

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### คุณสมบัติของสารตะกั่วและการนำมาใช้ในงานอุตสาหกรรม

ภาษาละตินเรียกตะกั่วว่า พลัมบัม (Plumbum) จึงมีตัวย่อทางเคมีเป็น Pb ตะกั่วมีเลขอะตอม 82 และน้ำหนักอะตอมประมาณ 207.21 อยู่ในกลุ่มธาตุหมู่ IVA จุดหลอมตัว 327.4 องศาเซลเซียส และมีจุดเดือด ณ ความดัน 1 บรรยากาศที่ 1740 องศาเซลเซียส ตะกั่วในธรรมชาติมีอยู่ 4 ไอโซโทป จากมากไปน้อย คือ 208, 207, 206 และ 204 เปลือกโลกมีตะกั่วประมาณ 10-15 ส่วนในล้านส่วน (ppm) อย่างไรก็ตาม ตะกั่วในรูปของธาตุเสริมมีน้อย ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของสารประกอบ ตัวอย่างแร่ที่มีตะกั่วเป็นองค์ประกอบ ได้แก่ แร่กาลีไนท์ (Galenite) หรือ กาลีนา (Galena) ซึ่งเป็นตะกั่วซัลไฟด์ ( $PbS$ ) แร่เซรุตไซต์ (Cerussite,  $PbCO_3$ ) แร่แองกลีไซต์ (Anglesite,  $PbSO_4$ ) แร่มินิเยม (Minium,  $Pb_3O_4$ ) แร่วูลเฟไนท์ (Wulfenite,  $PbMnO_4$ ) และแร่โครไซต์ (Crocite,  $PbCrO_4$ ) เป็นต้น แม้ว่าตะกั่วจะมีอิเล็กตรอน 4 ตัว ในวงโคจรอิเล็กตรอน แต่มีเพียง 2 ตัวเท่านั้นที่แตกตัวให้อิออนได้ง่าย ดังนั้นสภาพการเติมออกซิเจนของสารประกอบอนินทรีย์ของตะกั่วจึงเป็นบวก 2 แทนที่จะเป็นบวก 4 สารประกอบอนินทรีย์ของตะกั่วส่วนใหญ่ละลายในน้ำได้ไม่ดี ยกเว้นตะกั่วไนเตรต ตะกั่วคลอไรด์และตะกั่วคลอไรด์ สารประกอบตะกั่วบางชนิดเกิดเกลือบการคอรินทรีย์ เช่น ตะกั่วออกซาลेट ก็ไม่ละลายน้ำเช่นเดียวกัน (พรชัย สิทธิศรัณย์กุล, 2545)

ด้วยสมบัติหลายอย่าง เช่น มีจุดหลอมเหลวต่ำ มีความหนาแน่นสูง อ่อนตัวและดัดแปลงรูปร่างได้ง่าย (Malleability) และต้านทานการกัดกร่อนได้ดี อีกทั้งหาได้ง่าย ทำให้ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่มนุษย์นำมาใช้ในชีวิตประจำวันและในอุตสาหกรรมมาเป็นเวลานาน สำหรับตะกั่วที่นำมาใช้ในอุตสาหกรรมนั้น กลุ่มแรกคือ กลุ่มตะกั่วอนินทรีย์ เช่น ตะกั่วเตตระเอทิล (Tetraethyl Lead) ซึ่งเริ่มนำมาใช้ตั้งแต่ประมาณ ในปี ค.ศ. 1923 อีกตัวหนึ่งคือ ตะกั่วเตตระเมทิล (Tetramethyl Lead) ซึ่งเริ่มนำมาใช้ในปี ค.ศ. 1954 สารประกอบอนินทรีย์ทั้งสองตัวนี้ใช้เป็นส่วนผสมในน้ำมันเชื้อเพลิง เรียกว่า สารกันน็อก ป้องกันการกระตุกของเครื่องยนต์เวลาทำงาน

กลุ่มที่สองคือ กลุ่มตะกั่วอนินทรีย์ ซึ่งใช้ในการเชื่อมบัดกรีโลหะ เป็นตะกั่วผสมโลหะ ตะกั่วไดออกไซด์ใช้เป็นขั้วอิเล็กโทรดของแบตเตอรี่รถยนต์และเครื่องจักร ตะกั่วออกไซด์หรือตะกั่วแดง ใช้เป็นสีทาโลหะเพื่อกันสนิม ส่วนสารประกอบเกลือของตะกั่ว นิยมนำมาใช้เป็นแม่สีหรือสีย้อม เช่น ตะกั่วคาร์บอเนตผสมกับตะกั่วไฮดรอกไซด์ ได้เป็นสีขาว ตะกั่วโครเมตเป็น

สีเหลือง เป็นต้น ตะกั่วอาซิเนตใช้เป็นยาฆ่าแมลงและปราบศัตรูพืช ตะกั่วซิลิเกต ผสมในกระเบื้อง เครื่องเคลือบและเซรามิก เพื่อให้ผิวมันเงางามและเรียบ เป็นต้น (พรณี พิเดช และคณะ, 2539)

### แหล่งที่มาและการเข้าสู่ร่างกายของสารตะกั่ว

ตะกั่วเป็นโลหะที่ก่อให้เกิดปัญหาสิ่งแวดล้อมที่สำคัญตัวหนึ่ง ตะกั่วถูกใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ เช่น อุตสาหกรรมแบตเตอรี่ อุตสาหกรรมสีและพลาสติก เป็นต้น แบตเตอรี่หรือถ่านไฟฉายซึ่งใช้แล้วและถูกทิ้งอยู่ตามกองขยะ เป็นแหล่งที่มาที่สำคัญของตะกั่วในสิ่งแวดล้อม ตะกั่วเหล่านี้สามารถแพร่กระจายเข้าสู่ผสมในพืชและสัตว์ และในที่สุดก็เข้าสู่คนในบ้านที่เก่าและมีสีร่อนออกมา พบว่ามีตะกั่วในอากาศสูง เช่นเดียวกับที่พบว่ามีตะกั่วละลายออกมาจากภาชนะพลาสติกที่มีคุณภาพไม่ดี หรือภาชนะพลาสติกที่บรรจุอาหารที่มีความเป็นกรดเป็นด่างสูง (มลิวรรณ บุญเสนอ, 2547) แต่การที่ตะกั่วจากสิ่งแวดล้อมจะเข้าสู่ร่างกายมนุษย์นั้น จะถูกจำกัดโดยการที่ตะกั่วมีการจับยึดอยู่กับสิ่งต่าง ๆ ในสิ่งแวดล้อม เช่น ดิน ตะกอน วัตถุอินทรีย์ และสิ่งมีชีวิตอื่น ๆ เป็นที่ยอมรับกันว่า ตะกั่วจะไม่เพิ่มจำนวนหรือความเข้มข้นในสิ่งมีชีวิตเหมือนอย่างเช่นปรอทอินทรีย์ หมายความว่า ไม่มีการเพิ่มความเข้มข้นของตะกั่วในห่วงโซ่อาหาร

