

บทที่ 5

การอภิปรายผล และสรุปผลการวิจัย

ในปัจจุบัน เป็นที่ทราบกันดีว่า วิธีการตรวจสอบหน้าที่ตับจากผลของการได้รับสารเคมี ยังมีความไวน้อย (Lundberg และ Hakansson, 1985; Reichling และ Kaplan, 1988; cornelius, 1991) โดยส่วนใหญ่นิยมวัดระดับเอนไซม์ตับ เช่น ALT, AST, ALP และวัดระดับ bilirubin ในเลือด ซึ่งส่วนใหญ่จะตรวจพบค่าผิดปกติเมื่อเนื้อเยื่อตับถูกทำลาย หรือมีความผิดปกติในการทำงานอย่างเด่นชัดแล้ว ในช่วงประมาณ 20 ปี ที่ผ่านมานี้ มีผู้วิจัยหลายแห่งได้รายงานถึงการวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด ในการนำมาเป็นตัวชี้วัดถึงความผิดปกติในภาวะโรคตับต่าง ๆ รวมถึงผลจากการได้รับสารเคมี ซึ่งส่วนใหญ่พบว่า การวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีความไวในการบ่งบอกความผิดปกติของหน้าที่ตับ เหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่นิยมใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป (Kaplowitz *et al.*, 1973; Skrede *et al.*, 1978; Edling *et al.*, 1984; Liss *et al.*, 1985; Franco *et al.*, 1986, 1989, 1991; Driscoll *et al.*, 1992)

เราทราบกันดีว่าตับมีหน้าที่การทำงานที่หลากหลาย เช่น การสังเคราะห์ สะสมสารต่าง ๆ การเปลี่ยนแปลงสารทั้งจากภายในและภายนอกร่างกาย เป็นต้น การเพิ่มขึ้นของระดับกรดน้ำดีในเลือด จะเกี่ยวข้องกับหน้าที่ในการขนส่งขับถ่ายสาร ซึ่งนับว่าเป็นหน้าที่หลักที่สำคัญหน้าที่หนึ่งของตับ ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยทำการศึกษาถึงผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ต่อการทำลายล้างสารต้นแบบบางชนิดสู่เซลล์ตับ และผลสะสมของการได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ต่อการตรวจการทำงานของตับ และระดับกรดน้ำดีในพลาสมา โดยเลือกใช้สาร sulfobromophthalein (BSP) และ indocyanine green (ICG) ซึ่งเป็น anionic dye มาเป็นสารต้นแบบในการศึกษาหน้าที่การขนส่งขับถ่ายสารโดยตับ และได้เลือกสาร 1,1,1-trichloroethane (TRI) และ trichloroethylene (TCY) ซึ่งเป็นสารตัวทำลายอินทรีย์ในกลุ่ม chlorinated hydrocarbon มาเป็นตัวแทนของสารเคมี เนื่องจากสารเคมีดังกล่าว มีความเป็นพิษต่ำ และได้รับความนิยมนำมาใช้งานอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในโรงงานอุตสาหกรรม แต่อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่าสารเคมีทั้งสอง มีผลทำให้เกิดความผิดปกติเกิดขึ้นที่ตับได้เช่นกัน (Buben และ

