หญิง และผู้ชาย ตามลำดับ) อย่างน้อย 5 เท่า ซึ่งผู้วิจัยได้ให้ความเห็นว่า การวัดระดับ SBA จะมีความไวในการบ่งชี้ภาวะโรคตับ เหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมตัวอื่น ๆ ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลอง ก็ให้ผลการศึกษาล้ำคลึงกับการศึกษาในมนุษย์ คือพบว่า การวัดระดับ SBA มีความไวในการบ่งบอกภาวะโรคตับ hepatobiliary disease ได้ดีกว่าตัวชี้วัดเดิม (Kroker and Romer, 1984; Johnson et al.; Jensen, 1991) แต่อย่างไรก็ตาม โดยความเห็นส่วนใหญ่ เห็นว่า การวัดระดับ SBA ยังไม่มีความจำเพาะ ในการวินิจฉัยแยกประเภทของโรคตับได้ และ มีผู้วิจัยบางท่านแสดงความเห็นว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด ไม่ได้มีความไวเหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่ใช้ในการวิเคราะห์ภาวะโรคตับ (Rickers et al., 1982)

ดังนั้น ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยมีความสนใจที่จะศึกษาถึงผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ที่มีพิษต่ำ โดยเลือกสาร 1,1,1-trichloroethane และ trichloroethylene เป็นตัวแทนในการศึกษาครั้งนี้ ซึ่งจะกล่าวถึงคุณลักษณะของสารทั้งสองในตอนท้ายของบทนี้ การศึกษาครั้งนี้ต้องการศึกษาถึง ผลของสารเคมีดังกล่าวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับกรดน้ำดีในเลือดว่าจะสามารถนำมาเป็นตัวชี้วัดถึงหน้าที่ของตับ จากการได้รับสารเคมีเหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่ใช้ทั่วไปในปัจจุบันหรือไม่ นอกจากนั้นแล้ว ยังมีความสนใจที่จะศึกษาถึงผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ต่อการขนส่งขับถ่ายสารประเภทอื่นโดยตับ เนื่องจากมีหน้าที่ลำเลียงกรดน้ำดีแล้ว ยังทำการลำเลียงสารอื่นจำนวนมาก โดยที่ได้มีการศึกษามากและทราบดีว่า ระบบลำเลียงของเซลล์อาจแบ่งได้อย่างน้อยที่สุดเป็นระบบลำเลียงกรดน้ำดี, สาร anion, กรดไขมัน, สาร cation และสารโลหะหนัก (Klaassen และ Watkins, 1984) การลำเลียงสารเข้าสู่ตับเป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยพลังงานโดยที่กลไกการลำเลียงสารแต่ละชนิดอาจเป็นแบบ primary

active transport หรือ secondary หรือ tertiary active transport ในขณะที่การลำเลียงโดยการแพร่แบบเชิงเดียว (simple diffusion) อาจเกิดขึ้นพร้อมกัน แต่มักมีความสำคัญน้อยกว่าแบบที่ต้องอาศัยพลังงาน กระบวนการลำเลียงสารของเซลล์ทำให้สารเคมีทั้งที่สร้างขึ้นในร่างกายเอง หรือสารภายนอก สามารถถูกเปลี่ยนแปลงภายในตับ (ทั้ง anabolism และ catabolism) และทำให้สามารถขับถ่ายสารเคมีในเวลาต่อมา ไม่ทางน้ำดีก็ทางไต ดังนั้นหน้าที่เกี่ยวข้องกับการลำเลียงของเซลล์ตับจึงมีความสำคัญมากเช่นกัน การศึกษาครั้งนี้ทำการวิเคราะห์เกี่ยวกับหน้าที่การลำเลียงนี้ โดยใช้สารตัวแทน (model substrate) คือ sulfobromophthalein (BSP) และ indocyanine green (ICG) โดยที่ BSP บางส่วนจะคอนจูเกตกับ glutathione ก่อนถูกขับถ่ายออกทั้งในรูป free BSP และที่ถูกคอนจูเกตแล้ว ในขณะที่ ICG จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลง นอกจากนั้น หลังจากถูกขับออกทางน้ำดีแล้ว ICG ก็จะไม่ถูกดูดซึมกลับภายในลำไส้เล็กอีกด้วย (Cornelius, 1991) ดังนั้นจึงมีการนำเอา BSP และ ICG มาใช้วัดหน้าที่ตับได้เช่นกัน (BSP และ ICG clearance) ทั้ง BSP และ ICG แม้จะถูกลำเลียงโดยระบบขนส่งสาร anionic เหมือนกัน (Berk et al., 1987) แต่สารทั้งสองพบว่าถูกลำเลียงโดยพฤติกรรมบางอย่างที่แตกต่างกัน โดยคาดว่า ICG ถูกขนส่งผ่าน cytoplasm ในเซลล์ตับออกสู่น้ำดี อาจมีหลายกลไกซึ่งอย่างน้อยมีกลไกหนึ่งเป็น vesicular transport ที่อาศัย microtubule ในขณะที่การขนส่ง BSP อาจถูกขนส่งโดยวิธีการอื่น เนื่องจากการลำเลียง ICG ถูกยับยั้งได้โดย colchicine แต่ยานี้จะไม่มีผลต่อการลำเลียง BSP (Mori, 1987) นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาการลำเลียงสารประเภทนี้เข้าสู่ตับ พบว่า การลำเลียง BSP เข้าสู่ตับจะถูกยับยั้งได้โดย rose bengal, ICG และ bilirubin ในขณะที่กรดน้ำดี taurocholate, cholate ไม่สามารถยับยั้งผลนี้ได้ (Stremmel และ Berk, 1986; Potter et al., 1987) ซึ่งแสดงให้เห็นถึงพฤติกรรมที่แตกต่างกัน ในการลำเลียงสาร organic anions แต่ละชนิดโดยตับ

ในลำดับต่อไป จะกล่าวถึงคุณสมบัติของสาร 1,1,1-trichloroethane และ trichloroethylene ซึ่งใช้เป็นตัวแทนของสารเคมีในการศึกษาครั้งนี้

1,1,1-Trichloroethane

1,1,1-Trichloroethane (TRI) เป็นสารตัวทำลายอินทรีย์ชนิดหนึ่ง ในกลุ่ม halogenated hydrocarbon พบว่า มีปนเปื้อนอยู่ทั้งในบรรยากาศ และในน้ำทั่ว ๆ ไป ซึ่ง Gilli และคณะ (1992) รายงานว่า ระดับ TRI ในเขตในเมืองจะสูงกว่าเขตนอกเมือง นอกจากนี้แล้วยังพบว่าภายในบ้านจะตรวจพบระดับ TRI สูงกว่าบริเวณนอกบ้านอีกด้วย TRI ขณะที่อยู่ในบรรยากาศชั้น troposphere จะเกิดปฏิกิริยาที่สำคัญกับ hydroxy radical ทำให้มีการเคลื่อนของ TRI มาสะสมอยู่ในบรรยากาศชั้น stratosphere ซึ่งมีผลไปรบกวนต่อโอโซนในบรรยากาศชั้นนี้ได้