ตะกั่ว อาจอยู่ในธรรมชาติในรูปของโลหะ ออกไซด์อินทรีย์ เกลืออินทรีย์ และในรูปตะกั่วอินทรีย์ โดยทั่วไปตะกั่วจะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในรูปของตะกั่วออกไซด์ ทั้งจากสิ่งแวดล้อมทั่วไปและสิ่งแวดล้อมในการทำงาน ผ่านทางการหายใจในรูปของไอตะกั่ว และทางเดินอาหารในรูปของอนุภาคตะกั่ว ซึ่งปนเปื้อนมากับอาหาร น้ำดื่ม หรือเมื่อหายใจเข้าไปแล้วถูกเซลล์ขนกวัดในหลอดลมโบกพัดขึ้นมาที่คอแล้วถูกกลืนลงไปทางเดินอาหาร การดูดซึมตะกั่วในทางเดินอาหารจะอาศัยผ่านช่องทางแคลเซียม (Calcium Channels) เพราะตะกั่วมีประจุบวก 2 เช่นเดียวกับแคลเซียม (พรชัย สิริศรีธนย์กุล, 2545)

สารตะกั่วอินทรีย์ ได้แก่พวกตะกั่วอัลคิล (Alkyl Lead) ที่ใช้เป็นส่วนผสมของน้ำมันเครื่องยนต์ สารตะกั่วประเภทนี้จะระเหยกระจายในอากาศได้ดี และทำให้เกิดพิษโดยการเข้าสู่ร่างกายทางผิวหนัง และสามารถเปลี่ยนไปเป็นสารตะกั่วอินทรีย์ได้ สำหรับสารตะกั่วอินทรีย์นี้ต้องมีปริมาณมากพอภายหลังการได้สัมผัสสารจึงทำให้เกิดการเป็นพิษได้ สารตะกั่วอินทรีย์ในรูปของเกลือออกไซด์ และเกลือไฮดรอกไซด์ สารตะกั่วอินทรีย์นี้ จะไม่ถูกดูดซึมทางผิวหนัง สารตะกั่วทั้งสองรูป จัดอยู่ในกลุ่มสารที่มีความเป็นพิษสูง ส่วนใหญ่ทำให้เกิดการเป็นพิษโดยการกินทางปาก และโดยการหายใจ โดยเฉพาะเมื่อสารตะกั่วมีขนาดเล็กกว่า 1 ไมครอน ปอดจะ

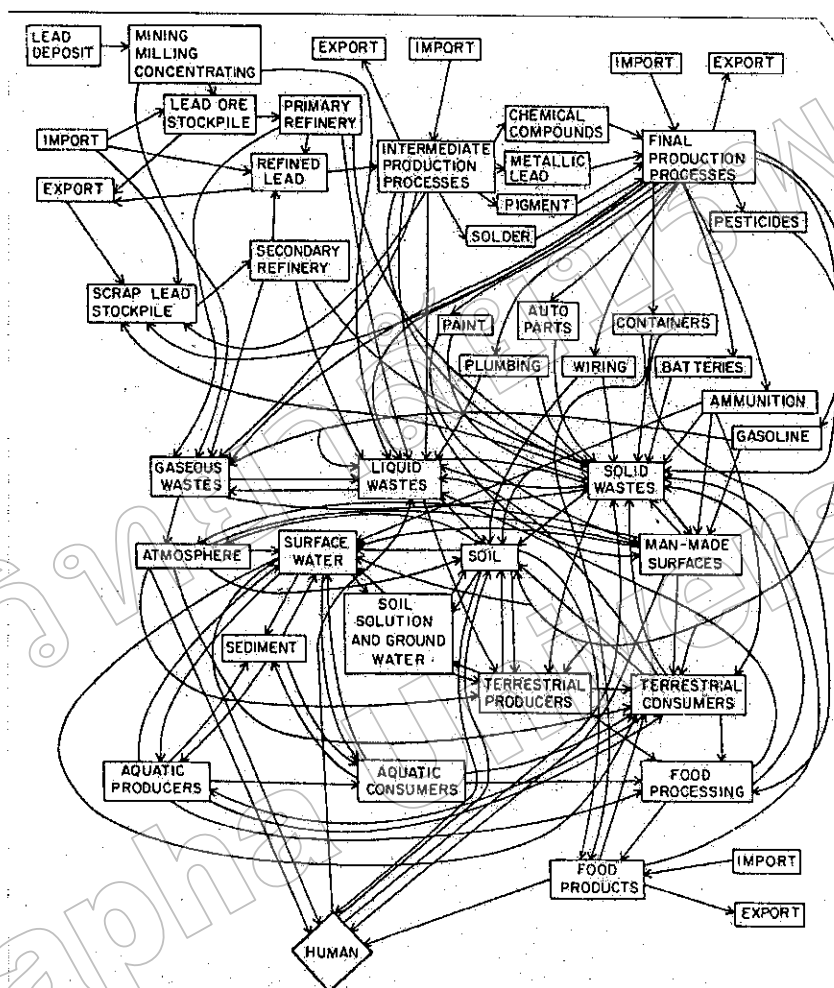
ดูดซึมสารตะกั่วได้มากกว่าร้อยละ 50-70 ทั้งนี้ มีการนำตะกั่วอินทรีย์มาใช้มากกว่าตะกั่วอินทรีย์ โดยการนำมาเป็นโลหะผสม ทำแผ่นเก็บไฟฟ้าในแบตเตอรี่ ใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องเคลือบ เชมรามิก ใช้ทำปลอกตัวพิมพ์ ทำแผ่นหุ้มสายเคเบิล ทำฉนวนป้องกันรังสี และใช้ในการเชื่อมบัดกรี โลหะ เป็นต้น ซึ่งในกลุ่มผู้ที่ทำงานเกี่ยวข้องกับแบตเตอรี่ และกลุ่มที่เชื่อมบัดกรีจะคลุกคลีกับผง และไอสารตะกั่วตลอดเวลาทำงาน จึงมีโอกาสที่จะได้รับสารตะกั่วเข้าสู่ร่างกายได้ ซึ่งพบว่าถ้าในบรรยากาศมีสารตะกั่วอยู่เป็นจำนวนมาก จะสามารถเข้าสู่ทางหายใจและเข้าไปอยู่ในเม็ดเลือดแดง ได้ถึงร้อยละ 37 ขึ้นอยู่กับขนาดของสารตะกั่ว ส่วนกลุ่มสารตะกั่วอินทรีย์จะเข้าสู่ร่างกายโดยทาง ผิวหนังมากที่สุด เพราะละลายได้ทางไขมันและจะผ่านเข้าสมองทำให้เกิดการเป็นพิษกับระบบ สมองและประสาทส่วนกลางได้ (พรรณี พิเศษ และคณะ, 2539) ทั้งนี้ได้แสดงการจัดกลุ่มอาชีพที่ เสี่ยงต่อการเกิดพิษจากสารตะกั่วในกลุ่มผู้ทำงานต่าง ๆ ดังแสดงใน ตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาชีพหรือการปฏิบัติการที่อาจทำให้ผู้ทำงานได้รับสารตะกั่ว (WHO, 1995)