O'flaherty, 1985; Quast *et al.*, 1988; Okino *et al.*, 1991) ส่วนการวัดระดับกรดน้ำดีในพลาสมา ผู้วิจัยเลือกวัดเฉพาะระดับกรดน้ำดีปริมณภูมิ เนื่องจากพบว่า กรดน้ำดีปริมณภูมิเป็นกรดน้ำดีที่มีปริมาณมาก และมีความไวสูงในการเพิ่มระดับในเลือด หลังจากสัปดาห์ทดลองได้รับสารเคมี (Wang และ Stacey, 1990; Bai *et al.*, 1992; Hamdan และ Stacey, 1993) ส่วนการตรวจการทำงานของตับ หรือ liver function test ประกอบด้วย การวัดระดับเอนไซม์ ALT และ AST ซึ่งมีความไวสูงต่อภาวะที่มีการอักเสบ หรือมีการทำลายของเซลล์ตับ (cytolysis) ในระยะเฉียบพลัน (Reichling และ Kaplan, 1988) ส่วน ALP, GGT และ total bilirubin ใช้ตรวจสอบความผิดปกติของตับแบบอื่น ๆ รวมทั้งภาวะ cholestasis โดยที่ GGT จะมีความไวสูงต่อความผิดปกติหลาย ๆ อย่างที่เกิดขึ้นต่อตับ แม้ว่า จะมีความจำเพาะไม่มาก เพราะระดับอาจสูงขึ้นในภาวะต่าง ๆ ของโรคตับ ภาวะตับอ่อนอักเสบ หรือสารเคมีชักนำเอนไซม์ตับ (Tamburro และ Greenberg, 1981; Hurtuk และ Krefetz, 1992)

จากผลการทดลองในด้านการตรวจหน้าที่ตับทางชีวเคมี ตรวจพบว่า ทั้ง TRI และ TCY เมื่อให้สัตว์ทดลองเป็นเวลา 3 วัน มีผลทำให้ระดับกรดน้ำดีปริมณภูมิในพลาสมาสูงเพิ่มขึ้นในลักษณะ dose-response relationship โดยพบว่า TRI ทุกขนาด (0.072, 0.36 และ 1.80 g/kg) และ TCY ในขนาดสูง และสูงมาก (0.657 และ 1.314 g/kg) มีผลทำให้กรดน้ำดีสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4) ในขณะที่ค่าเอนไซม์ตับ ALT และ AST จะสูงเพิ่มขึ้น ในกลุ่มที่ได้รับสารเคมีทั้งสองในขนาดสูงสุดเท่านั้น (ภาพที่ 6 และ 7 ตามลำดับ) ส่วนค่าเคมีคลินิกอื่น ๆ เช่น ALP และ GGT ไม่พบว่ามีความเพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่มควบคุม (ภาพที่ 8 และ 9 ตามลำดับ) ยกเว้นระดับ TBIL จะสูงเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหนูกลุ่มที่ได้รับ TCY ในขนาดสูงสุดเท่านั้น (ภาพที่ 10) ซึ่งการทดลองในระยะเฉียบพลัน (3 วัน) ก็พบว่า การวัดระดับ ALT และ AST มีความไวต่อการวัดภาวะการทำลายของเซลล์ตับเหนือกว่าการวัดระดับ ALP และ GGT ผลดังกล่าวจะสัมพันธ์กับลักษณะทั่วไป และน้ำหนักตัวที่ลดลงของสัตว์ทดลอง

จากผลการศึกษาข้างต้น แสดงให้เห็นว่า การวัดระดับกรดน้ำดีปริมณภูมิในพลาสมา จะมีความไวเหนือกว่าตัวชี้วัดเดิมที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ในการบ่งบอกถึงความผิดปกติของร่างกาย จากผลกระทบของสารเคมีตัวทำลายอินทรีย์ โดยเฉพาะในกลุ่ม chlorinated hydrocarbon ซึ่งจะสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาดังกล่าวข้างต้น นอกจากนั้นแล้ว เมื่อไม่นานมานี้ Bai และคณะ (1992) ได้รายงานว่าการวัดระดับกรดน้ำดีในเลือด จะมีประโยชน์ในการนำมาใช้วัดความบกพร่องของหน้าที่ตับในระยะเริ่มแรกจากการได้รับสารเคมี carbon tetrachloride,

chloroform และ 1,1,2,2-tetrachloroethylene ซึ่งเป็นสารตัวทำละลายอินทรีย์ ในกลุ่มเดียวกับสาร TRI และ TCY ที่เราเลือกมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้

