

พิษของสารเคมีต่อการเปลี่ยนแปลง ทางโลหิตวิทยา

ประสิทธิ์ วรรณรัตน์*

การได้รับสารเคมีนั้น เราอาจจะ
ได้รับจากแหล่งต่างๆ ดังนี้

1. สิ่งแวดล้อม (Environment)
2. การงานอาชีพ (Occupation)
3. ยา อาจจะได้รับจากการบำบัด

รักษาโดยแพทย์เป็นผู้ให้ หรือการซื้อยา
รับประทานเอง

สารเคมี ชนิดที่เป็นพิษต่ออื่น เรา
เรียกว่า Genotoxic agent ซึ่งแบ่งเป็น
ประเภทต่างๆ ได้ดังนี้

1. Mutagen เป็นสารเคมีที่ทำให้
เกิดการผ่าเหล่า (Mutation)

2. Clastogen คือสารเคมีที่ทำให้
เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครโมโซม มี
ความผิดปกติเกิดขึ้น (Chromosome
aberration) ซึ่งอาจก่อให้เกิด Sister
chromatid และหรือ micronucleus โดยจะ
พบได้ในเซลล์ไขกระดูก หรือในเม็ดเลือด
แดงตัวอ่อน polychromatic normoblast

* ภาควิชาจุลทรรศน์ศาสตร์
คณะเทคนิคการแพทย์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

3. Carcinogen เป็นสารเคมีที่ก่อ
ให้เกิดมะเร็ง (cancer)

4. Terratogen เป็นสารเคมีที่ทำให้
การพัฒนาการทางเอมบริโอผิดปกติ มี
ความพิการเกิดขึ้น เช่น thalidomide

พิษของสารเคมีต่างๆ ไม่ว่าจะรับ
มาจากสิ่งแวดล้อม การงานอาชีพ หรือรับ
ในรูปของยารักษาโรคก็ตาม จะทำให้มี
การเปลี่ยนแปลงในทางโลหิตวิทยาได้ดังนี้

ก. ความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง

ก.1 ทำให้เม็ดเลือดแดงสร้างได้
น้อย พบในโรคต่างๆ ดังนี้

ก.1.1 Hypoplastic หรือ Aplastic
anemia สารเคมีที่ทำให้เกิด aplastic
anemia ได้แก่ ตะกั่ว, สารหนู, เบนซีน, ยา
ฆ่าแมลงชนิดสารอินทรีย์, ethylene oxide
และแสงรังสี เป็นต้น Aplastic anemia เป็น
โรคที่เราจะพบภาวะเม็ดเลือดทุกชนิดต่ำ
(Pancytopenia) และเมื่อเจาะไขกระดูกมา
ตรวจจะพบว่าไม่มีเซลล์ต่างๆ จำนวนน้อย
(Hypocellularity) โรคนี้เป็นโรคที่พบได้
บ่อยในประเทศไทยและในเอเชีย เมื่อ
ตรวจร่างกายผู้ป่วย มักไม่พบว่ามีตับม้าม

โต แต่เมื่อตรวจสเมียร์เลือด จะพบว่าเม็ดเลือดแดงมีขนาดและการติดสีปกติ เม็ดเลือดขาวต่ำ เมื่อตรวจแยกชนิดเม็ดเลือดขาวจะพบ lymphocyte สูง แต่เป็น relative lymphocytosis และมีเกร็ดเลือดต่ำ ภาวะ pancytopenia นี้จำเป็นต้องทำการวินิจฉัยแยกออกจากภาวะอื่น ต่อไปนี้

(1) Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

(2) Myelophthisic anemia เกิดจากการมีเซลล์ผิดปกติเข้ามาแทรกในไขกระดูก ทำให้ไขกระดูกทำงานบกพร่อง

(3) Megaloblastic anemia เกิดจากการขาดโฟเลต และวิตามิน บี12 ทำให้การสร้างเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เป็น megaloblast cell และมี maturation defect

