



พิษวิทยาสาธารณสุข TOXICOLOGY IN PUBLIC HEALTH

ฉบับพิษวิทยาอาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม

Likelihood	Highest exposure	5	5	10	15	20	25
		4	4	8	12	16	20
	Moderate exposure	3	3		12	15	
		2	2			10	
	Non-exposure	1	1	2	4	5	
			1	2	3	4	5
			Non-symptom	Mild	Moderate	Severe	Chronic
			Severity symptom				

Highest

High

Moderate

Low

Acceptable

21-25

17-20

10-16

4-9

1-3

รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา ชายเกลี้ยง



พิษวิทยาสาธารณสุข

TOXICOLOGY IN PUBLIC HEALTH

(ฉบับพิษวิทยาอาชีพอนามัยและสิ่งแวดล้อม)

รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิสา ขายเกลี้ยง

คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

จัดพิมพ์โดยโรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2563

ISBN 978-616-438-497-2

พิษวิทยาสาธารณสุข

(ฉบับพิษวิทยาอาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม)

สุนิสา ชายเกลี้ยง

พิษวิทยาสาธารณสุข (ฉบับพิษวิทยาอาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม).-- ขอนแก่น :

คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, 2563.

228 หน้า

1. พิษวิทยาอาชีวอนามัยและสิ่งแวดล้อม. I. ชื่อเรื่อง.

RA1211 ส818

ISBN: 978-616-438-497-2

พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2557 จำนวน 500 เล่ม

พิมพ์ครั้งที่ 2 พ.ศ. 2563 จำนวน 500 เล่ม

จัดพิมพ์โดยโรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2563

ราคา 350 บาท

สงวนลิขสิทธิ์ โดย รศ.ดร.สุนิสา ชายเกลี้ยง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557

คำนำ

ความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์ และเทคโนโลยีในปัจจุบันนี้ได้เจริญรุดหน้าอย่างรวดเร็ว สารเคมีหลายหมื่นชนิดถูกนำมาใช้ ทั้งในทางการเกษตร อุตสาหกรรมและงานสาธารณสุข ซึ่งการสัมผัสสารเคมีอาจทำให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพตั้งแต่ระดับรุนแรงเล็กน้อยถึงขั้นเสียชีวิต โดยการออกฤทธิ์ของสารเคมีอาจเป็นได้ทั้งแบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง ดังนั้นถ้ามีความบกพร่องของระบบควบคุมการใช้สารเคมี และการป้องกันการสัมผัสสาร จะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ผลิต ผู้ใช้ และผู้บริโภคได้

เพื่อให้ นักศึกษาสาธารณสุขศาสตร์มีความรู้พื้นฐานด้านพิษวิทยาสำหรับการประยุกต์ใช้ในงานสาธารณสุข ผู้เขียนจึงได้เรียบเรียงตำราพิษวิทยาสาธารณสุขเล่มนี้ขึ้นเพื่อใช้ประกอบการเรียนการสอน โดยมีเนื้อหาครบตามหลักสูตรในการเรียนการสอนนักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต และวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตในสาขาที่เกี่ยวข้อง โดยเนื้อหาตั้งแต่บทที่ 1 ถึงบทที่ 5 กล่าวถึงหลักการเบื้องต้นทางพิษวิทยา และบทที่ 6 ถึงบทที่ 13 จะเป็นการประยุกต์หลักการทางพิษวิทยาลงสู่งานด้านสาธารณสุขทั้งทางอาชีวอนามัย ความปลอดภัย สิ่งแวดล้อม และวิทยาระบาด รายละเอียดของเนื้อหาในบทที่ 8 ถึงบทที่ 11 เป็นเนื้อหาสำหรับการเฝ้าระวังการสัมผัสสารเคมีและการประเมินความเสี่ยงต่อสุขภาพด้านการสัมผัสสารเคมี เหมาะสำหรับนักศึกษาสาธารณสุขศาสตร์ ระดับบัณฑิตศึกษาในสาขาที่ต้องเรียนในหัวข้อนี้ หรือศึกษาค้นคว้าเพื่อการทอวิจัย และบทที่ 12 และ 13 เรื่องการบริหารจัดการด้านสารเคมีและตอบโต้ภาวะฉุกเฉินกรณีสารเคมีรั่วไหล สามารถประยุกต์ใช้สำหรับนักวิชาการ เจ้าหน้าที่ความปลอดภัยในการทำงาน เตรียมพร้อมทั้งรับและตอบโต้เหตุการณ์สารเคมีรั่วไหลที่มีกรณีข่าวเกิดขึ้นได้บ่อยในภาวะปัจจุบัน

สืบเนื่องจากมีความต้องการสูงอย่างต่อเนื่องจากการเผยแพร่ในเล่มแรกและไม่เพียงพอทางผู้เขียนจึงได้จัดทำฉบับปรับปรุงขึ้นนี้โดยการปรับปรุงข้อมูลและมาตรฐานสารเคมีให้เป็นปัจจุบันเพื่อประโยชน์สูงสุดของนักศึกษาและผู้อ่านทุกท่าน ในการประยุกต์ใช้สำหรับงานอาชีวอนามัยและความปลอดภัย และอนามัยสิ่งแวดล้อม ทางผู้เขียนพร้อมที่จะรับข้อเสนอแนะทุกประการที่จะช่วยให้หนังสือเล่มนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้นไป

สุนิสา ชายเกลี้ยง; พ.ศ. 2563

สาขาวิชาอนามัยสิ่งแวดล้อม อาชีวอนามัยและความปลอดภัย ม. ขอนแก่น

สารบัญ

หน้า

คำนำ.....	ก
สารบัญ.....	ค
สารบัญภาพ.....	ง
สารบัญตาราง.....	ฉ
บทที่ 1 บทนำพิษวิทยา.....	1
บทที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการสัมผัสและการตอบสนอง.....	7
บทที่ 3 กระบวนการทางจุลศาสตร์ของสารพิษในร่างกาย.....	15
บทที่ 4 การเกิดพิษต่อระบบอวัยวะเป้าหมาย.....	27
บทที่ 5 การเกิดพิษแบบไม่จำเพาะเจาะจงต่อระบบอวัยวะเป้าหมาย.....	49
บทที่ 6 สารพิษในอุตสาหกรรมและสิ่งแวดล้อม.....	71
บทที่ 7 สารปนเปื้อนในอาหาร.....	111
บทที่ 8 การกำหนดมาตรฐานสารเคมีและการติดตามตรวจวัดทางอากาศ.....	117
บทที่ 9 การตรวจติดตามทางชีวภาพและการวิเคราะห์ตัวอย่าง.....	123
บทที่ 10 การประเมินความเสี่ยงด้านสุขภาพต่อการสัมผัสสารเคมี.....	133
บทที่ 11 การประเมินความเสี่ยงในงานสาธารณสุข.....	159
บทที่ 12 การบริหารจัดการด้านสารเคมีและวัตถุอันตราย.....	177
บทที่ 13 แผนฉุกเฉินและการตอบโต้ภาวะฉุกเฉินกรณีรั่วไหล.....	201
ดัชนี.....	215