ในการศึกษาลำดับต่อมา ให้สัตว์ทดลองได้รับสารเคมีในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดของการทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับกรดน้ำดีปฐมภูมิในพลาสมา (subthreshold dose) คือ TRI ขนาด 0.014 และ TCY ขนาด 0.026 g/kg โดยให้สัตว์ทดลองได้รับสารเคมีเป็นระยะเวลานานขึ้นถึง 14 วัน เพื่อดูว่าสารตัวทำละลายอินทรีย์จะมีผลสะสมอย่างไร ผลคือ ไม่พบความผิดปกติในการตรวจวัดการทำงานของตับ ไม่ว่าจะเป็นระดับเอนไซม์ตับ ALT, AST, ALP และ GGT ตลอดจนไม่พบความผิดปกติของระดับ TBIL (ภาพที่ 12, 13, 14, 15 และ 16 ตามลำดับ) และระดับกรดน้ำดีปฐมภูมิในพลาสมา (ตารางที่ 5) การที่ไม่พบผลสะสมอาจให้เหตุผลในการอธิบายผลดังกล่าวนี้ โดย

ประการแรก อาจเกิดเนื่องจากคุณสมบัติของสารเคมีทั้งสองชนิดมีการสะสมน้อยหรือการไม่มีการสะสมตกค้างในร่างกาย โดย Dallas และคณะ (1989) รายงานว่า TRI จะถูกดูดซึมเข้าทางปอดอย่างรวดเร็ว โดยสามารถตรวจพบในเลือดในช่วงเวลาเพียง 2 นาที หลังจากได้รับสารเคมี และความเข้มข้นของสารในเนื้อเยื่อจะลดลงอย่างรวดเร็ว เมื่อหยุดการได้รับสาร โดยส่วนใหญ่แล้ว TRI จะถูกกำจัดออกโดยไม่เปลี่ยนแปลงทางการหายใจ Hake และคณะ (1960) รายงานว่า เมื่อหนูขาวได้รับสาร TRI ทางช่องท้องพบว่า ภายใน 25 ชั่วโมง TRI เกือบทั้งหมด (ประมาณ 98%) จะถูกกำจัดออกทางการหายใจ ในขณะที่เมื่อให้หนูขาวสุดคม TRI ในระดับ 150–1500 ppm เป็นเวลา 6 ชั่วโมง พบว่าระดับ TRI ในเนื้อเยื่อไขมันจะมีน้อยกว่า 2% ของระดับสารทั้งหมดที่ได้รับ และเมื่อให้สุดคมเป็นเวลานานขึ้นถึง 16 เดือน (1500 ppm, 6 ชั่วโมง/วัน) ก็ยังพบว่าการสะสม TRI ในเนื้อเยื่อค่อนข้างน้อยเช่นกัน (Schumann et al., 1982) ส่วนสาร TCY พบว่ามีโอกาสสะสมในร่างกายได้มากกว่า TRI เนื่องจาก TCY จะสามารถเกิดขบวนการเปลี่ยนแปลงโดยตับได้มากกว่า และนอกจากนั้นยังมีการกำจัดออกทางการหายใจได้น้อยกว่า TRI Prout และคณะ (1985) รายงานว่า เมื่อให้หนูขาวและหนูถีบจักรได้รับ TCY ทางปาก พบว่า TCY ในขนาดต่ำ สัดส่วนของสารจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยร่างกายได้มาก ทำให้มีการขับถ่าย ออกทางปัสสาวะมากกว่าขับออกทางปอด ในขณะที่ TCY ในขนาดสูง จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายน้อย แต่จะมีการขับถ่ายออกทางการหายใจมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม โดยรวมแล้ว ในหนูขาวเมื่อได้รับ TCY ในขนาดต่ำ (10 mg/kg) ก็จะสามารถขับถ่ายสารออกทั้งหมด ประมาณว่า 70 % ภายใน 24 ชั่วโมง และเมื่อได้รับสารในขนาดสูง (2000 mg/kg) TCY จะถูกขับถ่ายออกเพิ่มขึ้นถึงกว่า 90 % และเมื่อไม่นานมานี้ Hamdan และ