(4) มีการติดเชื้อรุนแรง ได้แก่ Septicemia, Typhoid

(5) มีการทำลายเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือดมากกว่าปกติ เช่น Hyper-splenism และ autoimmune hemolytic anemia

(6) ภาวะ Disseminated intravascular clotting (DIC)

(7) มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน โดยทั่วไป ดับน้ำม และต่อมาเม็ดเลือดโต แต่บางคนไม่โต โดยทั่วไปเม็ดเลือดขาวมักสูง และส่วนใหญ่เป็นตัวอ่อน แต่บางรายต่ำหมดทุกชนิด จึงจำเป็นต้องเจาะไขกระดูกเพื่อการวินิจฉัยแยกโรค

ก.1.2 Acquired sideroblastic anemia สารเคมีที่ทำให้เกิดความผิดปกติชนิดนี้ ได้แก่ ตะกั่ว ลักษณะเม็ดเลือดแดงจะเป็น microcytic hypochromic สามารถพบ basophilic stippling ได้ ให้อาการคล้ายแยกโรคจากภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็ก และธาลัสซีเมีย

ก.1.3 Porphyria cutanea tarda สารเคมีที่ทำให้เกิด ได้แก่ hexachlorobenzene 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin

ก.2 ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (Acquired hemolysis) เกิดจากสารตะกั่ว ชาม่าแมลงประเภทอินทรีย์, trinitro-toluene, arsine gas, stibene gas, hyperbaric oxygen

การที่เม็ดเลือดแดงแตก อาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจางเฉียบพลัน (Acute anemia) ความรุนแรงของภาวะโลหิตจางขึ้นอยู่กับอัตราการทำลายเม็ดเลือดแดง และสภาพของไขกระดูกในการผลิตเม็ดเลือดแดงออกมาทดแทน นอกจากสาเหตุจากสารเคมีที่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกแบบเฉียบพลันแล้ว ยังมีสาเหตุอื่นๆ อีกดังนี้

(1) ภาวะพร่อง G-6-PD ร่วมกับการใช้ยาหรือสารเคมี

(2) โรคฮีโมโกลบิน เอช

(3) Hereditary spherocytosis

(4) การติดเชื้อ ได้แก่ มาลาเรีย, ติดเชื้อ Clostridium และ Bartonella

(5) Autoimmune hemolytic anemia ขบวนการที่ทำให้เกิด direct Coomb's test ผลบวกได้แก่ α -methyl dopa

(6) การได้รับเลือดผิดหมู่

(7) การได้รับน้ำกลั่นเข้ากระแสเลือด

ก.3 ทำให้เม็ดเลือดแดงนำออกซิเจนได้น้อยลง พบได้ในภาวะ Methemoglobinemia สารเคมีที่ก่อให้เกิดภาวะนี้ได้แก่ Nitrate, Nitrite และ Aniline

Methemoglobin เป็นฮีโมโกลบินที่เหล็กในโมเลกุลถูกออกซิไดซ์ให้อยู่ในรูปของเฟอร์ริก ซึ่งไม่สามารถรวมกับออกซิเจน โดยปกติในแต่ละวันในร่างกายของเรามีประมาณร้อยละ 1-3 แต่ก็มักกลไกของร่างกายที่สามารถรีดิวส์ให้มีจำนวนน้อยลง เหลือเพียงไม่เกินร้อยละ 1-2 ของฮีโมโกลบินทั้งหมด โดยอาศัยเอนไซม์