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 3.1. การเกิดกระบวนการ Epoxidation และกระบวนการลดความเป็นพิษ.....	20
โดยปฏิกิริยา Hydrosis	
ภาพที่ 3.2. การเกิด Free radical ของคาร์บอนเตตระคลอไรด์.....	20
ภาพที่ 3.3. การเกิด Superoxide radical ของพาราควอท.....	21
ภาพที่ 3.4. กระบวนการเกิดเมตาโบลิซึมของ Aflatoxin B1.....	22
ภาพที่ 4.1. ส่วนต่างๆ ของระบบทางเดินหายใจ.....	30
ภาพที่ 4.2. โครงสร้างของผิวหนัง.....	33
ภาพที่ 4.3. แผนผังแสดงการเคลื่อนตัวของสารพิษในระบบทางเดินอาหาร.....	40
ภาพที่ 4.4. โครงสร้างของไต.....	45
ภาพที่ 5.1. ขั้นตอนต่างๆ และระยะเวลาของการเกิดมะเร็งจากสารเคมี.....	54
ภาพที่ 10.1. ค่า NOAEL และ LOAEL ของการเกิดพิษต่อตับของสารเคมีที่สัตว์ทดลอง.....	141
ได้รับสารเคมีโดยการกิน	
ภาพที่ 10.2. การคำนวณค่า RfD หรือ ADI.....	142
ภาพที่ 10.3. Uncertainty factor ที่ใช้ในการอนุมานผลจากสัตว์ทดลองไปสู่ประชากรทั่วไป.....	143
ภาพที่ 10.4. Non-linear carcinogenic model.....	144
ภาพที่ 10.5. Non-linear carcinogenic model และ MOE.....	155
ภาพที่ 12.1. รายละเอียดใน SDS ของสารเคมีแต่ละชนิด.....	178
ภาพที่ 13.1. โครงสร้างของที่มระงับและบรรเทาเหตุฉุกเฉินกรณีถึงแก่ชีวิตรั่วไหลระดับที่ 1.....	204
ภาพที่ 13.2. โครงสร้างของที่มระงับและบรรเทาเหตุฉุกเฉินกรณีถึงแก่ชีวิตรั่วไหลระดับที่ 2.....	205
ภาพที่ 13.3. โครงสร้างของที่มระงับและบรรเทาเหตุฉุกเฉินกรณีถึงแก่ชีวิตรั่วไหลระดับที่ 3.....	205

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 5.1.	สารก่อมะเร็งในคน โดย National Institute for Environmental Health Science.....	65
ตารางที่ 6.1.	การจำแนกประเภทของฝุ่นเส้นใยตามแหล่งกำเนิดและการก่อโรคต่างๆ.....	102
ตารางที่ 11.1.	ระดับความรุนแรงสารเคมีอันตรายที่มีผลกระทบต่อสุขภาพ.....	161
ตารางที่ 11.2.	ระดับความเข้มข้นสารเคมีอันตรายเฉลี่ยตลอดเวลาการทำงาน.....	162
ตารางที่ 11.3.	ระดับความถี่ของการได้รับสัมผัส.....	162
ตารางที่ 11.4.	เมตริกของระดับการสัมผัสสารเคมีโดยคำนึงถึงระดับความถี่..... กับระดับความเข้มข้น	163
ตารางที่ 11.5.	เมตริกระดับความเสี่ยงโดยคำนึงถึงระดับการสัมผัสกับระดับความรุนแรง.....	163
ตารางที่ 11.6.	ตัวอย่างปริมาณสารเคมีอันตรายที่ได้รับการตอบสนองของร่างกาย..... และค่า OEL	164
ตารางที่ 11.7.	มาตรการควบคุมความเสี่ยง.....	165
ตารางที่ 11.8.	ตัวอย่างคำถามจำแนกตามเชิงลบและเชิงบวกเพื่อหาระดับโอกาส..... การสัมผัสเบนซีน	166
ตารางที่ 11.9.	ตัวอย่างคำถามทั่วไป จำแนกตามเชิงลบและเชิงบวก..... เพื่อหาระดับโอกาสสัมผัสสารกำจัดศัตรูพืช	167
ตารางที่ 11.10.	ตัวอย่างอาการจากการสัมผัสสารเบนซีน จำแนกตามระดับความรุนแรง.....	167
ตารางที่ 11.11.	ตัวอย่างอาการจากการสัมผัสสารเคมีกำจัดศัตรูพืช จำแนกตาม..... ระดับความรุนแรง	168
ตารางที่ 11.12.	เมตริกความรุนแรงกับโอกาสสัมผัสที่ได้ผลลัพธ์เป็นระดับความเสี่ยง.....	168
ตารางที่ 11.13.	การระบุสารเคมีหรือวัตถุอันตรายในขั้นตอน/หรือประเภทของงาน.....	171
ตารางที่ 11.14.	การกำหนดค่าความเสี่ยงตามขั้นตอนหรือลักษณะงาน.....	173
ตารางที่ 11.15.	เมตริกของโอกาสกับระดับรุนแรงเพื่อคะแนนผลลัพธ์ในการประมาณ..... ระดับความเสี่ยง	173
ตารางที่ 11.16.	ตัวอย่างมาตรการควบคุมความเสี่ยง.....	174
ตารางที่ 12.1.	ตัวอย่างสัญลักษณ์ตามระบบการจำแนกเพื่อการสื่อสาร.....	188
ตารางที่ 13.1.	ตัวอย่างกิจกรรมในแผนฉุกเฉินสารเคมีรั่วไหล (มีพิษ กัดกร่อน).....	202

การพัฒนาทางด้านการเกษตร การประมง อุตสาหกรรม และการแพทย์ ต้องควบคู่ไปกับการศึกษาทางพิษวิทยา เนื่องจากปัจจุบันมีการนำเอาสารเคมีเข้ามาใช้ในกิจกรรมต่างๆ เป็นจำนวนมาก ซึ่งสารเคมีเหล่านี้มีประโยชน์อย่างมากแต่ก็มีโทษทั้งต่อสิ่งแวดล้อม และสุขภาพในการทำให้เกิดพิษต่อสิ่งมีชีวิตได้ด้วย จึงจำเป็นต้องมีการใช้สารเคมีอย่างระมัดระวังเพื่อให้เกิดผลกระทบต่อสุขภาพและสิ่งแวดล้อมน้อยที่สุด โดยมีวิธีการควบคุม ป้องกัน และรักษาที่มีประสิทธิภาพจากการเป็นพิษจากสารเคมีเหล่านี้ ในกลุ่มผู้ประกอบการอาชีพ ผู้บริโภค และผู้ที่เกี่ยวข้องในสิ่งแวดล้อมที่มีสารเคมีปนเปื้อน โดยพิษวิทยามาเกี่ยวข้องตั้งแต่ในสมัยอดีตการค้นพบในเชิงที่มาของโรคภัยไข้เจ็บและในแง่ของการบำบัดรักษา ซึ่งขอบเขตของการดำเนินงานทางพิษวิทยานั้นมีส่วนที่สำคัญมากในงานด้านสาธารณสุขของไทยดังจะได้อธิบายต่อไป