Stacey (1993) พบว่า เมื่อให้หนูขาวได้รับ TCY ทางช่องท้อง หลังจากให้สารเป็นเวลา 4 ชั่วโมง จะตรวจพบระดับ TCY สูงสุด ทั้งในตับและในเลือด แต่ที่เวลา 16 ชั่วโมง พบว่า TCY มีระดับลดต่ำลงจนไม่สามารถตรวจวัดระดับสาร TCY ได้ ซึ่งจากรายงานการศึกษาทั้งหมดข้างต้น จะแสดงให้เห็นว่าทั้ง TRI และ TCY มีโอกาสสะสมในร่างกายได้ค่อนข้างน้อย นอกจากนั้นแล้ว ในการศึกษาครั้งนี้ ขนาดของสาร TRI และ TCY ที่เราทำการศึกษา (0.014 และ 0.026 g/kg ตามลำดับ) คาดว่าเป็นขนาดที่ไม่ทำให้เกิดภาวะอัมตัมของการเกิดเมแทบอลิซึมของสารในร่างกาย โดยมีรายงานว่า TCY ในขนาด มากกว่า 1.0 g/kg (ทางปาก) จึงจะทำให้เกิดภาวะอัมตัมในการเปลี่ยนแปลงสารของร่างกาย (Prout et al., 1985; Buben และ O'Flaherty, 1985)

ประการที่สอง การที่ TRI และ TCY ในขนาดดังกล่าว ไม่มีผลตกค้างของพิษในการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ตับ อย่างไรก็ตามระยะเวลาที่สัตว์ทดลองได้รับสารเคมีอาจจะสั้น (เพียง 14 วัน) เกินกว่าที่จะ extrapolate ผลดังกล่าวไปยังการได้รับสารแบบเรื้อรัง

จากผลการทดลองในส่วนแรก เมื่อทราบขนาดของสารที่เป็น subcytotoxic แล้ว (TRI ขนาด 0.36 และ TCY ขนาด 0.657 g/kg) เรานำมาใช้ในการศึกษาในด้านผลต่อการขนส่งขับถ่ายสาร BSP และ ICG โดยตับ เนื่องจากเคยมีรายงานถึง ผลของสารตัวทำลายอินทรีย์ในการไปยับยั้งการลำเลียงสารหลายประเภทเข้าสู่เซลล์ตับ ซึ่งรวมถึง กรดน้ำดี taurocholate ด้วย (Kukongviriyapan et al., 1990) และผล พบว่า มีการไปยับยั้งการขนส่งที่ต้องใช้พลังงาน (active transport) ซึ่งนับว่าเป็นขบวนการที่สำคัญในการลำเลียงสารหลายประเภท (รวมทั้งการลำเลียงสาร BSP และ ICG)

แม้ว่า BSP และ ICG จะเป็นสารประเภทเดียวกัน คือ anionic dye และมีคุณสมบัติในการถูกขับถ่ายออกโดยตับเกือบทั้งหมด (Plaa และ Hewitt, 1984; Cornelius, 1991) และพบว่า ทั้ง BSP และ ICG จะถูกลำเลียงโดยตับในระบบเดียวกันคือ carrier-mediated transport system แต่ก็มีรายงานว่าสารทั้งสองจะถูกลำเลียงในตับ โดยพฤติกรรมบางอย่างที่แตกต่างกัน โดย Mori (1987) รายงานว่า การขนส่ง ICG อาจมีกลไกแบบ vesicular transport ซึ่งต้องอาศัย microtubule ในขณะที่ BSP ไม่ได้ถูกขนส่งโดยวิธีนี้ และจากผลการศึกษาของเราในครั้งนี้ พบว่า TRI มีผลต่อการเกิด Reflux ของสาร BSP จากตับย้อนกลับสู่พลาสมา (k_{21}) และมีแนวโน้มทำให้ค่าคงที่ของการลำเลียงสารเข้าสู่ตับ (k_{21}) และการขับถ่ายสาร (k_{el}) ลดลง ในขณะที่ TCY มีผลต่อค่าคงที่ของการลำเลียงสาร BSP โดยตับทั้ง 3 ลักษณะ (ตารางที่ 7) แต่อย่างไรก็ตาม ทั้ง TRI และ TCY ไม่เห็นผลในการไปยับยั้งการ