ชื่อทางเคมี

Ethane, 1,1,1-trichloro-

ชื่อพ้อง

trichloroethane

methyl chloroform

ฯลฯ

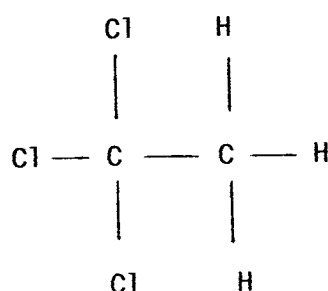
สูตรเคมี

$C_2H_3Cl_3$

น้ำหนักโมเลกุล

133.41

สูตรโครงสร้าง



คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

คุณสมบัติทั่วไป :

ที่อุณหภูมิและความดันปกติ TRI จะอยู่ในรูปของเหลวใส ไม่มีสี ระเหยง่าย มีกลิ่นคล้ายกลิ่นของ chloroform หรือ carbon tetrachloride

ละลายได้น้อยในน้ำ (0.095 g/100 ml ที่ 20 °C) แต่จะสามารถละลายได้ดีใน acetone, benzene, carbon tetrachloride, ethanol, methanol, diethyl ether และ carbon disulphide

TRI มีคุณสมบัติไม่ติดไฟ แต่จะไม่คงตัวที่อุณหภูมิสูง ๆ พบว่าที่อุณหภูมิมากกว่า 360 °C TRI จะถูกออกซิไดซ์ ได้ผลผลิตคือ phosgene (Fielder et al., 1984)

จุดหลอมเหลว : -32.6 ถึง -30.4 °C

จุดเดือด : 74.1 °C

ความถ่วงจำเพาะ : 1.3376-1.3390 (20/4 °C)

ความดันไอระเหย : 100-103 mmHg (20 °C)

Threshold Limit Values (ACGIH, 1985)

Time Weighted Average 350 ppm (1,900 mg/m³)

Short Term Exposure Limit 450 ppm (2,450 mg/m³)

TRI ถูกเตรียมขึ้นครั้งแรกในปี 1840 โดยเกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่าง Chlorine กับ 1,1- dichloroethane และทำเป็นผลผลิตทางการค้าครั้งแรกในปี 1946 โดยปัจจุบันเตรียมจากปฏิกิริยา chlorination ของ ethane หรือปฏิกิริยา hydrochlorination ของ 1,1- dichloroethylene หรือปฏิกิริยา hydrochlorination ของ vinyl chloride

TRI ถูกใช้ในด้านหลักเป็นตัวทำละลาย ขจัดคราบไขมันในโรงงานอุตสาหกรรม นอกจากนี้ ยังมีการนำมาใช้ในกระบวนการซักแห้ง หรือใช้เป็นองค์ประกอบของสเปรย์ฉีดพ่นต่าง ๆ เป็นต้น

เมแทบอลิซึมของ TRI

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

การศึกษาส่วนใหญ่ทำในหนูขาวและในหนูถีบจักร TRI จะถูกดูดซึมได้ดีผ่านทาง การสูดดม และทางเดินอาหาร TRI มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน จึงสามารถแพร่กระจายไปทั่วร่างกายได้

อย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะบริเวณเนื้อเยื่อที่มีปริมาณไขมันเป็นส่วนประกอบสูง เช่น สมอง และ เนื้อเยื่อไขมัน เป็นต้น เมื่อให้หนูขาวสูดดม TRI ระดับ 150–1500 ppm เป็นเวลา 6 ชั่วโมง จะตรวจพบความเข้มข้นของ TRI สูงสุดอย่างรวดเร็วที่ adipose tissue (Schumann *et al.*, 1982) TRI จะถูกดูดซึมเข้าทางปอดอย่างรวดเร็ว โดยสามารถตรวจพบในเลือดที่เวลา เพียง 2 นาที หลังจากได้รับสาร (Dallas *et al.*, 1989) ความเข้มข้นของสารในเนื้อเยื่อ จะลดลงอย่างรวดเร็ว เมื่อหยุดการได้รับสาร แสดงว่ามีการสะสมของ TRI ในเนื้อเยื่อค่อนข้าง น้อย

ค่าครึ่งชีวิตของ TRI จะมี 2–3 ค่า เนื่องจากรูปแบบในการกำจัดสาร มีลักษณะเป็น multiphasic manner ยกตัวอย่างเช่นค่าครึ่งชีวิตของ TRI ในขนาด 150 ppm คือ 10 และ 139 นาที ในการศึกษาในหนูขาว (Schumann *et al.*, 1982)

TRI ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจ จากการศึกษาในหนูขาว พบว่า หลังจากได้รับสารทางการสูดดม TRI ประมาณ 94–98% จะถูกกำจัดออกทางการหายใจ ภายใน 72 ชั่วโมง ทานองเดียวกัน เมื่อให้หนูขาวได้รับสารทางช่องท้อง ประมาณ 98% ของ TRI จะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจภายใน 25 ชั่วโมง (Hake *et al.*, 1960)

TRI จำนวนน้อยเท่านั้นที่ถูกเปลี่ยนแปลง แล้วกำจัดออกทางปัสสาวะ สารเมแทบอลิต์ ของ TRI ส่วนใหญ่คือ 2,2,2- trichloroethanol ซึ่งจะถู conjugate ได้สาร glucuronide conjugate ก่อนขับออกทางปัสสาวะ (Ikeda และ Ohtsuji, 1972) ซึ่งจะ สามารถตรวจพบสารเมแทบอลิต์เพียง 1–8% ของ TRI ทั้งหมดที่ได้รับ นอกจากนั้นแล้วพบว่า TRI บางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงได้ carbon dioxide ซึ่งถูกกำจัดออกทางการหายใจ ดังแสดง ในภาพที่ 1

Eliminated unchanged

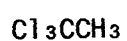
in breath (87-98%)

Elimination in urine

(1-8%)

$\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{O}$ glucuronide

Conjugation



mixed function
oxidase system



2,2,2-trichloroethanol

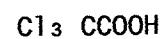


Excreted in
breath
(0.4-1.4%)

Further metabolism

Probably

mixed function
oxidase system



Trichloroacetic acid

ภาพที่ 1 เมแทบอลิซึม และการขับถ่าย TRI ในหนูขาวและหนูถีบจักร
(Fielder et al., 1984)

การศึกษาในมนุษย์

ท่านองเดียวกับการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า TRI จะถูกดูดซึมได้ดี โดยการได้รับทางการสูดดม TRI ประมาณ 70% จะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจภายใน 2 ชั่วโมง การขับถ่ายจะเป็น multiphasic manner โดยที่ช่วงแรกจะเกิดอย่างรวดเร็ว ในขณะที่ช่วงหลังจะถูกกำจัดออกอย่างช้า ๆ ค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดสาร TRI ออกจากเนื้อเยื่อไขมันประมาณ 24-35 ชั่วโมง TRI จำนวนน้อยจะถูกเปลี่ยนแปลง แล้วกำจัดออกทางปัสสาวะสารเมแทบอไลต์ที่สำคัญได้แก่ 2,2,2- trichloroethanol (2%) และ trichloroacetic acid (1.5%)