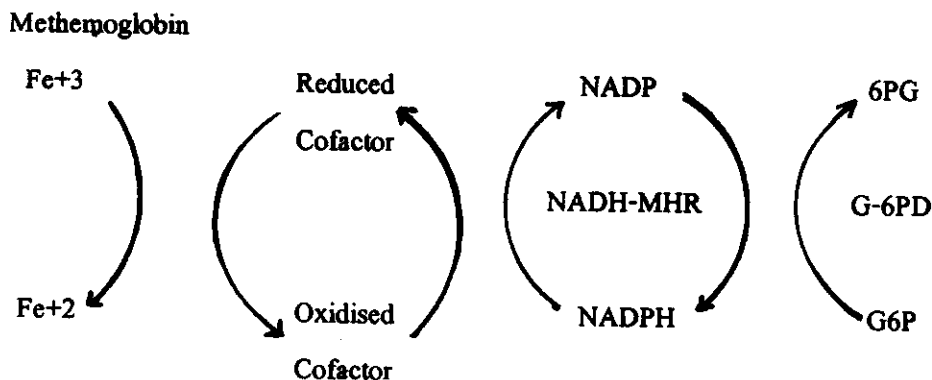
methemoglobin reductase ถ้ามี methemoglobin เกินร้อยละ 10 ในกระแสเลือดจะเริ่มมีอาการเขียว ถ้าเกินร้อยละ 30 จะเริ่มมีอาการของหัวใจ เกินร้อยละ 50 มักมีอาการทางสมอง และถ้าเกินร้อยละ 70 อาจถึงแก่ชีวิตได้

สาเหตุอื่นที่ทำให้เกิด Methemoglobinemia นอกเหนือจากสารเคมี ได้แก่

(1) การขาด NADH methemoglobin reductase ตั้งแต่กำเนิด โรคนี้ถ่ายทอดได้ทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive

(2) Hemoglobin H ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ Autosomal dominant

การเกิด methemoglobin อธิบายได้ดังรูป



ข. ความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว

ข.1 ทำให้การสร้างเม็ดเลือดขาว

น้อยลง

ข.1.1 Leukopenia สารเคมีที่ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำ ได้แก่ สารหนู, เบนซีน, ethylene oxide, organic pesticide, แสงรังสี เป็นต้น ขบวนการอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างมาก (Agranulocytosis) ขาเหล่านี้ได้แก่ ยาปฏิชีวนะ, ซัลโฟนาไมด์, ยาต้านไทรอยด์, ยาด้านการอักเสบ, ยารักษามาลาเรีย, ยารักษาเบาหวาน, ยารักษาอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ, ยาขับปัสสาวะ, ยาด้านเลือดกลายเป็นลิ่ม, ยาแก้ชัก, ยารักษาโรคซึมเศร้า, ยาคลายกัณฐก, ยาด้านฮิสตามีน เป็นต้น

การเกิด agranulocytosis มีกลไกที่สำคัญ 3 ชนิดคือ

(1) กลไกทางภูมิคุ้มกัน (Immune mechanism) ขาจะกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดี แอนติบอดีจะจับกับขาที่เกาะบนผิวของ granulocyte หรือจับกับขาในซีรัมเกิดเป็น immune complex และจะถูกดูดซับอยู่บนผิวของเซลล์ granulocyte แล้วถูก macrophage จับกินทำลาย บางรายงานมีหลักฐานที่แอนติบอดีที่เกิดขึ้นอาจมีผลต่อ granulocyte ในไขกระดูก

ลักษณะเฉพาะของ agranulocytosis ที่เกิดจากกลไกทางภูมิคุ้มกัน มีดังนี้

(1.1) การเกิดโรคเป็นไปอย่าง

เฉียบพลัน

(1.2) อาการและอาการแสดงทั่วไป

รุนแรง ได้แก่ ไข้ หนาวสั่น

(1.3) การตรวจไขกระดูก ในระยะเริ่มต้น granulocyte ต่ำแก่และตัวอ่อนลดลง โดยที่เม็ดเลือดแดงตัวอ่อน และ megakaryocyte ปกติ แต่ถ้าเป็นระยะเริ่มพื้นตัวจะพบ granulocyte ตัวอ่อนมาก อาจจะสงสัยนึกว่าเป็น granulocytic leukemia