ลำเลียงสาร ICG ในทั้ง 3 ลักษณะ (ตารางที่ 9) แสดงให้เห็นว่า สารเคมีในขนาด subcytotoxic จะมีผลไปรบกวนหน้าที่การทำงานของตับในการขนส่งขับถ่ายสาร BSP แต่ไม่มีผลต่อการลำเลียงสาร ICG การที่สารตัวทำลายอินทรีย์มีผลต่อ BSP และ ICG แตกต่างกันนั้น อาจมีใช้สิ่งที่มีผิดปกติ เนื่องจากมีรายงานว่า ผู้ป่วย Gilbert's syndrome บางกลุ่ม มีเกล็ดชลอนศาสตร์ของ BSP ผิดปกติในหลายลักษณะ ในขณะที่เกล็ดชลอนศาสตร์ของ ICG ยังเป็นปกติ (Berk et al., 1972) อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยดังกล่าวอภิปรายว่า เกล็ดชลอนศาสตร์ของ ICG ที่ไม่เปลี่ยนแปลงนั้น อาจเนื่องจากการใช้ ICG ขนาดต่ำ (0.5 mg/kg) ซึ่งมีผลทำให้ ICG clearance ขึ้นกับ hepatic blood flow เป็นสำคัญ ทั้งนี้เนื่องจากการไหลเวียนเลือดในตับ นับว่าเป็นปัจจัยที่สำคัญปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการขนส่งขับถ่ายสาร (Plaa และ Hewitt, 1989; Cornelius, 1991) รายงานการศึกษาอื่นที่ใช้ ICG ขนาดเดียวกันนี้ พบว่า clearance มีค่าลดลงอย่างมากในโรคตับชนิดต่าง ๆ และลดลงมากกว่าการลดของ effective hepatic blood flow (Kawasaki et al., 1988) นอกจากนี้ Cherrick และคณะ (1960) แสดงให้เห็นว่า ICG (0.5 mg/kg) มีความไวต่อโรคตับชนิดต่าง ๆ พอกับ BSP (5 mg/kg) ในการศึกษาครั้งนี้ ใช้ ICG ในขนาดสูงขึ้น (5 mg/kg) เพื่อให้แน่ใจว่า การเปลี่ยนแปลงของ clearance นั้น ไม่ได้เพียงสะท้อนถึง hepatic blood flow เพียงอย่างเดียว การที่พบว่า clearance ของ ICG ไม่เปลี่ยนแปลง จึงน่าจะแสดงว่า สารตัวทำลายดังกล่าวนั้น ไม่มีผลต่อระบบการลำเลียงของ ICG และอาจแสดงว่า อัตราการไหลเวียนของเลือดในตับยังคงเป็นปกติ ส่วนการที่มีความผิดปกติของการลำเลียง BSP ในการศึกษาครั้งนี้ จึงไม่น่าเกิดเนื่องจากการมี hepatic blood flow ที่ผิดปกติ ดังนั้นคาดว่า อาจเกิดเนื่องจาก มีความผิดปกติในการลำเลียงสารของเซลล์ตับโดยตรง