ความเป็นพิษของ TRI ต่อสัตว์ทดลอง

TRI ทำให้เกิดพิษจับปล้นค่อนข้างน้อย ไม่ว่าจะได้รับโดยวิธีสูดดม สัมผัสทางผิวหนัง หรือได้รับโดยการกิน การศึกษาโดยให้สารทางการสูดดม ส่วนใหญ่จะทำการทดลองในหนูขาว โดยพบว่าเมื่อให้หนูขาวสูดดม TRI ในระดับ 18000 ppm เป็นเวลา 4 ชั่วโมง จะมีผลทำให้สัตว์ทดลองตายร้อยละ 50 ซึ่งสาเหตุการตาย คาดว่าเกิดจากระบบประสาทส่วนกลางถูกกด โดยที่ภาวะรบกวนระบบประสาทส่วนกลางนี้ จะพบได้ในขนาดสารที่มีระดับความเข้มข้นต่ำลงมา เช่น ระดับ 3000 ppm จะมีผลต่อการทดสอบทางด้านพฤติกรรม ระดับ 5000 ppm จะทำให้สัตว์ทดลองมีการเคลื่อนไหวลดลง และระดับ 10000 ppm จะทำให้มีอาการหลับลึก (narcosis) (Fielder et al., 1984) นอกจากนั้นพบว่า TRI ในขนาดที่ทำให้สลบ จะมีผลไปเพิ่ม cerebral blood flow แต่ไปลดการใช้กลูโคสของสมองและมีผลลดการทำงานของสมองได้ (Hougaard et al., 1984)

มีรายงานการศึกษาในหนูขาวถึงพิษจับปล้นต่อดับในชั้นเล็กน้อยคือ ทำให้เกิด fatty liver เมื่อหนูได้รับ TRI ในระดับ 8000 ppm เป็นเวลา 7 ชั่วโมง (Adam et al., 1950) และเมื่อให้สัตว์ทดลองได้รับสารติดต่อกันเป็นเวลานาน ก็พบว่า TRI มีความเป็นพิษต่ำเช่นกัน เช่น ไม่พบความผิดปกติเกิดขึ้น เมื่อให้สัตว์สูดดม TRI ในระดับ 500 ppm ทุกวันติดต่อกันเป็นเวลา 6 เดือน แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า เมื่อให้หนูตะเภาสูดดม TRI ระดับ 3000 ppm (7 ชั่วโมง / วัน) ติดต่อกัน 1 เดือน หนูจะมีน้ำหนักตัวลดลงและตรวจพบ fatty liver ที่ตับ (Adam et al., 1950) และจากการศึกษาในหนูขาว เมื่อให้สูดดม TRI ในขนาดที่ใกล้เคียง LD₅₀ เท่านั้น จึงจะมีผลทำให้มีความผิดปกติเกิดขึ้นที่ตับ (Fielder et al., 1984) ท่านองเดียวกัน Quast และคณะ (1988) ได้รายงานว่า เมื่อให้หนูขาวและหนูถีบจักรได้สูดดม TRI ในระดับ 1500 ppm เป็นเวลา 6, 12, และ 18 เดือน จะพบความผิดปกติเกิด

ขึ้นที่ระดับเล็กน้อยเช่นกัน แต่เป็นที่น่าสนใจที่พบว่าเมื่อสัตว์ทดลองได้รับ TRI ร่วมกับสารในกลุ่มเดียวกัน เช่น carbon tetrachloride, chloroform, trichloroethylene หรือ tetrachloroethylene จะทำให้เกิดพิษต่อตับเพิ่มขึ้นได้ (Stacey, 1989)

กลไกในการทำให้เกิดความผิดปกติที่ตับ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด Takano และคณะ (1988) รายงานว่า TRI มีผลต่อเซลล์ตับโดยทำให้มีอัตราการใช้ออกซิเจน O_2 เพิ่มขึ้น ส่งผลทำให้มี H_2O_2 ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์เกิดมากขึ้น แต่ไม่พบว่ามี的增加ของ thiobarbituric acid (ซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะ lipid peroxidation) นอกจากนั้นแล้ว Honma (1990) รายงานว่า TRI และสารในกลุ่มเดียวกันคือ trichloroethylene และ carbon tetrachloride มีผลรบกวนกระบวนการสร้าง lipoprotein คือ VLDL, LDL และ HDL และทำให้ตับโตขึ้นอีกด้วย ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะพิษของสารตัวทำลายต่อตับ และเมื่อไม่นานมานี้ Xia และ Ya (1992) ได้ทำการศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ความเป็นพิษต่อตับกับความเข้มข้นของ free radical ที่เกิดจากการได้รับ 1,1,1 - trichloroethane หรือ 1,1,2 - trichloroethane พบว่า 1,1,2 - trichloroethane มีความเป็นพิษต่อตับสูงกว่า 1,1,1 - trichloroethane และความเข้มข้นของ free radical จะเป็นสัดส่วนสัมพันธ์กับความเป็นพิษต่อตับของสารทั้ง 2 ชนิด โดยเฉพาะ 1,1,2-trichloroethane ซึ่งเป็น isomer ของ 1,1,1-trichloroethane

ผลของ TRI ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า TRI มีผลลดความดันโลหิตและการบีบตัวของหัวใจ Kobayashi และคณะ (1987) ทำการศึกษาในสุนัขที่สลบโดยให้สูดดม TRI พบว่า TRI ในขนาดต่ำจะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ในขณะที่ TRI ขนาดสูงจะทำให้หัวใจเต้นช้าลง ซึ่งอาจเกิดจากผลของ TRI ในการยับยั้งการขนส่งของ Ca^{++} ระหว่างการเกิด excitation-contraction coupling ของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยมีการยับยั้งการนำเข้าเซลล์ของ Ca^{++} จากภายนอกเซลล์ และมีการยับยั้งการปลดปล่อย Ca^{++} ออกจาก sarcoplasmic reticulum (Hoffmann et al., 1992) นอกจากนั้นแล้ว TRI ในขนาดความเข้มข้นสูง ๆ จะทำให้หัวใจไวต่อการเต้นผิดปกติเมื่อถูกกระตุ้นด้วย catecholamine

ในการศึกษาพิษของ TRI ต่อไต พบว่า TRI ขนาด 3.3 g/kg ให้แก่หนูถีบจักรโดยการกิน จะทำให้มีการบวมของ proximal tubule ภายหลังจากได้รับสาร 24 ชั่วโมง (Plaa และ Larson, 1965)

เมื่อสัมผัสสาร TRI ทางผิวหนัง หรือทางตา จะทำให้ระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อที่สัมผัสสารโดยตรง แต่พบว่าอาการอักเสบจะเกิดขึ้นชั่วคราวเท่านั้น