1.1 ความหมายและความสำคัญของพิษวิทยา

1.1.1 ความหมายของพิษวิทยา

พิษวิทยาเป็นวิชาที่ศึกษาผลกระทบของสารเคมีต่อระบบอวัยวะในร่างกาย ซึ่งการให้คำจำกัดความที่ถูกต้องสมบูรณ์และครอบคลุมเนื้อหาและขอบเขตวิชานั้นเป็นเรื่องที่ยาก เนื่องจากวิชานี้เกี่ยวข้องกับแขนงวิชาต่างๆ อีกมากมาย (Multidisciplinary field of study) เช่น ชีววิทยา ชีวเคมี สรีรวิทยา เภสัชวิทยา เคมี สาธารณสุข แพทย์ ตลอดจนเศรษฐศาสตร์ และพิษวิทยามีหลายแขนง นักพิษวิทยายังต้องมีพื้นฐาน ความรู้ความสามารถที่แตกต่างกันออกไป เช่น แพทย์ (Forensic and clinical toxicologist) เภสัชวิทยา (Pharmacologist) พิษวิทยาสิ่งแวดล้อม (Environmental toxicologist) และพิษวิทยาอุตสาหกรรม (Industrial toxicologist) ที่เป็นการศึกษาการรับสัมผัสสารเคมีในบรรยากาศจากการปฏิบัติงานในกระบวนการทางอุตสาหกรรมหรืออาจกล่าวภาพรวมของพิษวิทยาในการทำงานอาชีพต่างๆ เป็นพิษวิทยาอาชีพอนามัยก็ได้ ดังนั้นการให้ความหมายของวิชาพิษวิทยานี้จึงกำหนดได้แค่กว้างๆ ดังนี้

พิษวิทยา (Toxicology) หมายถึง การศึกษาผลของสารพิษที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยา และสรีรวิทยาของสิ่งมีชีวิต โดยครอบคลุมการศึกษา 3 ด้าน ด้วยกันคือ

- 1) สารเคมี เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาทางพิษวิทยาขึ้น ครอบคลุมถึงด้านกายภาพ (แสง เสียง ความร้อน รังสี) และด้านชีวภาพ (จุลินทรีย์) ล้วนแล้วทำให้เกิดพิษต่อสิ่งมีชีวิต
- 2) กลไกการเกิดพิษ เป็นพื้นฐานสำคัญในกระบวนการสะสม การป้องกันและรักษา เพื่อให้ทราบถึงกระบวนการจับเกาะ (Interact) ของสารเคมีกับองค์ประกอบทางชีวเคมีของส่วนต่างๆ ของเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ภายในร่างกายของคนและสัตว์จนเกิดพิษขึ้น

- 3) การเกิดพิษและการเสียชีวิตของผู้ได้รับสารเคมี ในลักษณะต่างๆ เช่น เกิดพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity) พิษกึ่งเรื้อรัง (Subchronic toxicity) พิษเรื้อรัง (Chronic toxicity) เกิดพิษลักษณะพิเศษ เช่น การเกิดมะเร็ง (Carcinogenesis) การเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) การเกิดลูกวิรูป (Teratogenicity) การเกิดความผิดปกติทางระบบภูมิคุ้มกัน (Immunologic toxicity) และการแพ้ (Allergic reactions or sensitization) การเกิดพิษเหล่านี้ อาจทำให้เสียชีวิตหรือไม่ก็ได้

1.1.2 ความสำคัญของพิษวิทยา

เพื่อให้เข้าใจความหมายของพิษวิทยาเพิ่มขึ้นจะนำเอาวิชาชีวพิษวิทยาที่จะดำเนินการให้ความปลอดภัยแก่ผู้ใช้แรงงาน ผู้ที่เกี่ยวข้อง ผู้บริโภค และสิ่งแวดล้อม โดยงานของนักพิษวิทยาสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ คือ ด้านการทดสอบความเป็นพิษ ด้านกลไกการเกิดพิษ และด้านการควบคุมการใช้สารเคมีอย่างเหมาะสม ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ด้านการทดสอบความเป็นพิษ (Descriptive toxicology) เกี่ยวข้องกับการบรรยายถึงลักษณะการเกิดพิษอันเนื่องมาจากการทดสอบการเกิดพิษ จะดำเนินการในสัตว์ทดลองชนิดต่างๆ ในสภาวะที่คล้ายกับคน และการนำเอาการทดสอบมาวิเคราะห์ผลสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อม โดยการทำงานร่วมกับสาขาอื่นเช่น วิศวกรรมด้านน้ำและอากาศเสีย

ด้านกลไกการเกิดพิษ (Mechanistic toxicology) นักพิษวิทยาด้านนี้จำเป็นต้องมีความรู้ในแขนงวิชาอื่นๆ ร่วม เช่น สรีรวิทยา พยาธิวิทยา เภสัชวิทยา ชีวเคมีและเคมี ในการที่จะทำให้ทราบความเป็นพิษชนิดต่างๆ ทำให้รู้ลักษณะการเกิดพิษ การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารเคมีในร่างกายก่อนและระหว่างการจับเกาะกับองค์ประกอบทางเคมีของส่วนต่างๆ ของเซลล์ การกระจายไปส่วนต่างๆ ของร่างกาย การกำจัดออกจากร่างกาย กลไกที่ทำให้เกิดพิษในอวัยวะเป้าหมายต่างๆ ในร่างกาย ผลการศึกษานี้เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนาวิชาการพิษวิทยาและด้านอื่นๆ คือ

- 1) นำผลมาประเมินความเสี่ยง (Risk assessment) โดยใช้ข้อมูลจากการระบาดวิทยาหรือจากการทดลองในสัตว์ทดลองด้านปริมาณ และการตอบสนอง กับข้อมูลการสัมผัสมาคำนวณหาความเสี่ยงในคนทั่วไป ผู้ใช้แรงงาน ต่อสารเคมีนั้นๆ
- 2) การพัฒนาสารเคมีให้มีความปลอดภัยมากขึ้น โดยสังเคราะห์สารเคมีอนุพันธ์ที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับสารเคมีตัวเดิม ใช้งานได้เช่นเดิม แต่มีอันตรายน้อยกว่า
- 3) การรักษาพยาบาล และยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารพิษ Antidote จะได้ผลแน่นอนเมื่อทราบกลไกการเกิดพิษในระดับโมเลกุลของเซลล์ที่แน่นอน
- 4) การพัฒนาความรู้พื้นฐานทางสรีรวิทยาและชีวเคมี เช่น ศึกษาการเกิดพิษของแอลกอฮอล์และกรด ทำให้ทราบถึงกระบวนการเมตาโบลิซึมของคาร์โบไฮเดรตและไขมันในร่างกาย การศึกษาถึงการควบคุมการทำงานของเส้นประสาทโดยสารพิษ เช่น เตตระโดทอกซิน (Tetradotoxin) และ ดีดีที (DDT)

ด้านการควบคุมการใช้สารเคมีอย่างเหมาะสม (Regulatory toxicology) เป็นหน่วยงานที่รับผิดชอบดูแลด้านพิษวิทยาโดยเฉพาะการตรวจสอบและควบคุมการใช้ การสัมผัส ในผู้ใช้แรงงาน คนทั่วไป สิ่งแวดล้อม และการบริโภค ได้รับความปลอดภัย