| อาชีพหรือการปฏิบัติการที่อาจทำให้ผู้ทำงานได้รับสารตะกั่ว             |                                 |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| การหลอมตะกั่วปฐภูมิและทุติภูมิ                                       | การทำเหมืองตะกั่ว               |
| การเชื่อมและตัดสิ่งก่อสร้างที่ทำด้วยโลหะที่ทาสีที่มีตะกั่ว           | การทำเกี่ยวกับท่อ               |
| การเชื่อมแผ่นที่ฉาบด้วยสังกะสีซิลิเกตหรือกัลวาไนซ์                   | การทำสายเคเบิล                  |
| การทำพาเทนลวดให้แข็งแรง                                              | การตัดเรือเก่า                  |
| การหลอมของที่ไม่ใช่เหล็ก                                             | การหล่อตะกั่ว                   |
| การผลิตหม้อแบตเตอรี่: การทำให้ติด ประกอบ เชื่อมข้อต่อแบตเตอรี่       | การวางแผนพิมพ์ในโรงพิมพ์        |
| การผลิตสีที่มีตะกั่ว                                                 | การตั้งสตรีโอไทป์               |
| การทาสีด้วยการพ่น                                                    | การประกอบรถยนต์                 |
| การผสมเพื่อให้สแตบิลไลเซอร์ที่มีตะกั่วเข้ากับโพลีไวนิลคลอไรด์ด้วยมือ | การซ่อมรถยนต์                   |
| การผสมเนื้อสารทำแก้วคริสตัลด้วยมือ                                   | การผลิตลูกปืน                   |
| การขัดและขูดลอกสีที่มีตะกั่ว                                         | การเชื่อมเวลาดัง(เป็นครั้งคราว) |
| การเผาตะกั่วในโรงเคลือบเงา                                           | การเป่าแก้วที่ใช้ตะกั่ว         |
| การซ่อมหม้อน้ำรถยนต์                                                 | การทำแก้ว/ ถ้วยชามดินเผา        |

นอกจากการเกิดพิษและสารตะกั่วในกลุ่มผู้ทำงานเกี่ยวกับสารตะกั่วแล้วยังพบว่า สารตะกั่วมีอยู่ในอากาศ ดิน และน้ำ ในปริมาณที่สูง จัดเป็นมลพิษในสิ่งแวดล้อม (ภาพที่ 1) เครื่องใช้ในครัวประจำวันหลายชนิดก็เป็นสาเหตุของการเสี่ยงต่อพิษของสารตะกั่วได้ด้วย

เนื่องจากการนำสารตะกั่วมาใช้ในอุตสาหกรรมการผลิตเครื่องใช้ เช่น ของเล่นเด็ก กระดาษ เสื้อผ้า สี เครื่องประดับ และเครื่องใช้ในบ้าน เช่น วอลล์เปเปอร์ และเฟอร์นิเจอร์ต่าง ๆ



ภาพที่ 1 แสดงแหล่งที่มาและเส้นทางที่ตะกั่วจากสิ่งแวดล้อมผ่านมาสู่มนุษย์ (National Research Council, 1980)

ทั้งนี้ยังมีรายงานในต่างประเทศ เกี่ยวกับปัญหาการเกิดพิษของสารตะกั่วในเด็ก เนื่องจากเด็กมีพฤติกรรมการเล่นของเข้าปากบ่อย ๆ เช่น การกัดเคี้ยวซากแผ่นฉาบปูนที่ฉาบไว้กับผนังบ้าน สะเก็ดสี และการอมของเล่นที่มีตะกั่วเป็นส่วนผสม (โยธิน เบญจวงษ์, 2542)

ตามที่กล่าวมานี้ จะเห็นว่าการเกิดพิษสารตะกั่ว นั้น เกิดขึ้นได้ทั้งผู้ใหญ่และเด็ก และเกิดได้ทั้งจากการประกอบอาชีพที่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่ว และไม่เกี่ยวข้องกัสารตะกั่ว (ตารางที่ 2) โดย WHO ได้ประมาณการบริโภคตะกั่วต่อวันจากอากาศ ดิน อาหาร และน้ำ ในเด็กและผู้ใหญ่ โดยรายงานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1987 (Thornton, Rautiu, & Brush, 2001) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงอาชีพหรือกิจกรรมที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่วแต่อาจเกิดพิษจากสารตะกั่วได้  
(พรรณี พิเศษ และคณะ, 2539)

| อาชีพหรือกิจกรรมที่ไม่เกี่ยวข้องกับสารตะกั่วแต่อาจเกิดพิษจากสารตะกั่ว |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| การเผาถ่านไฟฉายหรือแบตเตอรี่                                          | การดื่มเหล้าเถื่อน                         |
| การเก็บรักษากระสุนปืน                                                 | การรื้อถอนอาคารหรือสิ่งปลูกสร้าง           |
| การผลิตผลิตภัณฑ์เซรามิก                                               | การรับประทานยาสมุนไพรที่มีส่วนผสมของตะกั่ว |
| การบริโภคอาหารจากภาชนะบนเปลวไฟ                                        | การใช้เครื่องสำอางที่มีส่วนผสมของตะกั่ว    |
| การทำอาหารจากภาชนะที่ทำจากตะกั่ว                                      | การยิงปืน                                  |

ตารางที่ 3 การประเมินการบริโภคตะกั่วจากอากาศ ดิน อาหาร และน้ำ (Thornton, 2001)

| Mean Air Concentration<br>( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) | Dust Intake<br>(mg/ day) | Lead Uptake |      |      |       | Total Absorbed<br>( $\mu\text{g}/\text{day}$ ) |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|-------------|------|------|-------|------------------------------------------------|
|                                                        |                          | Air         | Dust | Food | Water |                                                |
| Adult                                                  |                          |             |      |      |       |                                                |
| 0.3                                                    | Non-Smoker               | 2.4         | -    | 10   | 2     | 14.4                                           |
| 0.5                                                    | Non-Smoker               | 4.0         | -    | 10   | 2     | 16.0                                           |
| 1.0                                                    | Non-Smoker               | 8.0         | -    | 10   | 2     | 20.0                                           |
| 2.0                                                    | Non-Smoker               | 16.0        | -    | 10   | 2     | 28.0                                           |
| Children                                               |                          |             |      |      |       |                                                |
| 0.3                                                    | -                        | 0.6         | -    | 25   | 5     | 30.6                                           |
| 0.5                                                    | -                        | 1.0         | -    | 25   | 5     | 31.0                                           |
| 1.0                                                    | -                        | 2.0         | -    | 25   | 5     | 32.0                                           |
| 2.0                                                    | -                        | 4.0         | -    | 25   | 5     | 34.0                                           |
| 1.0                                                    | 25                       | 2.0         | 12.5 | 25   | 5     | 44.3                                           |
| 1.0                                                    | 50                       | 2.0         | 25.0 | 25   | 5     | 57.0                                           |
| 1.0                                                    | 100                      | 2.0         | 50.0 | 25   | 5     | 82.0                                           |
| 1.0                                                    | 200                      | 2.0         | 1.0  | 2    | 5     | 132.0                                          |
|                                                        |                          | 0.0         |      | 5    |       |                                                |