ส่วนการศึกษาถึงผลของ TRI ต่อการเกิดมะเร็ง หรือระบบสืบพันธุ์ จากการรวบรวมของ

Fielder และคณะ (1984) ส่วนใหญ่จะให้ผลในเชิงปฏิเสธ แต่อย่างไรก็ตามก็ยังไม่สามารถยืนยันแน่ชัดว่า TRI จะไม่เป็นสาร carcinogen หรือ mutagen

ความเป็นพิษของ TRI ต่อมนุษย์

TRI ได้รับความนิยมนำมาใช้ในวงการอุตสาหกรรมอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำ (Klaassen และ Plaa, 1966; Lundberg et al., 1986) แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานถึงความเป็นพิษของ TRI ในมนุษย์เช่นกัน โดย Fernicola และคณะ (1991) ลงความเห็นว่ TRI มีฤทธิ์เป็น neurotoxic สามารถกดระบบประสาทส่วนกลางได้ ซึ่งอาการแสดงอันดับแรกเมื่อมนุษย์ได้สัมผัสสูงสุด TRI คือ อาการที่เกิดจากการกดระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ มึนงง คลื่นไส้ อาเจียน การรับรู้บกพร่อง ถ้าถึงขั้นทำให้สลบ จะทำให้หัวใจเต้นช้าและความดันโลหิตต่ำลง และมีรายงานถึงผู้ป่วยหลายรายที่สูดดมสาร TRI ในความเข้มข้นสูง ทำให้ถึงตายได้ (Fielder et al., 1984) เมื่อชั้นสูดดมจะพบภาวะคั่งของน้ำในปอด ไตบวมเล็กน้อย แต่ไม่พบภาวะตับเสียหาย สาเหตุที่ทำให้เสียชีวิต คาดว่าหัวใจหยุดเต้น จากภาวะ cardiac arrhythmia ร่วมกับ ภาวะการหายใจถูกกด

ผลของสาร TRI ต่อตับ Hodgson และคณะ (1989) ได้รายงานถึงผู้ป่วย 4 ราย ซึ่งเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจากมีอาการของโรคตับ และมีประวัติการทำงานเกี่ยวกับการได้รับสาร TRI

ผู้ป่วยรายแรก เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 28 ปี มีภาวะ fatty liver disease มีประวัติการทำงานเกี่ยวข้องกับการใช้สาร TRI เป็นอุปกรณ์ในการทำความสะอาด เป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง/วัน หลังจากทำงานได้ประมาณ 1 ปี เขาเริ่มมีอาการเบื่ออาหาร มีไข้ มีอาการสั่นและน้ำหนักลด จึงได้หยุดพักงานและหยุดการดื่มแอลกอฮอล์ เมื่ออาการดีขึ้น ได้กลับเข้าทำงานใหม่โดยที่ยังงดการดื่มแอลกอฮอล์ แต่ก็พบว่าอาการของโรคตับกลับทรุดลงอีกในปีต่อมา จึงได้หยุดพักงานและเมื่อเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ตรวจพบพยาธิสภาพที่ตับ คือพบภาวะ fatty liver disease และสามารถตรวจพบความผิดปกติในบริเวณ zone 3 ของเซลล์ตับ นอกจากนี้แล้ว ตรวจพบ มีตับโต ระดับเอนไซม์ ALT, AST และ GGT สูงเพิ่มขึ้นในเลือด โดยที่ไม่พบภาวะ viral hepatitis และเมื่อผู้ป่วยหยุดการสัมผัสใกล้ชิดสาร TRI ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น และตรวจพบค่าเคมีคลินิกกลับสู่ค่าปกติ รวมทั้งผลการตรวจทางพยาธิสภาพ พบว่า ภาวะ steatosis ลดน้อยลงมาก

ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 27 ปี เข้ารับการรักษาเพื่อประเมินภาวะ toxic

hepatitis โดยมีประวัติการทำงานเกี่ยวข้องกับการได้รับสาร TRI ซึ่งใช้เป็น degreasing agent ในขนาดความเข้มข้น 35-17718 ppm (ขนาดที่ยอมรับคือ 350 ppm) หลังจากทำงานได้ประมาณ 2-3 ปี เขาเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย เมื่อเข้ารับการรักษ พบว่ามีภาวะ hepatitis และตรวจพบระดับเอนไซม์ตับ ALT และ GGT ในเลือด สูงเพิ่มขึ้น

ผู้ป่วยรายที่ 3 เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 45 ปี เข้ารับการรักษเพื่อประเมินภาวะ liver function โดยมีประวัติการทำงานที่มีโอกาสสัมผัสสารเคมีหลายชนิด โดยเฉพาะมีโอกาสได้รับสาร TRI โดยเขาทำงานมานานถึง 19 ปี ในปี 1981 ตรวจพบว่ามีระดับเอนไซม์ ALT สูงกว่าปกติ 2 เท่า โดยไม่พบภาวะตับอักเสบจากเชื้อไวรัส ต่อมาในปี 1983 เขาเริ่มมีอาการปวดท้อง และจากการตรวจทางพยาธิสภาพ พบว่ามี fatty metamorphosis และ inactive cirrhosis

ผู้ป่วยรายที่ 4 เป็นผู้ป่วยชาย อายุ 50 ปี เข้ารับการรักษเพื่อประเมินร่างกายในการเข้ารับการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ซึ่งมีสาเหตุมาจากภาวะตับแข็งจากพิษของสารตัวทำลาย โดยมีประวัติการทำงานคือ ในช่วงการทำงาน 5 ปีแรก ได้มีโอกาสสัมผัสกับสาร TCY หลังจากนั้นการทำงานมีโอกาสที่จะได้รับสาร TRI ทางการสูดดมในความเข้มข้น 350-500 ppm และ 5 ปีต่อมา เขาเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย ปวดชายโครงขวา และผลการตรวจทางพยาธิสภาพ พบว่า มีความผิดปกติใน zone 3 คือตรวจพบ macronodular cirrhosis และ piecemeal necrosis

โดยสรุปแล้ว ผู้ป่วยทั้ง 4 ราย พบว่ามีภาวะ fatty liver disease โดยคาดว่า มีสาเหตุหลักจากการได้รับสาร TRI นอกจากนั้น มีรายงานว่า คนงานที่ได้รับสาร TRI ร่วมกับสารตัวทำลายชนิดอื่น เช่น TCY เมื่อได้รับอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะพบภาวะโรคตับรุนแรงมากขึ้น (Thiele et al., 1982)

การศึกษาถึงผลของ TRI ในระยะยาวต่อมนุษย์ ตลอดจนผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์พบว่า ยังคงมีข้อมูลน้อยมาก (Fielder et al., 1984)