1.2 นิยามศัพท์สำคัญทางพิษวิทยา

สารพิษ (Poison /toxicant /toxic substance) หมายถึง สารเคมีหรือสารที่ผลิตขึ้นโดยเซลล์มีชีวิต หรือจุลินทรีย์ และจากการสังเคราะห์ และที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีววิทยา และสรีรวิทยานั้น แล้วทำให้เกิดพิษต่อร่างกาย ถ้ากล่าวถึง Toxin ซึ่งหมายถึงสารพิษเช่นกันและจะใช้คำนี้เมื่อสารที่กล่าวถึงคือเป็นสารที่มาจากเซลล์มีชีวิตหรือจุลินทรีย์เป็นส่วนใหญ่

ความเป็นพิษ (Toxicity) คือ สภาวะที่สารพิษทำให้เกิดการทำลายเซลล์เนื้อเยื่อ และอวัยวะต่างๆ จนไม่สามารถที่จะปรับตัวกลับมาทำงานได้อีก อันอาจทำให้เกิดการตายได้ในที่สุด

อันตราย (Hazard) อันตรายจากการเกิดพิษของสารพิษ สิ่งหรือเหตุการณ์ ที่สัมผัสหรือได้รับ สภาวะต่างๆ จนทำให้เซลล์หรือเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ ภายในร่างกายได้รับการทำลาย และทำให้การทำงานผิดปกติไป อาจก่อให้เกิดการบาดเจ็บหรือความเจ็บป่วยจากการทำงาน ความเสียหายต่อทรัพย์สินสภาพแวดล้อม สาธารณชนหรือสิ่งต่าง ๆ เหล่านี้รวมกัน

ความเสี่ยงทางพิษวิทยา (Toxicological risk) โอกาสที่คนจะได้รับอันตรายต่อสุขภาพจากการสัมผัสสารเคมี หรือสิ่งที่เป็นอันตรายต่อสุขภาพอื่นเช่น จุลินทรีย์ รังสี เป็นต้น

ความปลอดภัย (Safety) สภาวะที่ใช้สารเคมี หรือได้รับสารเคมี เข้าไปแล้วไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อการทำงานของร่างกาย

1.3 ความเป็นมาและวิวัฒนาการของพิษวิทยา

1.3.1 สมัยโบราณ (Antiquity)

ใช้ความรู้จากพืช สัตว์พิษมาใช้ในการล่าสัตว์และทำสงคราม การศึกษามักเป็นเรื่องของการเกิดพิษและสารยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารพิษ มีการใช้พิษวิทยาทางการแพทย์ คือ การลดพิษโดยการชักนำให้อาเจียน การควบคุมการรับ การดูดซึมสารพิษเพื่อการยับยั้งหรือลดปริมาณสารพิษ (Antidote) โดยมีบุคคลสำคัญในยุคนี้ คือ ดิออสคอไรเดส (Dioscorides) เป็นแพทย์ชาวกรีก ที่ได้จำแนกสารพิษด้วยการวาดรูปและบรรยายออกเป็นสารพิษจากพืช ต้นไม้ สัตว์ และเกลือแร่ คล้ายกับการจำแนกในปัจจุบัน

1.3.2 สมัยกลาง (Middle ages)

มีการใช้สารพิษทดลองกับนักโทษในอิตาลี เป็นการศึกษาจากการเรียนรู้จริงด้วยตนเอง บุคคลสำคัญยุคนี้มีดังนี้

- 1) แคทเธอริน (Catherine) ศึกษาการเกิดพิษชนิดต่างๆ โดยจดผลการทดลองอย่างละเอียด (ความเร็วในการตอบสนอง ความสามารถในการออกฤทธิ์ การตอบสนองการเกิดพิษของร่างกายในส่วนต่างๆ อาการและการเปลี่ยนแปลงของร่างกายที่พบ) เป็นการเรียนรู้ด้วยตนเองและเป็นแบบอย่างสำคัญในการทดลองด้านพิษวิทยา

- 2) ไมโมนิเดส (Maimonides) แพทย์รักษา และเขียนหนังสือชื่อ Poison and their antidotes เพื่อรักษาและช่วยชีวิตคน มีหลักการการยับยั้งการดูดซึมสารพิษทางเดินอาหาร ด้วย นม เนย ครีม

1.3.3 สมัยรุ่งเรือง (Ages of enlightenment)

เป็นการพยายามเปลี่ยนแปลงความเชื่อเรื่องของเวทมนต์ให้เป็นกระบวนการความคิดทางวิทยาศาสตร์ เป็นยุคแห่งปรัชญาทางด้านวิทยาศาสตร์ นักปราชญ์ ในยุคนี้อาจเกิดนักวิทยาศาสตร์บุคคลสำคัญคือ พาราเซลซัส (Paracelsus, BC 1493-1541) ซึ่งเป็นบิดาแห่งศาสตร์ด้านพิษวิทยา พาราเซลซัสได้จัดทำข้อมูลและสูตรการเปลี่ยนแปลงและวิวัฒนาการด้านแพทย์ พิษวิทยาขึ้น และใช้จนปัจจุบัน คือ มีการทดลองเพื่อตรวจการตอบสนองของร่างกาย แยกสารเคมีที่มีคุณสมบัติใช้ในการรักษาและการเกิดพิษออกจากกัน หรือใช้ปริมาณความเข้มข้นถ้าแยกกันได้ยาก สารเคมีที่มีคุณสมบัติใช้ในการรักษาและการเกิดพิษจะมีความจำเพาะเจาะจงต่ออวัยวะในร่างกาย ดังคำกล่าวที่ว่า “All substance are poisons, there is none which is not poison. The right dose differentiates a poison and remedy.” หรือ สารทุกอย่างมีพิษ ไม่มีสิ่งใดไม่มีพิษ ปริมาณที่เหมาะสมสามารถแยกคุณสมบัติความมีพิษหรือการรักษาได้

สมัยนี้เกิดคำศัพท์ว่า Toxicon (สารพิษ) และ Chemical entity (คุณสมบัติของสารเคมี) โดยพาราเซลซัสได้แต่งหนังสือชื่อ “Occupational diseases” หรือโรคจากการประกอบอาชีพขึ้นซึ่งมีรายละเอียดของโรคที่เกิดกับผู้ใช้แรงงานในเมืองแร่ โดยเฉพาะโรคพิษจากสารหนู (Arsenic: As) และปรอท (Mercury: Hg)

1.3.4 สมัยใหม่ (Modern toxicology)

ใช้สัตว์ทดลอง วิธีการทดลองที่ทันสมัย ศึกษากระบวนการที่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาและชีวเคมี โดยมีบุคคลสำคัญหลายท่านคือ

- 1) ออร์ฟีลา (Orfila) แพทย์ชาวสเปน แยกเป็นงานด้านพิษวิทยาและให้คำจำกัดความว่าเป็นการศึกษาคุณสมบัติของสารพิษ แสดงความจำเป็นในการผ่าพิสูจน์ศพเพื่อเก็บวิเคราะห์ตัวอย่างสารพิษซึ่งเป็นต้นแบบวิธีการทางนิติเวชวิทยา (Forensic Toxicology) ในปัจจุบัน
- 2) รูดอล์ฟ ปีเตอร์ (Rudolf Peters) ใช้สาร Dimercaprol (BAL) ยับยั้งการออกฤทธิ์ของสารหนู
- 3) พอล มุลเลอร์ (Paul Muller) นำสาร DDT มากำจัดยุง การค้นพบสารกลุ่ม Organophosphate
- 4) มาเจนดี (Margendy) ใช้ความเข้าใจในการทำงานของเนื้อเยื่อและอวัยวะของร่างกาย โดยการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารที่ปลายธนูในการล่าสัตว์เพื่อดำรงชีพของคนโบราณ (สารอิมิทินและสตริกนิน) เป็นการศึกษาเกี่ยวกับสรีรวิทยาและเภสัชวิทยา