## พิษวิทยาของโรคพิษตะกั่ว

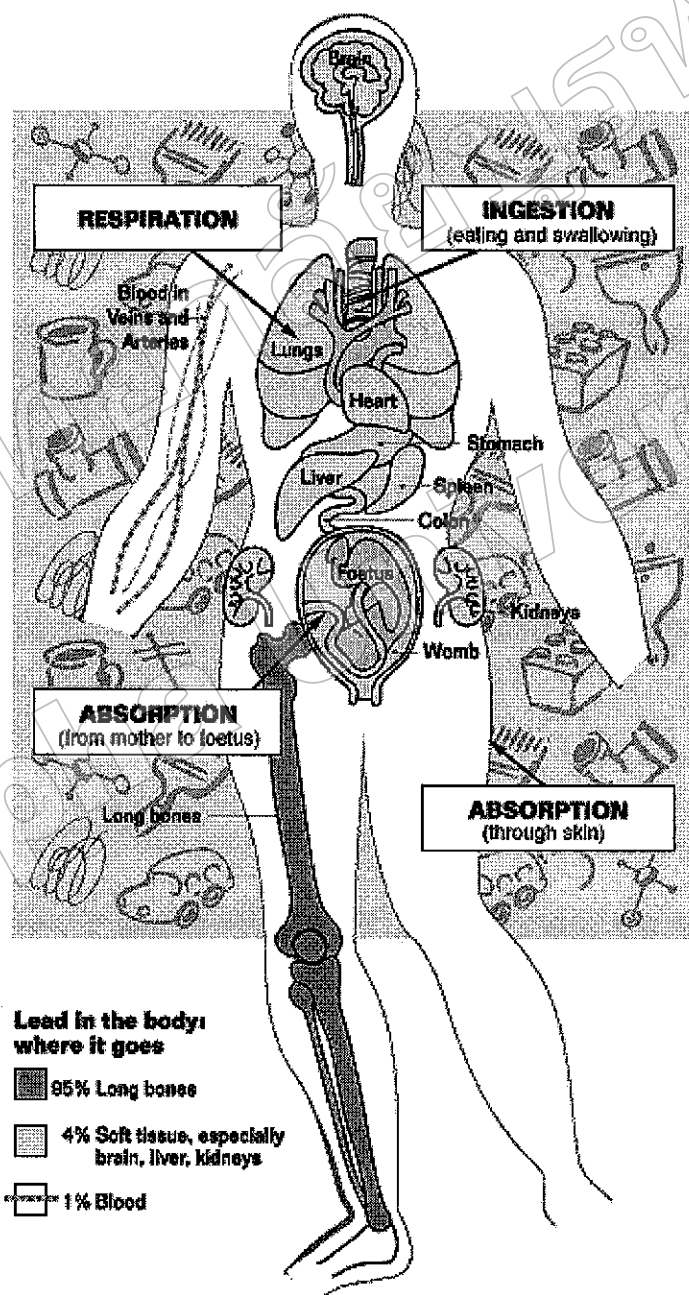
โรคพิษตะกั่ว เป็นที่รู้จักกันดีในประเทศที่เริ่มพัฒนาอุตสาหกรรม ซึ่งเมื่อ 20 ปีก่อนเป็นปัญหาของประเทศที่พัฒนาอุตสาหกรรมแล้ว เช่น อเมริกา ยุโรป และญี่ปุ่น อุบัติการณ์ของโรคพิษตะกั่วในประเทศไทย ที่มีรายงานปรากฏเป็นครั้งแรก เมื่อปี พ.ศ. 2495 โดยนายแพทย์ใช้ ยูนิพันธ์ และมีรายงานผู้ป่วยโรคพิษตะกั่วมาโดยตลอด (อรพรรณ์ เมธาติลกกุล และโยธิน เบญจวงษ์, 2535) กลไกอันสำคัญที่ตะกั่วเป็นพิษต่อร่างกาย คือ การที่ตะกั่วจับกับกลุ่มซัลไฟด์ (Sulfhydryl Group) หรือกลุ่มไธออล (Thiol Group) ที่อยู่ในโปรตีน โดยเฉพาะในเอนไซม์ ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ในกระบวนการทางชีวเคมีในร่างกาย ส่งผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นั้น ตะกั่วมีผลเสียต่ออวัยวะหลายระบบด้วยกัน ได้แก่ ระบบสร้างเม็ดเลือด ไต ระบบสืบพันธุ์ ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบประสาทส่วนรอบ ระบบหัวใจ หลอดเลือด และระบบกระดูกและข้อ (พรชัย สิทธิศรีณย์กุล, 2545)

อวัยวะและเซลล์ ที่ได้รับพิษตะกั่วมากที่สุด คือ ไชกระดูก เซลล์ระบบประสาท และไต (ภาพที่ 2) ตะกั่วอนินทรีย์ถูกดูดซึมจากลำไส้ไม่มาก คือ เพียงร้อยละ 10 ของตะกั่วที่ได้รับเข้าไปเท่านั้น อัตราการดูดซึมจะเพิ่มขึ้นถ้าปริมาณแคลเซียมและธาตุเหล็กในอาหารต่ำ ตะกั่วที่ปรากฏในอุจจาระนั้นเป็นตะกั่วที่ไม่ถูกดูดซึมและถูกกำจัดออกมา ตะกั่วถูกดูดซึมทางปอดได้ดีกว่า แต่ทั้งนี้ต้องขึ้นกับขนาดของตะกั่วประมาณร้อยละ 40 ของตะกั่วที่หายใจเข้าไปถูกดูดซึม เมื่อถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้ว ตะกั่วจะนำไปติดกับผิวของเม็ดเลือดแดงโดยที่ต่ำกว่าร้อยละ 10 จะอยู่ในรูปพลาสมา เนื้อเยื่อทุกชนิดในร่างกายจะมีตะกั่ว ฟันและกระดูกจะเป็นที่อยู่ของตะกั่วประมาณร้อยละ 90 ตะกั่วที่อยู่ในกระดูกจะค่อนข้างคงที่ อย่างไรก็ตาม ตะกั่วอนินทรีย์ไม่สามารถผ่านแนวกันระหว่างเลือดกับสมอง (Blood Brain Barrier) ได้ ตะกั่วถูกกำจัดส่วนใหญ่ที่ไต มีส่วนน้อยที่ถูกกำจัดไปพร้อมกับน้ำดี เหงื่อ และน้ำนม (อรพรรณ์ เมธาติลกกุล และโยธิน เบญจวงษ์, 2535) ทั้งนี้ได้แสดงรายละเอียดการเกิดพิษวิทยาต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ ดังนี้