Trichloroethylene

Trichloroethylene (TCY) เป็นสารตัวทำลายอินทรีย์อีกชนิดหนึ่งในกลุ่ม halogenated hydrocarbon เช่นเดียวกับ TRI พบว่ามี TCYปนเปื้อนอยู่ในบรรยากาศ น้ำ หัก ๆ ไป ดิน และอาหารต่าง ๆ Skender และคณะ (1993) ตรวจพบระดับ TCY ในน้ำดื่ม ในบริเวณเมือง Zagreb ประเทศโครเอเชีย พบว่า ระดับ TCY อยู่ในช่วงกว้างคือ 0.69–35.90 micrograms/l นอกจากนั้นสามารถตรวจพบระดับ TCY และสารเมแทบอลิไตใน เลือดของประชาชนที่อยู่ในบริเวณเมืองนี้ จำนวน 22 ราย จากตัวอย่างทั้งหมด 39 ราย TCY จะสลายเข้าไปสู่บรรยากาศชั้น atmosphere โดยทำปฏิกิริยา photo-oxidation หรือทำ ปฏิกิริยากับโอโซน ได้ผลิตภัณฑ์คือ phosgene, carbon monoxide และ hydrogen chloride

TCY ถูกเตรียมขึ้นครั้งแรกในปี 1864 ในปัจจุบันมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในวง การอุตสาหกรรม คล้ายกับ TRI คือส่วนใหญ่จะนำมาใช้ขจัดคราบไขมันของพวกโลหะ นอกจากนั้น ยังใช้เป็นส่วนประกอบของขบวนการชักแห้ง เคยนำมาใช้ในการระงับความรู้สึก แต่ปัจจุบันสหรัฐ ได้ประกาศเลิกใช้แล้ว

ชื่อทางเคมี

Ethene, trichloro-

Ethylene, trichloro-

ชื่อพ้อง

1-chloro-2,2-dichloroethylene

TCE, tri

trichloroethene ฯลฯ

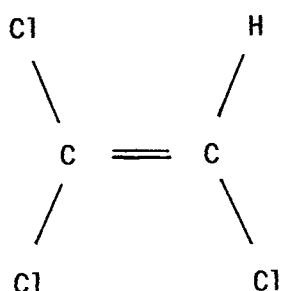
สูตรเคมี

C_2HCl_3

น้ำหนักโมเลกุล

131.38

สูตรโครงสร้าง





ท 60210

หอสมุดกลาง มหาวิทยาลัยขอนแก่น 25

ห้ามยืมออก

คุณสมบัติทางเคมีและกายภาพ

คุณสมบัติทั่วไป: TCY อยู่ในรูปของเหลวใส ไม่มีสี ไม่ติดไฟ เป็นสารระเหยง่าย มีกลิ่นคล้ายกลิ่นของ chloroform

ละลายได้น้อยในน้ำ (0.1% w/w ที่ 20 °C) แต่จะสามารถละลายได้ดีใน acetone, chloroform, diethyl ether, ethanol และ organic solvents ทั่วไป

จุดหลอมเหลว : -87.1 ถึง -73 °C

จุดเดือด : 86.7 °C ที่ 760 mmHg

ความถ่วงจำเพาะ : 1.4642 - 1.4649 (d 20°/4°)

ความดันไอระเหย : 77 mm ที่ 25 °, 100 mm ที่ 32 °C

Threshold Limit Values (ACGIH, 1985)

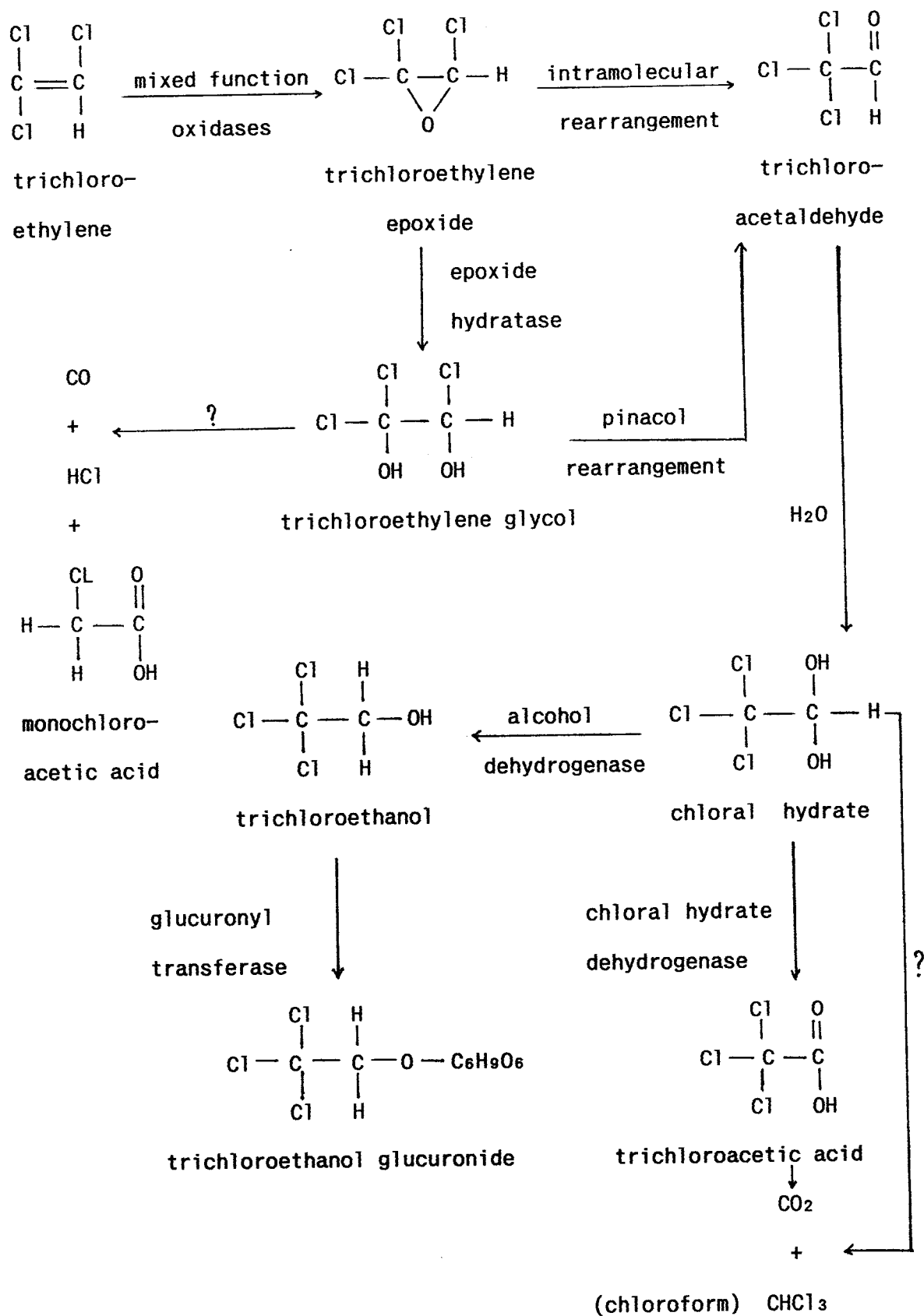
Time Weighted Average 50 ppm (270 mg/m³)