- 5) เคลาด์ เบอรัณาร์ด (Claus Bernard) ลูกศิษย์ได้ศึกษาการทำงานของเส้นประสาทกับกล้ามเนื้อจากกลไกการออกฤทธิ์ของยางน่องหรือคิวเร (Curare) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาทชนิดอะเซทิลโคลีน (Acetylcholine)

1.4 ขอบเขตของงานพิษวิทยา

พิษวิทยาจะเกี่ยวข้องกับงานหลายด้านดังนี้

- 1) งานด้านเคมี มี 2 ชนิด คือ
 - 1.1) การสังเคราะห์สารเคมี ให้ใช้ได้ดีขึ้นแต่อันตรายลดลง
 - 1.2) การวิเคราะห์สารเคมี เพื่อกำหนดมาตรการควบคุมป้องกันและรักษา โดยวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมี การออกฤทธิ์ การสะสมและการกำจัดออกจากร่างกาย
- 2) งานด้านเกษตรกรรมและอาหาร ใช้เพิ่มรสชาติอาหาร ถนอมอาหาร สารกำจัดแมลงและศัตรูพืชที่ตกค้างในอาหารหรือเป็นอันตรายต่อสิ่งมีชีวิต สิ่งแวดล้อม
- 3) งานด้านอุตสาหกรรม มีมากที่สุด ใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตต่างๆ ทำให้ผู้ทำงานรับสารเคมีเข้าร่างกายทางปาก หายใจ ผิวหนัง และมีสภาวะแวดล้อมร่วมด้วย เช่น ความร้อน เสียง ปริมาณออกซิเจนและสร้างมลภาวะแวดล้อมด้านนอกโรงงานทั้งทางอากาศและน้ำเสีย
- 4) งานด้านสุขภาพ ด้านการป้องกันและควบคุมดูแล ด้านการรักษาพยาบาล ด้านการพิสูจน์ปัญหาการเกิดพิษการเกิดโรคจากสารเคมีต่างๆ ด้านพิษวิทยาการทดลอง เป็นงานที่สำคัญและกว้างมากเป็นการทดลองในสัตว์ทดลองเพื่อหากลไกการเกิดและความปลอดภัย ตลอดจนสามารถคาดการณ์อัตราความเสี่ยงต่อการเกิดพิษนั้นในคนได้
- 5) งานด้านสิ่งแวดล้อม ป้องกันผลกระทบจากการใช้สารเคมีการเกษตร มลภาวะทางอากาศและน้ำ ที่มีผลต่อสิ่งมีชีวิตและสภาพแวดล้อม
- 6) งานด้านการควบคุมดูแลการใช้สารเคมีอย่างปลอดภัย ควบคุมการใช้ให้เป็นไปตามกฎระเบียบและมาตรฐานที่กำหนด

บรรณานุกรม

- สุนิสา ขายเกลี้ยง. พิษวิทยาอุตสาหกรรม (Industrial toxicology). ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2553.
- สุนิสา ขายเกลี้ยง. พิษวิทยาสาธารณสุข (Toxicology in public health). ขอนแก่น: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2557.
- Hodgson E, Mailman RB, Chambers JE. Dictionary of toxicology. London: The Macmillan Press; 1988.
- Klassen CD. Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2013.
- Richards IS. Principle and practice of toxicology in public health. Burlington, Mass: Johns and Barlett Publishers; 2008.
- Shaw IC, Chadwick J. Principles of environmental toxicology. London: Taylor and Francis; 1998.
- Williams PL, James RC, Roberts SM. Principles of toxicology: Environmental and industrial applications. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณการสัมผัสและการตอบสนอง (Dose-Response Relationship)

การเกิดพิษจากสารเคมีนั้นขึ้นอยู่กับปัจจัยคุณลักษณะและปริมาณการเกิดเมตาบอลิซึมของสารเคมีที่เข้าสู่ร่างกายนั้นมากพอ แต่ถ้าสารพิษมีคุณลักษณะที่ไม่ทำให้เกิดพิษหรือมีปริมาณน้อยเกินไปก็อาจจะไม่ทำให้เกิดพิษขึ้นได้ ดังนั้นจึงมีปัจจัยต่างๆ ที่มาเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อร่างกายจากการสัมผัสสารพิษ การเกิดพิษจากสารเคมีและการตอบสนองของร่างกายจากสารเคมีมีได้หลายแบบ โดยอาจไปมีผลต่ออวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง หรือหลายชนิด นอกจากนั้นยังสามารถที่จะทำให้เกิดผลข้างเคียงกับอวัยวะอื่นได้ การเกิดผลกระทบต่อระบบต่างๆ ภายในร่างกายมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับระดับสารเคมีที่ได้รับเข้าไปว่ามีความเข้มข้นต่ำหรือสูง ซึ่งส่งผลในระยะยาวหรือเรื้อรังเฉียบพลัน หรือรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต โดยสารพิษอาจมีพิษต่อสิ่งมีชีวิตสปีชีส์หนึ่ง แต่ไม่มีพิษต่อสิ่งมีชีวิตอีกสปีชีส์หนึ่งได้ เนื่องจากสิ่งมีชีวิตเหล่านั้นมีความสามารถในการย่อยสลายสารพิษแตกต่างกัน (Metabolic pathway) อันตรายจากสารเคมีจึงแตกต่างกันไปด้วย ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

2.1 ปริมาณสารพิษที่เข้าสู่ร่างกายมีผลต่อการเกิดพิษ

โดยปัจจัยสำคัญที่ส่งผลต่อการเกิดพิษ คือ ตำแหน่งที่สารพิษเข้าสู่ร่างกาย และระยะเวลาและความถี่ของการได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกายคน

2.1.1 ตำแหน่งที่สารพิษเข้าสู่ร่างกาย

อาจเข้าสู่ร่างกาย โดยการกิน การหายใจ ทางผิวหนัง และการฉีดเข้าร่างกาย ซึ่งการฉีดสารพิษเข้าร่างกายทางหลอดเลือดดำจะเกิดเป็นพิษรวดเร็วและรุนแรงที่สุดกว่าวิธีอื่น การได้รับสารในทางอุตสาหกรรมจะเข้าสู่ร่างกายทางหายใจและผิวหนัง

2.1.2 ระยะเวลาและความถี่ของการได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกายคน

ตามหลักการทางพิษวิทยาจะแบ่งลักษณะการได้รับพิษออก 4 รูปแบบ ตามระยะเวลาการสัมผัส คือ