(1.4) มีแอนติบอดีในซีรัมต่อ granulocyte คือมี leukoagglutinin

(2) พิษของยาต่อการสร้าง

granulocyte

ยาประเภทนี้จะกดการสร้าง DNA พิษของยาอาจจะส่งผลกระทบต่อเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดชนิดอื่นในไขกระดูก ได้แก่ เม็ดเลือดแดงและเกร็ดเลือด ลักษณะเฉพาะของ agranulocytosis ที่เกิดจากการกดเนื่องมาจากพิษของยา มีดังนี้

(2.1) การเกิดโรคค่อยเป็นค่อยไปที่ละน้อย

(2.2) การตรวจไขกระดูก พบว่ามีเซลล์น้อย (Hypocellular marrow)

(2.3) ในซีรัมของผู้ป่วยไม่มีแอนติบอดีต่อ granulocyte

ปัจจัยที่อาจส่งเสริมหรือชักนำให้
เซลล์อ่อนของเม็ดเลือดมีความไวต่อพิษ
ของยามิดังนี้

- (1) ปัจจัยทางพันธุกรรม
- (2) ความแตกต่างในคุณสมบัติ
ของขา ทั้งโครงสร้าง และส่วนประกอบ
ปฏิกิริยา
- (3) ความไวของ granulocyte
ชนิดอ่อนที่มีต่อยา
- (4) กลไกร่วมระหว่างภูมิคุ้มกัน
และกลไกพิษวิทยา

ข.2 การเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาว
โรคที่พบได้แก่

ข.2.1 Acute leukemia สารเคมีที่
ก่อให้เกิดโรคนี ได้แก่ เบนซีน แสงรังสี

ข.2.2 Chronic granulocytic
leukemia อาจเกิดจากแสงรังสี

ข.2.3 Multiple myeloma อาจจะ
เกิดจากแสงรังสี โรค multiple myeloma นี้
พบในคนสูงอายุที่มีเซลล์พลาสมาจำนวนมาก
ในไขกระดูก มีระดับโกลบูลินใน
เลือดสูง มีโปรตีน Bence-Jones ใน
ปัสสาวะ อาการและอาการแสดงต่างๆ ที่
พบบ่อยได้แก่

- (1) กระดูกหัก เนื่องจากพยาธิ
สภาพในกระดูก
- (2) ภาวะโลหิตจางเรื้อรัง
- (3) ภาวะไตวาย แต่ความดันเลือด
ไม่สูง

- (4) มีโปรตีนในปัสสาวะ
- (5) มีโกลบูลินในเลือดสูง
- (6) มีภาวะแคลเซียมสูง ทำให้ซึม
และหมดสติได้

ค. ทำให้ Hemostasis ผิดปกติ

เกิ ภาวะเกร็ด เล็ด อด ต่ำ ๑
(Thrombocytopenia) สารเคมีที่ทำให้เกร็ด
เลือดต่ำ ได้แก่ เบนซีน, organic pesticides,
hyperbaric oxygen, ethylene oxide และ
แสงรังสี ส่วนสาเหตุอื่นนอกจากสารเคมี
ได้แก่

ค.1 Idiopathic thrombocytopenic
purpura

ค.2 โรคไขกระดูก aplastic

ค.3 การติดเชื้อ เช่น Dengue
hemorrhagic fever

ค.4 Hypersplenism

การทดสอบที่ ช่วยในการวัด
(Biomonitoring) พิษจากสารเคมี ได้แก่

1. การวัดระดับสารเคมีที่เป็นพิษ
2. การวัด metabolite ของสารพิษ
3. การวัด cholinesterase และ

liver function tests

4. Zinc protoporphyrin

5. DNA adduct

6. Hb adduct

7. CBC และ platelet count

8. Total radical trapping
antioxidant parameter

9. Methemoglobin

การวัด genotoxicity ในปัจจุบัน
มีดังนี้

1. Ames' test
2. Sister chromatid chromosome
3. Micronucleus test
4. DNA adduct : P32 labelling

8-Hydroxy-2'-
deoxyguanosine

Hemoglobin adduct ที่สามารถวัด
ได้ ได้แก่

1. Ethylene oxide

Hb : N-(2-hydroxyethyl)

valine

2. Propylene oxide

Hb : N-(2-

hydroxypropyl) valine

3. 1,3-butadiene

Hb : N-(2-hydroxy-3-

butenyl)valine

4. Alcohol

Hb : acetaldehyde

5. 4-Aminobiphenyl

Hb : 4-Aminobiphenyl

6. Tobacco

4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)