Short Term Exposure Limit 200 ppm (1,080 mg/m³)

เมแทบอลิซึมของ TCYการศึกษาในสัตว์ทดลอง

ในการศึกษาในสัตว์ทดลอง TCY จะสามารถถูกดูดซึมได้ดีทั้งทางเดินหายใจ และทางเดินอาหาร เมื่อให้ TCY ทางปากแก่หนูขาว และกระต่าย พบว่า ระดับสูงสุดของสารในเลือดจะเกิดภายใน 2 ชั่วโมง ภายหลังการดูดซึม TCY จะแพร่กระจายไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว และมีการสะสมในระดับสูงบริเวณสมอง, เนื้อเยื่อไขมัน, หัวใจ, ปอด, ตับ, ม้าม, เลือดและไต (Fielder et al., 1982)

TCY จะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจ ส่วนที่เหลือจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับ โดยเริ่มแรก TCY จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ในระบบ mixed function oxidase ให้อยู่ในรูป trichloroethylene oxide ซึ่งสาร epoxide จะถูกเปลี่ยนในขั้นตอนต่อไปได้เป็น trichloroacetaldehyde ซึ่งจะถูก hydrolysis ได้ chloral hydrate และ chloral hydrate จะถูกเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และ chloral hydrate dehydrogenase เปลี่ยนแปลง ได้ผลิตภัณฑ์คือ trichloroethanol และ trichloroacetic acid ตามลำดับ สารเมแทบอลิต์ทั้งสองจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะต่อไป นอกจากนั้นแล้ว ในบางขั้นตอนจะเกิดสารเมแทบอลิต์ตัวอื่นเกิดขึ้นได้ เช่น carbon monoxide, monochloroacetic acid และ dichloroacetic acid ดังแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 เมแทบอลิซึมของ trichloroethylene

(Commission of the European Communities, 1986)

Fielder และคณะ (1982) รายงานถึงความแตกต่างของขบวนการเมแทบอลิซึมของ TCY ในสัตว์ต่างชนิดกัน โดยเมื่อหนูถีบจักรได้รับสาร TCY ทางการสูดดม พบว่า 25% ของ TCY ที่ได้รับจะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจ ส่วนการกำจัดออกจากระบบไหลเวียนเลือด จะเกิดใน 3 เฟส ซึ่งแต่ละเฟสจะมีค่าครึ่งชีวิตต่างกันคือ 14, 33 และ 260 นาที ในขณะที่เมื่อให้โดยการกิน พบว่า TCY ประมาณ 72-85% จะถูกกำจัดออกทางการหายใจ โดยมีค่าครึ่งชีวิตเพียงค่าเดียวคือ 5 ชั่วโมง และเมื่อได้รับสารทางผิวหนัง มีเพียง 3% ของสารเท่านั้นที่ถูกกำจัดออกทางการหายใจ ส่วนการศึกษาในหนูขาว เมื่อหนูขาวได้รับสาร TCY ทางหลอดเลือดดำในขนาดต่ำ ระดับของสารในเลือดจะลดลงแบบ 2 เฟส โดยมีค่าครึ่งชีวิตช่วงแรก 1-4 นาที และค่าครึ่งชีวิตในช่วงหลังประมาณ 20-30 นาที ในขณะที่เมื่อได้รับสารในขนาดสูง การกำจัดสารจะเป็นแบบ 3 เฟส ค่าครึ่งชีวิตของแต่ละเฟสคือ 1.3, 8.5 และ 57 นาที ส่วนค่าครึ่งชีวิตในการกำจัดสารออกจากเนื้อเยื่อไขมัน ใช้เวลานานขึ้นถึง 215 นาที ส่วนการศึกษาของ Prout และคณะ (1985) พบว่า เมื่อให้สาร TCY ในขนาดต่ำ (10 mg/kg) ทางปากแก่หนูขาว และหนูถีบจักร พบว่า ในสัตว์ทั้งสองสายพันธุ์จะเกิดเมแทบอลิซึมของสาร TCY เกือบสมบูรณ์ โดยพบว่า ภายใน 24 ชั่วโมง สารประมาณ 60 % จะถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ มีสารเพียง 1-4 % จะถูกขับถ่ายโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจ ในขณะที่เมื่อหนูทั้งสองชนิด ได้รับสารในขนาดสูง (2000 mg/kg) พบว่า มีการขับถ่ายสารออกทางการหายใจเพิ่มขึ้นเป็น 80 % ของขนาดสารที่ให้

การศึกษาในมนุษย์

TCY สามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายทั้งทางปอดและทางเดินอาหาร ซึ่งมนุษย์จะได้รับ TCY จากมีการปนเปื้อนในอากาศ น้ำ และอาหาร เป็นต้น การกำจัด TCY ออกจากร่างกาย มี 2 ขบวนการใหญ่ ๆ คือ การขับออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางปอด และการเปลี่ยนแปลงสารที่ตับ แล้วขับสารเมแทบอลิต์ออกทางปัสสาวะ ความสามารถในการกำจัดสารในเพศชายและเพศหญิงจะแตกต่างกัน พบว่าหลังจากได้รับสารทางการสูดดม ในเพศชาย TCY ประมาณ 19-28% จะถูกขับออกทางปอดโดยไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่เพศหญิงมีความสามารถกำจัดสารทางปอดน้อยกว่าเพศชาย คือ มีเพียง 16-19% ของสารจะถูกกำจัดออก (Commission of the European Communities, 1986) อัตราการกำจัดสารออกจากระบบไหลเวียนเลือดในมนุษย์ก็พบมีหลายเฟสคล้ายกับในสัตว์ทดลอง โดยพบว่าจะมีการกำจัดช่วงแรกอย่างรวดเร็ว (2.5-11 นาที) ในขณะที่ช่วงหลังจะใช้เวลานาน (2.2-8 ชั่วโมง) นอกจากนั้นแล้ว Kostrowski และคณะ (1993) ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยชาย 3 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เนื่องจาก

ได้สูดดมสาร TCY ในระดับสูงจับปล้นในขณะที่ปฏิบัติงานโดยไม่ตั้งใจ พบว่าค่าครึ่งชีวิตที่วัดได้ในเลือดประมาณ 21.7 ชั่วโมง และสามารถตรวจพบสารเมแทบอไลต์ trichloroacetic acid ในปัสสาวะเป็นเวลานานกว่า 6 วัน