- 1) การได้รับพิษแบบเฉียบพลัน (Acute toxicity) ได้รับพิษครั้งเดียวหรือหลายครั้งในเวลาน้อยกว่า 24 ชั่วโมง ส่วนใหญ่โดยการฉีด การกิน การทาที่ผิวหนัง
- 2) การได้รับพิษแบบกึ่งเฉียบพลัน (Subacute toxicity) ได้รับพิษสู่ร่างกายในปริมาณน้อยติดต่อกันไม่เกิน 1 เดือน
- 3) การได้รับพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (Subchronic toxicity) ได้รับพิษสู่ร่างกายในปริมาณน้อยติดต่อกันนาน 1-3 เดือน สารพิษที่ได้รับต้องไม่มากกว่า 10% ของอายุขัยของสัตว์ทดลอง

- 4) การได้รับพิษแบบเรื้อรัง (Chronic toxicity) ได้รับพิษสู่ร่างกายในปริมาณน้อยติดต่อกันนานเกิน 3 เดือนขึ้นไป โดยระยะเวลาที่ได้รับสารพิษต้องมากกว่า 10% ของอายุขัยของสัตว์ทดลอง และแสดงอาการเป็นพิษที่แสดงออกมา

กรณีให้สารปริมาณเท่าแบบเฉียบพลัน แต่แบ่งย่อยเป็นหลายครั้ง พิษอาจลดลงหรือไม่เกิดขึ้นก็ได้ เพราะมีการขับออกก่อนที่จะได้รับครั้งใหม่ การเกิดพิษแบบเรื้อรังเกิดขึ้น เนื่องจากการสะสมของสารพิษ นอกจากนั้นยังมีการเกิดพิษที่มีลักษณะพิเศษซึ่งสามารถแบ่งออกได้หลายรูปแบบดังนี้

- (1) การเกิดมะเร็ง (Carcinogenesis) ที่อวัยวะภายในร่างกาย Tumor สารพิษก่อมะเร็งเข้าไปยังอวัยวะจำเพาะและจับกับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA) ภายในเซลล์และเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในกลายเป็นเซลล์มะเร็งและขยายแบ่งตัวเป็นจำนวนมากขึ้น
- (2) การกลายพันธุ์และผ่าเหล่าของเซลล์ (Mutagenicity) จากการได้รับสารก่อกลายพันธุ์ที่มีโครงสร้างคล้ายเบสใน DNA โดยการแทนที่เบส หรือจากการแตกสลายของเบสใน DNA ทำให้ถ่ายทอดพันธุกรรมต่างจากเดิม
- (3) การเกิดลูกวิรูป หรือความผิดปกติในอวัยวะทารกที่เกิดออกมา (Teratogenicity) ได้รับสารพิษที่ไปยับยั้งการแบ่งเซลล์ของอวัยวะหนึ่งๆ
- (4) ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน (Immunotoxicity) ได้รับสารพิษซึ่งทำให้ร่างกายสร้างสารเคมีในรูปแบบภูมิคุ้มกันในการป้องกันการติดเชื้อ หรือป้องกันการเกิดเซลล์มะเร็งได้น้อยลงทำให้เกิดการเจ็บป่วย หรือเสียชีวิต
- (5) Delayed toxicity เกิดการเป็นพิษตามมาภายหลังเมื่อได้รับปริมาณเหมือนแบบเฉียบพลัน
- (6) การทนทานต่อสารพิษ คือ มีการลดพิษก่อนที่จะไปถึงอวัยวะที่จำเพาะของการเกิดพิษ หรือลดการตอบสนองของอวัยวะจำเพาะต่อสารพิษ ภาวะที่การตอบสนองต่อสารพิษของร่างกายจากสารพิษลดลงเป็นผลเนื่องมาจากเคยได้รับสารพิษหรือสารเคมีที่มีโครงสร้างสารพิษดังกล่าวมาก่อน ตัวอย่างเช่น แคดเมียม (Cd) ร่างกายรับครั้งแรก เกิดการสร้าง Methalothionein ในกระแสโลหิต ซึ่งสามารถจับกับ Cd ที่เข้ามาใหม่

2.2 ดัชนีแสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณสารพิษและการตอบสนองต่อการเกิดพิษ

2.2.1 ดัชนีการเกิดพิษและดัชนีการเกิดผลทางเภสัชวิทยา

- 1) ดัชนีการเกิดพิษถึงตาย มีดังนี้

- (1) LD₅₀ (Median lethal dose) คือ ปริมาณสารพิษต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไปครั้งเดียว ทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง (50%) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด มักใช้ทดสอบสารเคมีที่ผลิตขึ้นมาใหม่ โดยการกินหรือฉีด
- (2) LC₅₀ (Median lethal concentration) คือ ความเข้มข้นของสารพิษในอากาศหรือในน้ำที่ทำให้สัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไปโดยการหายใจหรืออาศัยในน้ำแล้วทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง (50%) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด

- 2) ดัชนีการเกิดพิษถึงเจ็บป่วย ได้แก่ ค่าเฉลี่ยปริมาณสารที่ทำให้เกิดพิษ หรือ TD50 (Median toxic dose) คือ ปริมาณสารพิษต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไป ทำให้สัตว์ทดลองจำนวนครึ่งหนึ่งเกิดอาการเป็นพิษโดยไม่ถึงตาย
- 3) ดัชนีการเกิดผลทางเภสัชวิทยา ได้แก่ ED50 (Median effective dose) คือ ปริมาณสารเคมีต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไปครั้งเดียว ทำให้สัตว์ทดลองจำนวนครึ่งหนึ่ง (50%) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด เกิดผลดีในการรักษา ป้องกันโรคได้ โดยมีปัจจัยที่ส่งผลให้ค่าที่ได้ จากการทดลองไม่คงที่ คือ พันธุ์สัตว์ทดลอง อายุ เพศ อาหาร และสภาพแวดล้อม เช่น อุณหภูมิ ปริมาณสัตว์ต่อกรง สารพิษอื่นปะปนในอากาศ

2.2.2 ดัชนีความปลอดภัยจากสารเคมี

- 1) ดัชนีของการให้ผลในการรักษา TI (Therapeutic index) = LD_{50}/ED_{50} ถ้า TI มีค่าสูง แสดงว่าปลอดภัยในการนำไปใช้
- 2) ดัชนีขอบเขตของความปลอดภัย (Margin of safety) = LD_1/ED_{99} ถ้ามีค่าสูงแสดงว่าปลอดภัยในการนำไปใช้เพราะโดยปกติค่า LD_1 และ ED_{99} จะมีค่าใกล้กัน โดยที่
 - (1) ED_{99} คือ ปริมาณสารเคมีต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไปครั้งเดียวแล้วให้ผลดีในการรักษา 99% ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด
 - (2) LD_1 คือ ปริมาณสารเคมีต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ได้รับเข้าไปครั้งเดียวแล้วให้สัตว์ทดลองตายจำนวน 1% ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด

2.3 การคาดการณ์การเกิดพิษ

จะทดสอบความเป็นพิษแบบเรื้อรังในสัตว์ทดลองโดยได้รับสารพิษปริมาณสูงสุดที่ปะปนในอาหารในช่วงเวลาหนึ่งที่ไม่ทำให้สัตว์ทดลองแสดงอาการเป็นพิษ เรียกว่า โนเอ็ล (NOAEL = No Observed Adverse Effect Level) การทดลองหาค่าโนเอ็ลของสารเคมีนี้ต้องคำนึงถึงจำนวนของสัตว์ทดลองจะต้องมากพอ ไม่ต่ำกว่า 10 ตัว ต่อกลุ่ม และช่วงห่างของปริมาณสารพิษที่ใช้ไม่ควรกว้างมาก