-1-butanone

7. Acrylamide

2-Aminofluorene - Hb

Cysteine adduct

ธัยโรโกลบูลินในซีรัม และการสร้างภาพทัวร่างกายด้วยไอโอดีน-131

ในการวินิจฉัยและวัดผลการรักษามะเร็งของต่อมธัยรอยด์แบบ

differentiated ที่กระจายแล้ว

Lubin E, Mechlis-frish S, Zatz S, Shimoni A, Segal K, Avraham A, Levy R & Feinmesser R. 1994. J Nucl Med, 35 : 257-262.

เนื่องจากการสร้างภาพทัวร่างกายด้วยไอโอดีน-131 มีข้อจำกัด รวมทั้งต้องมีการหยุดการรักษาแบบชดเชย ความไวที่ยังเป็นปัญหาและผลการตรวจหาการกระจายของมะเร็ง หลังการตัดต่อมธัยรอยด์ จึงทำการศึกษาศัยโรโกลบูลินในซีรัม และการสร้างภาพทัวร่างกายด้วยไอโอดีน-131 เพื่อวัดความไวในการตรวจหา มะเร็งที่ต่อมธัยรอยด์ บริเวณใกล้เคียง บริเวณที่ห่างออกไป ในผู้ป่วย 261 คน หลังการตัดต่อมธัยรอยด์ที่มีมะเร็งแบบ differentiated และ การทำลาย วิธีการ ใช้ noncompetitive immunoradiometric assay วัดศัยโรโกลบูลินในซีรัม การสร้างภาพทัวร่างกายด้วยไอโอดีน-131 ทำหลังจากหยุดการรักษาชดเชยแล้ว 6 สัปดาห์ หรือจนกว่า TSH จะเพิ่มมากกว่า 50 uU/ml ในผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสีที่มีไอโอดีนสูง การสร้างภาพทัวร่างกายต้องคอยไปอีกไม่ต่ำกว่า 10 สัปดาห์ ผล ได้ติดตามตรวจผู้ป่วย 58 คน ที่มีการกระจายของมะเร็งต่อมธัยรอยด์เป็นเวลา 12 ปี (เฉลี่ย 7 + 3.3 ปี) พบว่า 51 คน (88.4%) มีศัยโรโกลบูลินในซีรัมสูงแม้ขณะรักษาแบบชดเชย และ 32 คน (55%) ไม่พบความผิดปกติในภาพการสร้างภาพทัวร่างกายด้วย

ไอโอดีน-131 ไม่พบกรณีที่มีการสร้างภาพทัวร่างกายมีผลบวกแต่ศัยโรโกลบูลินในซีรัมได้ผลลบ

สรุป ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยไอโอดีน-131 การวัดศัยโรโกลบูลินในซีรัมเป็นวิธีที่ใช้ประเมินผลการรักษาที่ดีมาก ผู้ป่วยที่มีการกระจายมะเร็งต่อมธัยรอยด์แต่มีผลการสร้างภาพทัวร่างกายเป็นลบ ไม่ว่าจะมัยโรโกลบูลินในซีรัมหรือไม่ก็ตาม มักมีแนวโน้มในการเสียชีวิตสูงกว่า ซึ่งอาจชี้ว่า มะเร็งจับไอโอดีน-131 ไม่ดีพอและศัยโรโกลบูลินในซีรัมต่ำ เป็นสัญญาณของการ dedifferentiation ของมะเร็งที่เป็นแบบ differentiated

กนกวรรณ อุโฆษกิจ