สารเมแทบอไลต์ส่วนใหญ่ที่พบ คือ trichloroethanol, trichloroethanol glucuronide และ trichloroacetic acid นอกจากนั้นแล้วอาจพบ reactive intermediate metabolites อื่นๆ ได้ เช่น chloral, trichloroethylene-epoxide, dichlorovinyl-cysteine, dichloroacetic acid และ chloroform ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงเป็น phosgene ต่อไปได้ ซึ่งสารเมแทบอไลต์แต่ละตัวก็จะมีฤทธิ์แตกต่างกันไป (Davidson et al., 1991) โดยที่ ขนาดของ TCY ที่ทำให้ภาวะเมแทบอลิซึมของสารเกิดภาวะอัมตว ในการศึกษาในหนูขาว เมื่อได้รับสารทางปาก มีค่าประมาณ 1000 mg/kg ขึ้นไป (Prout et al., 1985; Buben and O'Flaherty, 1985)

ความเป็นพิษของ TCY ต่อสัตว์ทดลอง

Fielder และคณะ (1982) ได้รวบรวมรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลอง เขาให้ความเห็นว่า TCY มีพิษเฉียบพลันต่ำ อย่างไรก็ตาม เขาได้รายงานว่า เมื่อให้สัตว์ทดลองสูดดม TCY สัตว์จะแสดงอาการมีนงง, กระสับกระส่าย, หลับ และมีระบบการหายใจล้มเหลวได้ แสดงถึงผลกระทบของ TCY ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (Arito et al., 1993) นอกจากนั้นแล้วจากการศึกษาในหนูขาว TCY ยังสามารถทำลายเส้นประสาท trigeminal nerve ได้ โดยเฉพาะผลของสารเมแทบอไลต์ dichloroacetylene (Barret et al., 1992)

ในการศึกษาพิษเรื้อรังของ TCY ในสัตว์ทดลองหลายประเภท เช่น หนูขาว หนูถีบจักร กระต่ายและสุนัข เป็นต้น Fielder และคณะ (1982) ก็ให้ความเห็นว่า TCY ยังคงมีพิษต่ำเช่นกันกับพิษเฉียบพลัน แต่จะสามารถพบภาวะตับเสียหายได้ ในขนาดความเข้มข้นระดับ 400-500 ppm และจะพบมากขึ้นในขนาดของสารที่ใกล้เคียงที่ทำให้สัตว์ตาย (ประมาณ 3000 ppm) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อได้รับสาร TCY ร่วมกับสารตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน เช่น 1,1,1-trichloroethane หรือ carbon tetrachloride จะพบภาวะพิษต่อตับสูงเพิ่มขึ้นชัดเจน (Pessayre et al., 1982; Stacey, 1989) ซึ่งมีการศึกษาทั้ง in vitro และ in vivo โดย Pessayre และคณะ (1982) ให้เหตุผลว่า สาร TCY ชักนำให้เกิดภาวะ lipid peroxidation จากการได้รับ carbon tetrachloride เพิ่มขึ้น ภาวะพิษต่อตับจะพบว่า มีตับโต เซลล์ตับตาย (necrosis) โดยเฉพาะบริเวณ centrilobular (Pessayre et al.,

1982 ; Fielder et al., 1982; Goel et al., 1992) โดยคาดว่าเกิดจากฤทธิ์ของตัวสาร TCY เอง มากกว่าฤทธิ์ของสารแม่แบบอโลต์ (Kadry et al., 1989; Fort et al., 1993) และการมีภาวะตับโตขึ้น อาจเกิดจาก TCY มีผลไปกระตุ้นการสร้าง DNA และกระตุ้นกระบวนการแบ่งเซลล์ (mitotic) ของเซลล์ตับ (Dees and Travis, 1993) ซึ่งในอดีต Cunningham และคณะ (1981) ได้ทำการศึกษาในเซลล์ตับแยกของหนูขาวโดยใช้สาร Bioactive ได้แก่ TCY, carbon tetrachloride และ methylene chloride พบว่าสารทั้งสามชนิดนี้สามารถ alkylate โมเลกุลของไขมันและโปรตีนได้ นอกจากนี้ carbon tetrachloride และ TCY ยังสามารถจับกับ DNA และ RNA ได้อย่างเหนียวแน่นอีกด้วย

นอกจากผลของสาร TCY ที่มีต่อระบบประสาทและตับแล้ว ยังพบผลกระทบต่ออวัยวะอื่น ๆ อีกได้แก่ หัวใจ ปอด ไต และผิวหนัง จากการศึกษาของ Arito และคณะ (1993) พบว่าหนูขาวที่ได้รับ TCY ระดับ 300 ppm 8 ชั่วโมง/วัน ติดต่อกัน 3 วัน จะพบว่ามีอัตราการเต้นของหัวใจลดลง American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) และ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) รายงานว่า สัตว์ทดลองที่ตายจากการได้รับ TCY อย่างฉับพลัน จะมีสาเหตุจากระบบหายใจและหัวใจล้มเหลว

ส่วนผลของ TCY ต่อปอด พบว่าเมื่อสัตว์ทดลองได้รับ TCY ไม่ว่าจะโดยวิธีสูดดม หรือได้รับทางช่องท้อง จะมีผลทำให้ clara cell เกิดความผิดปกติเกิดขึ้นได้ โดยพบว่าการเกิด vacuolation หรือ pyknosis (Forkert et al., 1985 1989; Odum et al., 1992)

TCY ในขนาดสูง จะทำให้มีน้ำหนักไตเพิ่มขึ้น และอาจมี glomerular nephrosis เกิดขึ้นได้ (Fielder et al., 1982; Goel et al., 1992)

TCY จะทำให้ผิวหนังและเยื่อตาอักเสบได้ (Fielder et al., 1982)

ในการศึกษามลพิษของ TCY ต่อการเกิดมะเร็ง พบว่าความแตกต่างของสายพันธุ์ของสัตว์ทดลอง จะทำให้การตอบสนองต่อ TCY แตกต่างกัน (Elcombe et al., 1985) Herren - Freund และคณะ (1987) รายงานว่าสารแม่แบบอโลต์ trichloroacetic acid และ dichloroacetic acid เป็นสารก่อมะเร็งตัวอย่างสมบูรณ์ในหนูถีบจักร B6C3F1 ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากการที่ trichloroacetic acid สามารถชักนำให้เกิดกระบวนการ peroxisome proliferation, lipid deposition และมีการสะสมของ Lipofuscin ในตับหนูถีบจักรเพิ่มขึ้นอย่างมาก ส่วน dichloroacetic acid จะทำให้มีภาวะตับโตขึ้น (Bull et al., 1993) หรือเกิดจากการที่ TCY มีความสามารถในการจับกับ DNA, RNA และโปรตีนได้อย่าง

เหนียวแน่น (Mazzullo *et al.*, 1992)

ส่วนการศึกษาถึงผลของ TCY ต่อระบบสืบพันธุ์และการเกิด mutagenic ยังไม่เห็นผลชัดเจน ส่วนใหญ่จะให้ผลเชิงปฏิเสธ (Fielder *et al.*, 1982; Cosby และ Dukelow, 1992)