ค่าตัวแปรความปลอดภัย (Safety factor) คือ

- (1) มนุษย์มีความไวต่อการเกิดพิษมากกว่าสัตว์ทดลอง 10 เท่า
- (2) ความไวในการเกิดพิษในมนุษย์แต่ละบุคคลจากพิษแต่ละชนิดจะไม่เท่ากัน มีความแตกต่างกัน 10 เท่า

ดังนั้นค่าระดับความปลอดภัยในมนุษย์ของสารพิษ (Reference dose: RfD) โดยปกติจะมีค่าน้อยกว่าค่า NOAEL อยู่ 100 เท่า (Safety factor = 100) นั่นคือ

$$\text{ค่าระดับความปลอดภัยในมนุษย์ของสารพิษ (RfD)} = \text{NOAEL} / 100$$

2.4 การทดสอบสารพิษ

2.4.1 หลักการทดสอบพิษ

- 1) สารพิษที่จะทดสอบ ต้องมีข้อมูลพื้นฐาน เช่น ความบริสุทธิ์ที่เปอร์เซ็นต์ มีสารอื่นปนหรือไม่ ละลายได้ดีในตัวทำละลายชนิดใด เก็บได้นานเท่าไร
- 2) การให้สารเคมีมีพิษแก่สัตว์ทดลองเพื่อทดสอบ ต้องให้ทำนองเดียวกับการที่คนได้รับสารเคมีนั้นๆ และในสภาพแวดล้อมที่คล้ายกัน
- 3) สัตว์ทดลองที่ใช้ทดสอบ (หนูถีบจักร หนูพุกขาว หนูแฮมสเตอร์ หนูตะเภา กระต่าย แมว สุนัข ลิง) ต้องใช้สายพันธุ์เดียวกัน อายุเดียวกัน อุปกรณ์เลี้ยงต้องสะอาด อาหารต้องสะอาดมีคุณค่าทางอาหารครบ
- 4) การเฝ้าดูและตรวจสอบการเกิดพิษ จะดูการเปลี่ยนแปลงด้านสรีรวิทยาและพยาธิชีววิทยาทางด้านคลินิกในการตอบสนองต่ออวัยวะต่างๆ
- 5) การตรวจสอบการทำงานของอวัยวะต่างๆ หลักๆ คือ ตับ ไต ปอด เลือด (การเสริมและการทำลายเม็ดเลือด) เม็ดเลือด เอนไซม์ สารชีวเคมี การตรวจสอบเนื้อเยื่อต่างๆ โดยการผ่าซากเพื่อตรวจความผิดปกติ

2.4.2 วิธีการทดสอบพิษ

- 1) การทดสอบการเกิดพิษแบบเฉียบพลัน
 - (1) ใช้ค่าดัชนีอัตราการตายของสัตว์ทดลองครั้งหนึ่ง LD50 และอาการพิษเฉียบพลันที่ไม่ทำให้เกิดการตาย
 - (2) ใช้สัตว์ทดลอง 5-10 ตัวต่อปริมาณความเข้มข้นของสารพิษ
 - (3) ทดสอบใน 1-2 ชั่วโมงหรือ 24 ชั่วโมง
- 2) การทดสอบการเกิดพิษแบบกึ่งเรื้อรัง ใช้สารพิษปริมาณความเข้มข้นต่ำ
 - (1) สัตว์ทดลองควรมีอายุน้อยเนื่องจากใช้เวลาทดสอบนาน โดยใช้ทั้ง 2 เพศ จำนวน 10-20 ตัวในแต่ละเพศ โดยใช้ระยะเวลาทดลอง 3 เดือนสำหรับหนู และ 1 ปีสำหรับสุนัขหรือลิง
 - (2) ช่วงระยะการทดลองให้ตายได้ไม่เกิน 10% การทดลองจะใช้เวลาไม่เกิน 10% ของช่วงชีวิตของสัตว์ทดลองนั้นๆ
 - (3) ปริมาณความเข้มข้นสารเคมีที่ทดสอบจะใช้ 3-5 ระดับ
- 3) การทดสอบการเกิดพิษเรื้อรัง
 - (1) เป็นการทดสอบที่นานกว่า 3 เดือนขึ้นไป หรือ 12-24 เดือนสำหรับหนู ให้ได้รับสารเคมีปริมาณต่ำ อาจใช้เวลาทดสอบหลายชั่วอายุ เช่น พ่อแม่ถึงลูกหลาน
 - (2) ใช้สัตว์ทดลอง 20-50 ตัวในแต่ละเพศ การเลือกเพศและจำนวนสัตว์ทดลองแต่ละกลุ่มจะต่างกันขึ้นกับแบบทดสอบมาตรฐานที่กำหนดโดย Federal Insecticide Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA), Toxic Substance Control Act (TSCA), Integrate Regulatory Liason Group (IRLG)

- 4) การทดสอบการเกิดมะเร็ง
 - (1) ใช้สัตว์ทดลองสองเพศเท่ากันจำนวนละ 25 ตัว การทดสอบมะเร็งมักใช้สารบริสุทธิ์
 - (2) ใช้เวลาทดสอบ 18 เดือน ถึง 2 ปี สำหรับหนูถีบจักร และ 2-2.5 ปีสำหรับหนูพุกขาว
 - (3) สารอาหารที่ให้สัตว์ทดลองต้องเป็นสารบริสุทธิ์หรือกึ่งสารบริสุทธิ์เพื่อให้ผลทดสอบที่แน่นอน
- 5) การทดสอบการเกิดพิษแบบกลายพันธุ์

เหมือนกับการทดสอบมะเร็งซึ่งพบว่า กระบวนการเกิดมะเร็งส่วนใหญ่นั้นเกิดจากการกลายพันธุ์ในส่วนของยีนส์เกือบทั้งหมด ดังนั้นสารก่อมะเร็งทุกชนิดก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ได้ แต่สารก่อกลายพันธุ์เพียง 80 - 90% นั้นที่ทำให้เกิดมะเร็ง การทดสอบการกลายพันธุ์ต่างๆ ไปมักใช้จุลินทรีย์ชนิดต่างๆ เนื่องจากมียีนส์ไม่ซับซ้อนและสะดวกในการเลี้ยงที่หลอดทดลอง การทดสอบการกลายพันธุ์นิยมใช้วิธีของเอมส์ (Ame's test) โดยใช้เอนไซม์ Sq ของตับสัตว์ทดลองมาทดสอบกับแบคทีเรียซัลโมเนลลาในหลอดทดลอง วิธีทดสอบการกลายพันธุ์มี 3 แบบคือ