### พิษต่อเม็ดเลือดแดง

มีเพียงตะกั่วอนินทรีย์เท่านั้น ที่ทำให้เกิดพิษต่อเม็ดเลือดแดงจนทำให้เกิดภาวะโลหิตจางเนื่องจากสารตะกั่วได้ ตะกั่วก็เช่นเดียวกับโลหะหนักอื่น ๆ ที่มีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ที่มีกลุ่มซัลไฟด์ และในกลุ่มเอนไซม์ดังกล่าวนี้ มีเอนไซม์ที่ใช้สร้างฮีม ของเม็ดเลือดแดงด้วย (ภาพที่ 3) ตะกั่วจะลดการทำงานของเอนไซม์ Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase (ALAD) ในเม็ดเลือดแดง ที่หมุนเวียนอยู่ในกระแสเลือดและในเซลล์กำเนิดเม็ดเลือดแดง (Erythroblasts) ทำให้มีการคั่งของสาร ALA, Coproporphyrin (CP) และ ZPP เพิ่มขึ้น ตะกั่วที่อยู่ในร่างกายมากผิดปกติจะทำให้การใช้ธาตุเหล็กรวมทั้งการสร้างโกลบิน (Globins) ในเม็ดเลือดแดง ที่กำลัง

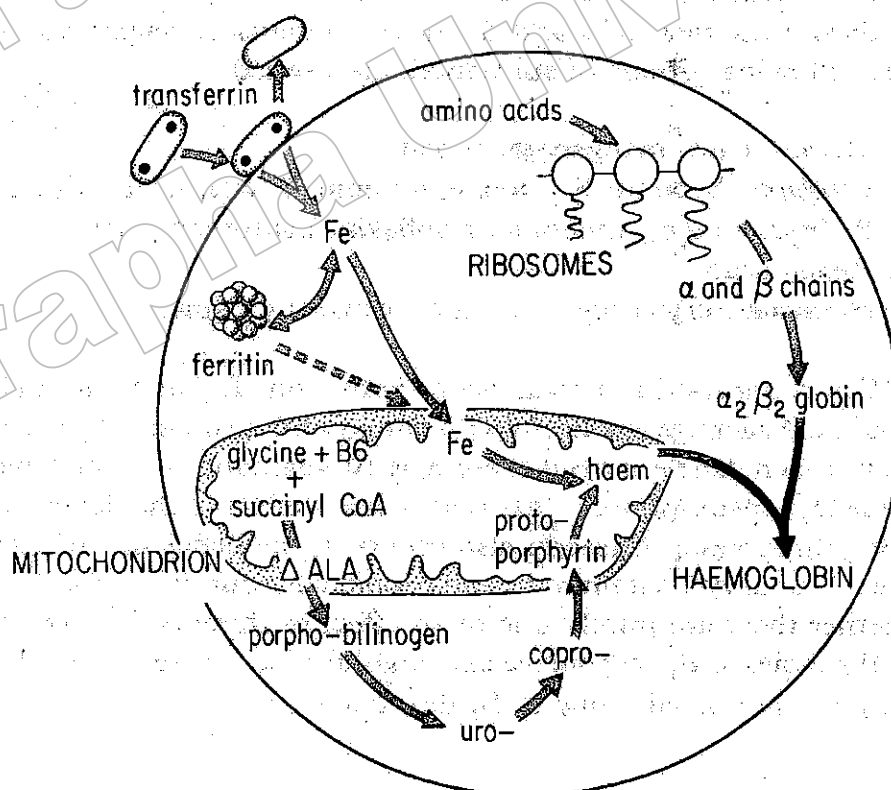
เจริญเติบโตเสียไป อายุของเม็ดเลือดแดงจะสั้นลง มีภาวะโลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic Anemia) เกิดขึ้น (อรพรรณ เมฆาคิลกุล และ โยธิน เบญจวง, 2535) ในกรณีโรคพิษตะกั่วเรื้อรัง จะเกิดภาวะโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงติดสีจางและมีขนาดเล็ก (Hypochromic Microcytic Anemia) ซึ่งต้องวินิจฉัยแยกจากภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็ก (พรชัย สิริศรีธนย์กุล, 2545)



ภาพที่ 2 แสดงการเข้าสู่ร่างกายของตะกั่วและอวัยวะต่าง ๆ ที่ตะกั่วไปสะสม (Department of Environment and Conservation, 2003)

### พิษต่อระบบประสาท

ในระบบประสาทส่วนกลาง (Central Nervous System) สารตะกั่วสามารถผ่านแนวกันระหว่างเลือดกับสมองในเด็กได้ นั่นคือสารตะกั่วทำให้เกิดอาการสมองเสื่อม (Encephalopathy) เป็นเหตุทำให้ระดับเกณฑ์ความฉลาดทางสติปัญญาหรือ Intelligence Quotient (IQ) ของเด็กลดลง จัดเป็นอาการเริ่มแรกทางระบบประสาท (Subclinical Neuropathy) (อรรถพรณ์ เมธาธิกุลกุล และ โยธิน เบญจวง, 2535) ผู้ป่วยจะมีอาการมึนงง นอนไม่หลับ ตื่นตระหนก ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อสั่น และความจำเสื่อม ถ้าเป็นมากผู้ป่วยจะชักและอาจตายได้ ส่วนพิษเรื้อรังจะทำให้เกิดน้ำขังในสมอง เป็นลมบ้าหมู และปัญหาที่บ การศึกษาในเด็กที่ได้รับสารตะกั่วถึงแม้จะได้รับในปริมาณไม่สูงจนทำให้เกิดอาการสมองเสื่อม แต่พบว่าเด็กที่มีปริมาณตะกั่วในเลือด ตั้งแต่ 40-80 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร จะเรียนรู้ช้า และคิดช้า ในระบบประสาทส่วนรอบ (Peripheral Nervous System) ตะกั่วทำให้กล้ามเนื้อไม่มีแรง (Lead Palsy) เกิดอาการ เพื้อฟัน และทำให้ลักษณะทางกายภาพของเซลล์ประสาทผิดปกติไป เช่น ปลอกหุ้มปลายประสาท (Myelin Sheath) ของเนื้อเยื่อประสาทขาดออกเป็นช่วง ๆ และแกนยื่นของเซลล์ประสาท (Axon) เสียหาย (มลิวรรณ บุญเสนอ, 2547)



ภาพที่ 3 แสดงกระบวนการสร้างฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง (Hoffbrand & Pettit, 1980)