ความเป็นพิษของ TCY ต่อมนุษย์

Fielder และคณะ (1982) ได้รวบรวมรายงานผลของ TCY ต่อมนุษย์ ซึ่งจะคล้ายกับผลในสัตว์ทดลอง โดยพบว่า TCY มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง และถ้าได้รับในขนาดสูงจะทำให้หลับลึก (narcosis) อาการแสดงของพิษจับปล้น ได้แก่ อาการง่วง มีน้ตริษะ อ่อนแรง คลื่นไส้ อาเจียน สับสน การมองผิดปกติ และไม่รับรู้ ในกรณีที่รุนแรง จะถึงขั้นสลบ ไม่รู้สึกตัว และตายได้ Perbellini และคณะ (1991) ได้รายงานถึงผู้ป่วยหญิงอายุ 32 ปี เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ด้วยอาการ deep coma จากประวัติการกิน TCY โดยไม่ทราบปริมาณเข้าไป ผู้ป่วยจะไม่รู้สึกตัวถึง 3 วัน หลังจากนั้นอาการค่อย ๆ ดีขึ้น และมีรายงานผู้ป่วยหลายรายที่เสียชีวิตจากการได้รับ TCY ในขนาดสูง โดยไม่ตั้งใจ เมื่อชันสูตรศพจะพบภาวะคั่งของน้ำในปอด โดยคาดว่าเกิดจาก phosgene ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์สลายจาก TCY มากกว่าตัว TCY เอง TCY ในความเข้มข้นที่ทำให้เกิดภาวะหลับลึก จะมีผลทำลายเส้นประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นประสาท trigeminal และ optic (Barret *et al.*, 1984)

เคยมีการนำ TCY มาใช้ในการระงับความรู้สึก ในการผ่าตัดที่ใช้เวลาสั้น ๆ (ความเข้มข้น 0.5-1.0% หรือ 5000-10000 ppm) ความเข้มข้นระดับนี้ จะทำให้อัตราการหายใจเพิ่มขึ้น หายใจดีขึ้น และอาจทำให้หยุดหายใจได้ Sjogren และคณะ (1991) รายงานถึงคนงานที่ได้สัมผัสสูดดม TCY พบว่า มีอาการหายใจลำบาก และมีภาวะปอดบวมเกิดขึ้น

ส่วนผลของ TCY ต่อตับ Thiele และคณะ (1982) ได้รายงานถึงผู้ป่วยชาย อายุ 32 ปี เข้ารับการรักษาเนื่องจากมีภาวะ liver disease โดยมีประวัติการได้รับสาร TCY จากการใช้เป็น degreasing agent มานานหลายปี (1972-1974, 1977-1980) ในช่วงที่ทำงาน เคยพลาดได้สูดดม TCY ในความเข้มข้นสูงนาน 10-30 นาที ถึง 2 ครั้ง และถูกนำส่งโรงพยาบาล เนื่องจากมีอาการมึนงง สับสน คลื่นไส้ อาเจียน และมีอาการ เบื่ออาหาร อ่อนเพลีย และตัวเหลือง ตามมา เมื่อรักษาหายแล้ว กลับไปทำงานอีกครั้ง และได้พลาดสูดดม TCY ในความเข้มข้นสูง นาน 15-20 นาที ผู้ป่วยมีอาการหมดสติ และเมื่อฟื้นขึ้นมา มีอาการปวดศีรษะ มึนงง คลื่นไส้ อาเจียน จนกระทั่ง 1 สัปดาห์ เขายังมีอาการมึนงงอยู่ จึงถูกนำส่งโรงพยาบาลตรวจพบมีอาการดีซ่าน และตับโต เมื่อรักษาหายแล้ว เขากลับไปทำงานในที่ ๆ ไม่ได้

ใกล้เคียงกับสาร TCY อีก แต่ในปีต่อมาเขาได้มีโอกาสดำรงหน้าที่ได้ใช้ aerosolized degreaser ที่บรรจุสาร TRI เป็นองค์ประกอบ เมื่อทำงานได้ 4 เดือน เขาเริ่มมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักลด และมีตาเหลือง เมื่อเข้ารับการรักษ พบว่ามี ascites, ตับโต และมีระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น หลังจากรักษาหายแล้ว เมื่อกลับมาตรวจร่างกายอีก โดยการตรวจพยาธิสภาพของเซลล์ตับ พบว่ามี fibrous tissue ผิดปกติ และมี micronodular cirrhosis เกิดขึ้น

Nakayama และคณะ (1988) ได้รายงานถึง ผู้ป่วยชาย อายุ 21 ปี มีอาชีพเป็นพนักงานพิมพ์ มีอาการผิวหนังอักเสบ มีไข้ และมี liver dysfunction หลังจากได้รับสาร TCY 2 สัปดาห์

Nagaya และคณะ (1993) ได้ทำการตรวจวัดหน้าที่ตับ ในผู้ป่วยที่มีประวัติการทำงาน ที่เกี่ยวข้องกับการได้รับสาร TCY จำนวน 161 คน พบว่า การได้รับ TCY อย่างต่อเนื่องในขนาดต่ำ จะทำให้เกิดความผิดปกติของ เมแทบอลิซึมของคอเลสเตอรอล มากกว่า จะเห็นผลในการทำให้เกิดเซลล์ตับถูกทำลาย และภาวะเหล่านี้ไม่แสดงให้เห็นความผิดปกติทางคลินิก และสามารถฟื้นกลับสู่ปกติได้

Ray และคณะ (1993) ได้รายงานว่า TCY จะมีผลกระทบ ต่อการเกิดเมแทบอลิซึมของ paracetamol ในตับ โดยพบว่า ค่าครึ่งชีวิตของยาจะสั้นลง ในขณะที่อัตราการกำจัดยาเร็วขึ้น

นอกจากนั้นแล้ว ยังมีรายงานเกี่ยวข้องกัผลของสารตัวทำลายอื่น ๆ เมื่อคนงานได้รับหลายชนิดร่วมกันในขนาดต่ำอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะพบความผิดปกติของตับเกิดขึ้นได้ เช่น พบว่ามี ภาวะ steatosis, focal necrosis, hepatitis, และ centrilobular necrosis เป็นต้น และมักจะตรวจพบระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้นด้วย เมื่อผู้ป่วยได้หยุดทำงาน ส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นและหายเป็นปกติ แต่ถ้าได้รับสารซ้ำอีก ก็จะมีโอกาสเกิดโรคตับซ้ำได้อีก (Sotaniemi et al., 1982; Dossing et al., 1983; Dossing and Ranek, 1984)

ผลของ TCY ต่อไต พบค่อนข้างน้อย (Fielder et al., 1982; Selden et al., 1993) ส่วนผลของ TCY ต่อผิวหนัง Nakayama และคณะ (1988) ได้รายงานถึงผู้ป่วยที่สัมผัส TCY ทางผิวหนังพบว่ามีผิวหนังอักเสบเกิดขึ้นได้

การศึกษาทางด้านผลของ TCY ต่อระบบสืบพันธุ์ และการก่อมะเร็ง ยังไม่ชัดเจนนัก (Fielder et al., 1982) จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า สาร TCY มีคุณสมบัติเป็น carcinogen หรือ mutagen ในมนุษย์