 - (1) การเกิดการกลายพันธุ์ของยีนส์ (Gene mutation)
 - (2) การเกิดการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม (Chromosome aberrations)
 - (3) การเกิดการเปลี่ยนแปลงในส่วนของ DNA (Primary DNA damage)
- 6) การทดสอบการเกิดลูกวิรูป จะใช้หนูถีบจักรหรือหนูพุกขาว เนื่องจากตั้งท้องสั้นและมีลูกมาก
- 7) ผลของสารต่อสิ่งแวดล้อม และการเปลี่ยนแปลงของสารในระบบนิเวศน์ ซึ่งสามารถศึกษาจาก
 - (1) การสลายตัวในสิ่งแวดล้อม เช่น Hydrolysis, Photo degradation
 - (2) การสลายตัวในแหล่งน้ำ พื้นดินภายใต้สภาวะแบบต่างๆ
 - (3) การเคลื่อนย้ายและการแพร่กระจาย (Dissipation) ในแหล่งน้ำ พื้นดิน และอากาศ
 - (4) การสะสมในห่วงโซ่อาหาร เช่น พืช สัตว์น้ำ สัตว์ป่า พืชเกษตร

2.5 การตอบสนองต่อร่างกายในลักษณะพิเศษ

2.5.1 การเกิดพิษในลักษณะจำเพาะ

สารพิษจะออกฤทธิ์ต่ออวัยวะจำเพาะโดยมีผลต่ออวัยวะอื่นเพียงเล็กน้อยเนื่องจาก อวัยวะจำเพาะนั้นมีเซลล์ที่มีตัวรับรู้ที่สามารถเกาะจับกับสารพิษ แล้วสารพิษถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์จำนวนมาก หรือเซลล์นั้นมีคุณสมบัติในการเปลี่ยนแปลงสารพิษให้อยู่ในรูปเป็นพิษมากขึ้น ผลที่ตามมาคือการเกิดเป็นพิษที่อวัยวะจำเพาะดังกล่าว เช่น แมลงมีการดูดซึมเอายาฆ่าแมลงเข้าไปมากกว่าสิ่งมีชีวิตที่เลี้ยงลูกด้วยนมเมื่อเทียบกับน้ำหนักตัว โดยสมองมนุษย์เมื่อได้รับสารพิษจะเกิดพิษถึงตายได้

เนื่องมาจากการตอบสนองต่อสารพิษของแต่ละเนื้อเยื่อหรือสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิดมีความแตกต่างกัน ดังต่อไปนี้

การเกิดผลข้างเคียง (Side effect) เช่น ให้อาตโรปีน (Atropine) รักษาแผลในกระเพาะอาหารเพื่อลดการหลั่งปริมาณกรดเข้าไปในกระเพาะอาหาร แต่มีผลข้างเคียงคือ ทำให้ปากแห้ง

อาการภูมิแพ้ (Allergic) เกิดจากการที่เคยได้รับสารเคมีนั้นมาก่อนหรือได้รับสารเคมีที่มีโครงสร้างเคมีคล้ายกันมาก่อนแล้วไปจับกับโปรตีนในร่างกายกลายเป็นแอนติเจน (Antigen) หรือสารเร้าต่อต้าน Immunogen แล้วสารนี้ไปกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง Antibodies หลังจากที่ได้รับสารแอนติเจนไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ ดังนั้นเมื่อได้รับสารดังกล่าวอีกจะเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวของแอนติเจนแอนติบอดีเกิดขึ้น ผลที่ตามมา คือ เกิดอาการภูมิแพ้ เช่น อาการอักเสบของผิวหนังเกิดอาการลมพิษ การแพ้ละอองเกสรดอกไม้ ซึ่งอาการภูมิแพ้นี้ไม่ใช่การเกิดพิษที่แท้จริงของสารเคมีเนื่องจากได้รับปริมาณน้อยและเคยได้รับมาก่อน อาการภูมิแพ้จากสารเคมีอาจรุนแรงและทำให้ตายได้

การตอบสนองในลักษณะพิเศษเฉพาะตัว (Idiosyncratic) เป็นลักษณะเฉพาะทางกรรมพันธุ์ชนิดหนึ่ง มีการตอบสนองที่รุนแรงกว่าและไวต่อการเกิดพิษจากสารเคมีในปริมาณเล็กน้อยหรืออาจไม่มีการตอบสนองเลย เช่น การให้ยาซัลฟานิลาไมด์ในปริมาณปกติเพื่อให้กล้ามเนื้อคลายตัวในช่วงสั้นๆ ที่ปริมาณเดียวกันกับคนที่มีการการตอบสนองในลักษณะพิเศษเฉพาะตัวจะเกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อกลายเป็นเวลานานมากซึ่งเป็นอันตราย อาจทำให้เกิดการหยุดหายใจได้

2.5.2 ลักษณะการเกิดพิษที่พบในร่างกาย

- 1) เกิดพิษทันทีหรือเกิดพิษล่าช้า เช่น กินยาไดเอทิลสตีลเบสทรอลเพื่อให้น้ำผ่านมดลูกเข้าทำลายเด็กในครรภ์และเกิดแท้งลูก ผลที่ตามมาภายหลังคือ จะเกิดมะเร็งที่มดลูก
- 2) การเกิดพิษแล้วสามารถกลับคืนภาวะปกติหรือไม่สามารถกลับคืนสู่ภาวะปกติ เช่น ดับ มีเนื้อเยื่อตั้งต้นที่สามารถแบ่งตัวและเจริญเติบโตขึ้นมาทดแทนได้ถ้าประสาทส่วนกลางไม่ได้ถูกทำลาย
- 3) การเกิดพิษเฉพาะที่หรือการเกิดพิษทั่วร่างกาย (Local or systemic toxicity) การเกิดพิษเฉพาะที่ จะเกิดเฉพาะตำแหน่งที่สัมผัสสารพิษ เช่น ไอกรดจะทำลายระบบหายใจ ตั้งแต่เยื่อจมูกถึงหลอดลม กินด่างเข้าไปจะเกิดพิษที่ปาก หลอดอาหาร กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก การเกิดพิษทั่วร่างกายจะเกิดได้เมื่อมีการดูดซึมสารพิษจากทางเดินอาหาร หายใจ หรือทางผิวหนังเข้ากระแสเลือดและทำให้เกิดพิษต่อเนื้อเยื่อ อวัยวะจำเพาะต่างๆ เช่น พิษตะกั่วเกิดเป็นพิษเฉพาะแห่งที่ผิวหนังและดูดซึมเข้าร่างกายไปสะสมที่กระดูกมากที่สุด แต่ไม่เกิดพิษในบริเวณที่มีความเข้มข้นของสารเคมีสูง แต่กลับมีผลต่อประสาทส่วนกลาง

2.5.3 การตอบสนองต่อการเกิดพิษหลายอย่างพร้อมกัน ได้แก่

- 1) แบบผลรวมของการเกิดพิษของสารพิษแต่ละชนิด (Additive) คือทำให้เกิดพิษไปในทิศทางเดียวกัน ลักษณะ $2 + 3 = 5$
- 2) แบบเสริมฤทธิ์กัน (Synergistic) การตอบสนองจะมากกว่าผลรวมของสารพิษแต่ละชนิดเมื่อแยกกัน ลักษณะ $2 + 3 = 6$ ให้คาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl_4) และแอลกอฮอล์พร้อมกัน สารพิษทั้งสองสามารถทำลายตับได้เพิ่มขึ้นมากกว่าผลรวมของการทำลายตับเมื่อให้แยกชนิดกัน