plasma clearance ของ BSP ที่พบว่าไม่เปลี่ยนแปลง แม้ k_{el} จะลดลงในกลุ่มที่ได้รับ TCY ทั้งนี้เป็นผลเนื่องจากการเพิ่มของ VD โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ปริมาตรของ peripheral compartment ในขณะที่ปริมาตรของ central compartment ไม่เปลี่ยนแปลง และคิดเป็น 4-5 % ของน้ำหนักตัว ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับปริมาตรของพลาสมาในร่างกาย แสดงว่า BSP กระจายไปส่วนอื่น ๆ ของร่างกายน้อยมาก ซึ่งสอดคล้องกับโมเดลของ Richards และคณะ (1959) ที่เสนอว่า BSP ในพลาสมา จะกระจายและขับออกโดย peripheral compartment คือตับ เนื่องจากขนาดของตับไม่ได้เปลี่ยนแปลงให้เห็นจนเป็นที่น่าสังเกต การเพิ่มของ V_T (peripheral compartment) จึงแปลความว่า เกิดจากการสะสม BSP ในตับเพิ่มขึ้น การสะสม BSP เป็นผลจากความแตกต่างของอัตราเร็วของการขนส่ง BSP จากพลาสมาเข้าสู่เซลล์

(uptake) และการขนส่งจากเซลล์สู่เลือด (efflux) (Cagen and Klaassen, 1982) โดยที่ TCY มีผลยับยั้ง reflux ในสัดส่วนที่มากกว่าการ uptake จึงมีผลให้เพิ่มการสะสม BSP ภายในเซลล์ (ตารางที่ 7) อย่างไรก็ตาม อาจเป็นไปได้เช่นกันที่ TCY และ TRI ชักนำให้เพิ่มการจับของ BSP ต่อองค์ประกอบภายในเซลล์ ซึ่งที่สำคัญคือ ligandin (glutathion transferase) ซึ่งยังต้องรอการศึกษาต่อไป

ผลของสารเคมีต่อการไหลของน้ำดี พบว่า ทั้ง TRI และ TCY ไม่มีผลไปรบกวนการไหลของน้ำดี (ภาพที่ 18) ซึ่งสอดคล้องกับการที่ตัวชี้วัดของภาวะ cholestasis (ALP, GGT และ TBIL) ที่ยังคงมีค่าเป็นปกติ (ภาพที่ 8, 9 และ 10) แสดงว่ากลไกทางด้านการขับถ่ายกรดน้ำดียังคงเป็นปกติ เพราะฉะนั้นการที่ระดับกรดน้ำดีในเลือดสูงขึ้นน่าจะเกิดกับกระบวนการ uptake กรดน้ำดีเข้าสู่ตับ ซึ่งการทดลองในเซลล์ตับแยก (isolated hepatocyte) ได้สนับสนุนในข้อที่ว่า การ uptake กรดน้ำดีมีข้อบกพร่อง (Kukongviriyapan et al., 1990; Bai and Stacey, 1993) และไม่พบความแตกต่างในการ efflux ของกรดน้ำดีในเซลล์ตับแยกระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับ TCY (Bai and Stacey, 1993)

ส่วนผลของสารเคมีต่อการขับถ่ายสาร BSP หรือ ICG พบว่า มีเพียงช่วง 10 นาทีแรก หลังจากฉีดสาร BSP ในกลุ่มที่ได้รับ TCY เท่านั้น ที่เห็นผลชัดเจนว่า มีการขับถ่าย BSP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ภาพที่ 19, 20 และ 21) ในขณะที่ช่วงเวลาต่อมาจากผลของ TCY หรือในทุกช่วงเวลาจากผลของ TRI จะไม่พบความแตกต่างในการขับถ่ายสาร ทั้ง BSP และ ICG ระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม (ภาพที่ 20, 21, 25 และ 26) อธิบายโดย การที่ TCY มีผลต่อการขับถ่าย BSP ในน้ำดีเฉพาะเวลา 10 นาทีแรกนั้น อาจเนื่องจาก ช่วงเวลาแรก การขับถ่ายทางน้ำดีเป็นผลรวมของ การยับยั้งที่เกิดในทุกขั้นตอนของการลำเลียง BSP จากพลาสมา และการขับออกสู่ canaliculi แต่เนื่องด้วย BSP ถูกลำเลียงเข้าสู่เซลล์ด้วยความเร็วสูงมาก เพียงช่วงเวลา 10 นาที ความเข้มข้นในพลาสมาจะลดลง 20 เท่า ดังนั้นหลังจากเวลานี้ไป ปริมาณ BSP เกือบทั้งหมดจะอยู่ในเซลล์ตับ การยับยั้งจึงเท่ากับเหลือการยับยั้งการขับ BSP ทางน้ำดี ขั้นตอนเดียวซึ่งอาจมีผลไม่ชัดเจนให้เห็น ดังที่พบว่า plasma clearance ของ ทั้ง BSP และ ICG ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อได้รับ TRI และ TCY (ตารางที่ 7 และ 9)