### พิษต่อการทำงานของไต

ไต เป็นอวัยวะสำคัญที่ตะกั่วถูกขับออกจากร่างกาย จึงเป็นโอกาสที่ตะกั่วจะมีความเข้มข้นสูงในไต และเป็นอันตรายต่อไตได้ ในระยะเฉียบพลันท่อไตส่วนต้น (Proximal Tubule) จะถูกทำลายและเน่าตาย (Necrosis) ในเด็กอาจมีการแสดงออกของกลุ่มอาการแฟนโคนิ (Fanconi's Syndrome) ได้แก่ การมีกรดอะมิโนในปัสสาวะ (Amino-Aciduria) มีน้ำตาลในปัสสาวะ (Glucosuria) และมีฟอสเฟตมากเกินไปในปัสสาวะ (Hyperphosphaturia) ในระยะเรื้อรัง อาจพบไตอักเสบอินเตอร์สติเชียลแผ่กว้าง (Diffuse Interstitial Nephritis) และภาวะพังผืด และอาจพบภาวะไตล้มเหลวได้ถ้าระดับตะกั่วในเลือดสูงมาก ซึ่งมักจะสูงกว่า 80 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร อาจพบว่าตะกั่วจับกับโปรตีนอยู่ในเซลล์ไต (Nuclear Inclusion Bodies) ได้ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าเป็นขั้นตอนหนึ่งของการขับตะกั่วออกทางปัสสาวะ และมีผู้ให้ความเห็นว่าเป็นกลไกการป้องกันตัวของไตเอง พยาธิสภาพที่ไตมักเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไป การทำลายท่อไตที่เป็นผลจากการสัมผัสตะกั่วที่ความเข้มข้นต่ำเป็นเวลานานๆ อาจทำให้ตรวจพบเอ็นอะซิทธิล-เบต้า กลูโคซามินิเดส (NAG) ออกมาในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (พรชัย สิริศรีธนย์กุล, 2545)

### พิษต่อระบบสืบพันธุ์

มีรายงานผลเสียของตะกั่วต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์หลายประการ เช่น รบกวนการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้ว และการสร้างตัวอสุจิ ในมนุษย์แม้ข้อมูลจะไม่ชัดเจนเช่นในสัตว์ แต่ก็มีรายงานว่าพบตัวอสุจิเสื่อมคุณภาพ จำนวนตัวอสุจิลดลง รบกวนการทำงานของเซมินอลเวสิเคิล (Seminal Vesicle) และต่อมลูกหมาก และพบอุบัติการณ์การแท้งเพิ่มขึ้นในหญิงที่มีสามีทำงานสัมผัสตะกั่ว (พรชัย สิริศรีธนย์กุล, 2545)

### พิษต่อระบบทางเดินอาหาร

ตะกั่ว ทำให้มีอาการปวดท้องรุนแรงเป็นพัก ๆ แบบโคลิคได้ อาการปวดท้องมักมีอาการท้องผูกร่วมด้วย และในขณะที่มีอาการปวดท้องรุนแรงจะพบความดันโลหิตสูงขึ้นแต่ชีพจรช้าลง กลไกการเกิดอาการปวดท้องนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากฤทธิ์ของตะกั่วต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้โดยตรง คือเกิดจากการระคายเคืองเส้นประสาทเวกัส หรือเกิดจากภาวะลำไส้ขาดเลือดไปเลี้ยง (พรชัย สิริศรีธนย์กุล, 2545)

### อาการทางคลินิกกับระดับตะกั่วในเลือด

โดยปกติ ร่างกายมนุษย์สามารถทนตะกั่วในปริมาณที่สูงพอควร มีการวิจัยพบว่าคนทั่วไปมีตะกั่วในเลือด 25 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยไม่เกิดอาการเป็นพิษแต่อย่างใด แต่ถ้าร่างกายรับตะกั่วเข้าไปในปริมาณมากทันทีทันใด เช่น ในเลือดมีมากกว่า 80 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร จะเกิด

อาการเป็นพิษอย่างเฉียบพลันได้ อาการพิษตะกั่วอย่างเฉียบพลัน จึงมักเกิดในคนงานที่ทำงานในอุตสาหกรรมที่ใช้ตะกั่วในกระบวนการผลิต แต่สำหรับคนทั่วไป พิษของตะกั่วที่เกิดขึ้นเป็นแบบสะสม กล่าวคือ ร่างกายได้รับตะกั่วหรือสารประกอบของตะกั่วเข้าไปทีละเล็กละน้อย แต่มากกว่าที่ร่างกายจะสามารถขับถ่ายออกมาได้ (พรชัย สิทธิศรีธัญกุล, 2545)

สิ่งแสดงทางคลินิกที่พบบ่อย ๆ คือ อาการซีด อาการทางระบบทางเดินอาหาร อาการทางระบบประสาท อาการทางไต และอาการทางระบบสืบพันธุ์ โดยสรุป อาการทางคลินิกมีความสัมพันธ์กับระดับตะกั่วในเลือด (ตารางที่ 4) กลุ่มอาการดังกล่าวข้างต้น อาจแบ่งตามลักษณะของการได้สัมผัสสารตะกั่วในปริมาณและระยะเวลาที่ต่างกันได้ ดังนี้

#### **การได้รับพิษเฉียบพลัน**

ผู้ป่วยที่ได้รับตะกั่วเป็นปริมาณมากในระยะเวลาอันสั้น มักมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้องอย่างรุนแรง รวมทั้งมีอาการทางระบบประสาท ได้แก่ ความคิดสับสน การทำงานของร่างกายไม่ประสานงานกัน สูญเสียทักษะที่เคยทำได้บางอย่าง ชัก หมดสติ และมีอาการทางสมอง ซึ่งพบได้ในเด็กมากกว่าในผู้ใหญ่ ส่วนใหญ่ระดับตะกั่วในเลือดในผู้ป่วยดังกล่าวมักสูงกว่า 100 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แต่ก็มีรายงานอาการดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีระดับตะกั่ว 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรเช่นกัน

#### **การได้รับพิษเรื้อรัง**

ผู้ป่วยที่ได้รับตะกั่วในระดับที่ต่ำกว่าที่จะก่อให้เกิดอาการพิษเฉียบพลันเป็นระยะเวลานาน มักก่อให้เกิดการเป็นพิษเรื้อรัง ซึ่งมีอาการตามระบบต่าง ๆ ได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง และส่วนรอบ ระบบทางเดินอาหาร ระบบสร้างเม็ดเลือด และระบบไต

อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง มักเริ่มด้วย อาการเซื่องซึม ความคิดช้า ปวดศีรษะ มึนศีรษะ เวียนศีรษะ การทรงตัวไม่ดี เดินเซงาย และหงุดหงิด ถ้ารุนแรงขึ้นมักมีอาการสั่นตอนเคลื่อนไหว ชื่นหลับ ชัก และหมดสติ นอกจากนี้อาจพบมีประสาทตาฝ่อ และความผิดปกติในการทำงานของกล้ามเนื้อ

อาการทางระบบประสาทส่วนรอบและกล้ามเนื้อ มักมีอาการปวดตามกล้ามเนื้อและข้อต่าง ๆ มีอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ไข้อยู่ เช่น กล้ามเนื้อที่ใช้กระดกข้อมือ ทำให้กระดกข้อมือไม่ได้ (Wrist Drop) ซึ่งอาจเป็นข้างเดียวหรือสองข้างก็ได้ อาการทางระบบประสาทส่วนรอบมักเป็นอาการทางอาการเคลื่อนไหวเป็นหลัก นอกจากนี้อาจมีปลายประสาทอักเสบ (Peripheral Neuritis) ทำให้มีอาการชาได้ แต่พบไม่บ่อยนัก

อาการทางระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการเบื่ออาหาร อาเจียน ปวดท้องแบบลำไส้บิดตัว (Colicky Pain) ซึ่งอาการอาจสับสนกับไส้ติ่งอักเสบเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ อาจ

มีอาการท้องผูกหรือท้องเดินได้ และส่วนใหญ่มักมีน้ำหนักลดลง

ในระบบการสร้างเม็ดเลือด มักพบมีอาการซีด โดยทั่วไปมักพบภาวะโลหิตจางชนิดเม็ดเลือดแดงติดสีจางและมีขนาดเล็ก เช่นเดียวกับการขาดธาตุเหล็ก นอกจากนี้ บางครั้งก็มีอาการเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลันได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับตะกั่วเป็นเวลานาน ๆ มักเกิดภาวะกระดูกหักในรูปร่าง จนอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเรื้อรัง หรือมีอาการของโรคเก๊าท์ได้ นอกจากนี้ลักษณะอื่นๆ ที่อาจพบได้ เช่น เส้นตะกั่ว (Lead Line) ซึ่งเป็นเส้นสีน้ำเงินเทาเข้มที่เหงือก เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างไฮโดรเจนซัลไฟด์ของแบคทีเรียในช่องปากกับตะกั่ว อาจพบได้ถึงร้อยละ 80 ของผู้ป่วยที่ได้รับตะกั่วสะสมมาเป็นระยะเวลานาน ๆ แต่ค่อนข้างแยกจากโรคปริทันต์ได้ยาก (โยชิน เบญจวง, 2542)

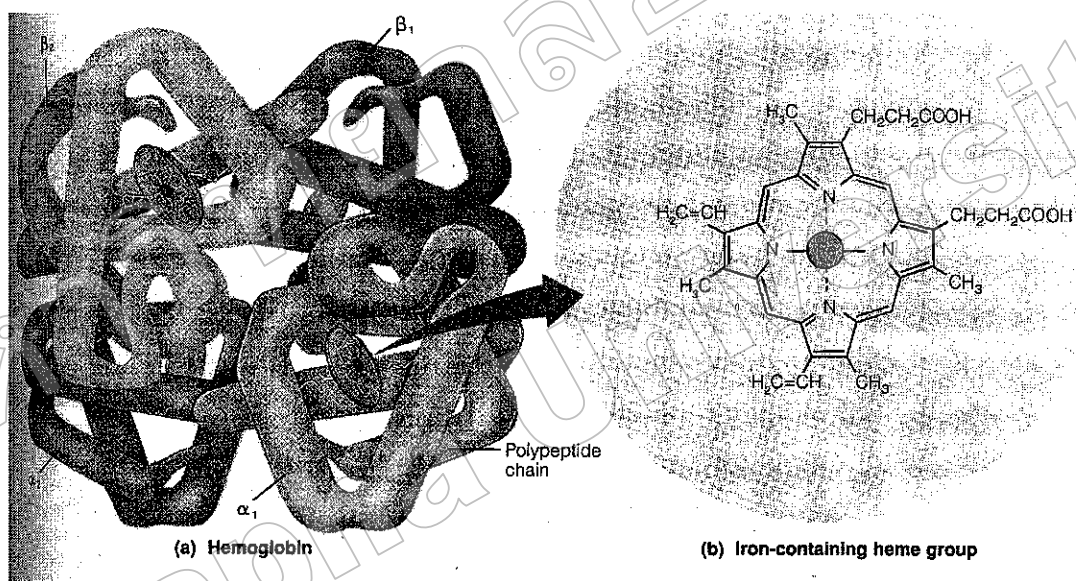
ตารางที่ 4 แสดงระดับตะกั่วต่ำสุดในเลือดที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกในระบบอวัยวะต่างๆ

|                                                                                      | Concentration of lead in blood (in $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) above which an effect may be observed |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Likelihood of small impairment to mental development and probable reduction in IQ    | 10                                                                                                 |
| Elevated levels of biomarkers, indicating an effect on the production of haemoglobin |                                                                                                    |
| ALAD                                                                                 | 10                                                                                                 |
| ZPP                                                                                  | 20                                                                                                 |
| ALA in urine                                                                         | 30                                                                                                 |
| Coproporphyrin                                                                       | 40                                                                                                 |
| Anaemia in children                                                                  | 25-40                                                                                              |
| Anaemia in adults                                                                    | 50                                                                                                 |
| Renal dysfunction - biomarker                                                        | 10                                                                                                 |
| Renal dysfunction – kidney damage                                                    | 60                                                                                                 |
| Slowing of nerve conduction velocity                                                 | 30                                                                                                 |
| Peripheral neuropathy (e.g. wrist drop)                                              | 60                                                                                                 |
| Male - reduced sperm count                                                           | approximately 40-50                                                                                |
| Female – small reduction in birth weight                                             | may be around 20                                                                                   |
| Colic                                                                                | above about 80                                                                                     |
| Encephalopathy                                                                       | 80-100                                                                                             |

## กระบวนการสังเคราะห์ฮีม (Heme Synthesis)

### โครงสร้างของฮีม (Heme)

ฮีมเป็นส่วนประกอบสำคัญของฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) สารที่ประกอบเป็น ฮีมนั้นมี 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือเหล็กหรือเฟอร์รัส (Ferrous) และวงแหวนไพร์โรล (Pyrrole Ring) 4 วง (Ferrous Protoporphyrin) เหล็กที่เป็นส่วนประกอบนั้นอยู่ตรงใจกลางของฮีม มีคู่อิเล็กตรอนอยู่ 4 คู่ ที่จับกับฮีมนั้นมี 2 คู่ ส่วนอีกคู่หนึ่งจับกับโกลบิน เพื่อนำออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกาย สำหรับโกลบินนั้นมีส่วนประกอบเป็นโซ่โพลีเปปไทด์ของกรดอะมิโน มี 4 อัน มีแขนยื่นไปจับกับฮีม รวมเป็นฮีโมโกลบิน (ภาพที่ 4)