การศึกษาครั้งนี้พบว่า ระดับกรดน้ำดีในพลาสมามีความไวเหนือกว่าการตรวจ liver function test ต่าง ๆ รวมทั้ง GGT ต่อการได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ TRI และ TCY การเพิ่มของระดับกรดน้ำดีมีความสัมพันธ์กับขนาดของการได้รับสารตัวทำลาย ดังที่ได้แสดงให้เห็นมาแล้วโดยผู้วิจัยอื่น ๆ ในสัตว์ทดลอง (Wang และ Stacey, 1990; Bai et al.,

1992) หรือในคนงาน (Drisscoll et al., 1992) การทดลองครั้งนี้ยังแสดงให้เห็นว่า สารตัวทำลายอินทรีย์ TRI และ TCY ในขนาดต่ำ ๆ ไม่มีผลตกค้าง หรือสะสม เมื่อได้รับในแบบกึ่งเฉียบพลัน นอกจากนี้การเพิ่มของระดับกรดน้ำดีในผู้ที่ยังไม่มีอาการแสดงออกของโรคที่ซึ่งยังมีข้อถกเถียงอยู่ว่า การเพิ่มระดับดังกล่าว บ่งชี้หรือเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของตับในระยะเริ่มต้นหรือไม่ (Franco, 1991; Editorial, 1982) คำถามนี้มีความสำคัญเนื่องจาก ถ้าระดับกรดน้ำดีผิดปกติและบ่งชี้ถึงความผิดปกติของตับแล้ว ระดับกรดน้ำดีจะมีประโยชน์ที่เป็นตรรกะนี้ ตัวกรองที่มีความไว (Liss et al., 1985) การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า TRI หรือ TCY ที่มีพิษต่ำมากที่สุดในกลุ่มชักนำทำให้เกิดความผิดปกติของการลำเลียงสารบางชนิดโดยตับ โดยที่ความผิดปกตินั้นแม้อาจมีน้อย กล่าวคือ อาจไม่มีนัยสำคัญที่จะก่อให้เกิดอาการของโรคให้เห็น (clearance ของ BSP ในพลาสมา หรือการขับถ่าย BSP ทางน้ำดียังคงเป็นปกติ) แต่การวิเคราะห์ทางจุลศาสตร์แสดงให้เห็นว่า เริ่มมีความผิดปกติของการลำเลียงสาร แต่ความผิดปกติดังกล่าวจะรุนแรงมากขึ้นจนปรากฏเป็นอาการของโรคหรือไม่ เมื่อยังคงได้รับสารตัวทำลายต่อไปในขนาดสูงยังเป็นเรื่องที่ยังต้องศึกษาต่อไป

โดยสรุป การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า ระดับกรดน้ำดีในพลาสมาเป็นตัวชี้ที่ไวมากถึง การได้รับสารตัวทำลายอินทรีย์ และยังคงเป็นตัวชี้ถึงความผิดปกติเริ่มต้นของการลำเลียงสารบางชนิดของตับด้วย