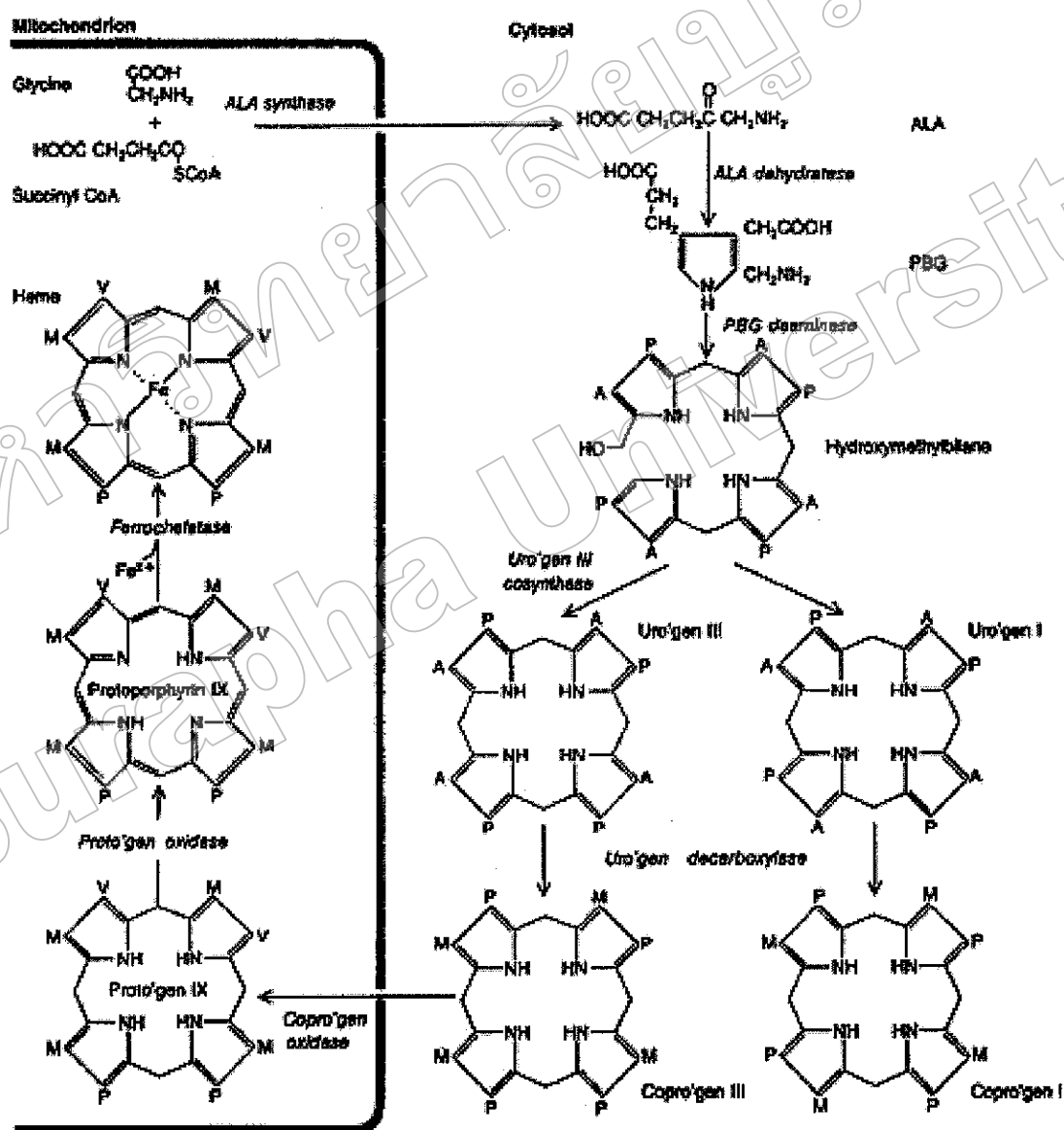


ภาพที่ 4 แสดงโครงสร้างของ (a) Hemoglobin และ (b) Iron-Containing Heme Group (Marieb, 1995)

### การสังเคราะห์ ฮีม

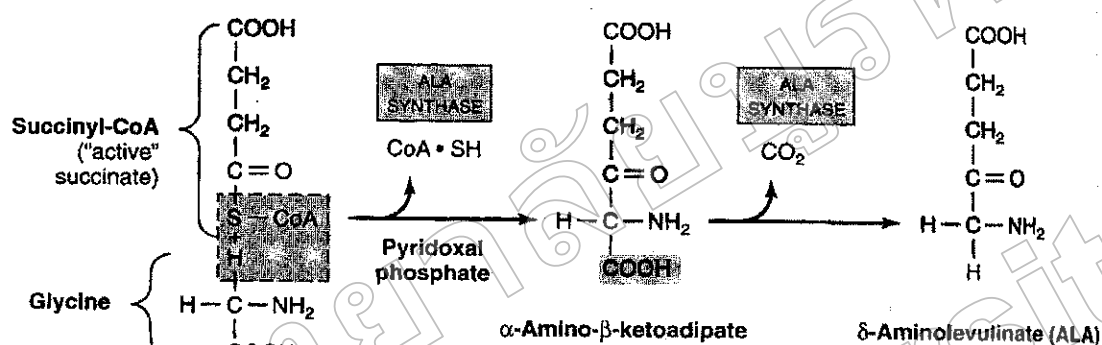
เซลล์ที่สร้างฮีม นั้นมี 2 จำพวกใหญ่ ๆ คือเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง ซึ่งมีมากในไขกระดูก สร้างฮีม ถึงร้อยละ 85 ของทั้งหมด ส่วนนี้ทำหน้าที่เกี่ยวกับการขนส่งออกซิเจน ( $O_2$  Transportation) ส่วนอีกร้อยละ 15 สร้างโดยเซลล์ตับ (Hepatocytes) และอยู่รวมกับไซโตโครม พี 450 ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนรูปทางชีวภาพ (Biotransformation) ของสารเคมีต่าง ๆ เช่น สารก่อมะเร็ง, สเตียรอยด์, วิตามิน, กรดไขมัน และโพรสตาแกลนดิน (Prostaglandin) ส่วนเซลล์อื่น ๆ นั้น สร้างฮีมได้บ้าง แต่ไม่มากและไม่มีความสำคัญ

ส่วนของเซลล์ที่สร้างฮีมขึ้น คือไมโทคอนเดรียและไซโตซอล การสร้างที่ส่วนใดส่วนหนึ่งนั้น ขึ้นอยู่กับตำแหน่งของเอ็นไซม์ว่ามีมากน้อยที่ใด สำหรับเซลล์ที่ไม่มีไมโทคอนเดรียนั้นจะสร้างฮีมไม่ได้ เช่น เม็ดเลือดแดงตัวแก่ สำหรับขั้นตอนในการสร้างฮีมนี้มีทั้งหมด 8 ขั้นตอน (ถนอมศรี ศรีชัยกุล และแสงสุรีย์ จูฑา, 2537; ธาดา หลินสืบวงศ์ และ นวลทิพย์ กมลวารินทร์, 2535; ธานินทร์ อินทรกำธรชัย, 2542) ซึ่งแต่ละขั้นตอนต้องอาศัยเอ็นไซม์เฉพาะ โดยมีขั้นตอนดังนี้ (ภาพที่ 5)



ภาพที่ 5 แสดงขั้นตอนของกระบวนการสังเคราะห์ฮีม (Kelada, Shelton, Kaufmann, & Khoury, 2001)

1. ขั้นตอนการสร้างอะมิโนเลวูลินิกแอซิด (ALA) จากสารตั้งต้น 2 ตัว คือ ไกลซีน (Glycine) และซัคซินิลโคเอ (Succinyl CoA) โดยใช้เอนไซม์อะมิโนเลวูลินิกแอซิด ซินเทส (ALA SYNTHASE) ซึ่งมีในตับและเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน สำหรับยีนที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์อะมิโนเลวูลินิกแอซิดซินเทสในตับ สามารถแสดงออก (Express) ในการสร้างในเม็ดเลือดแดงด้วย (ภาพที่ 6)



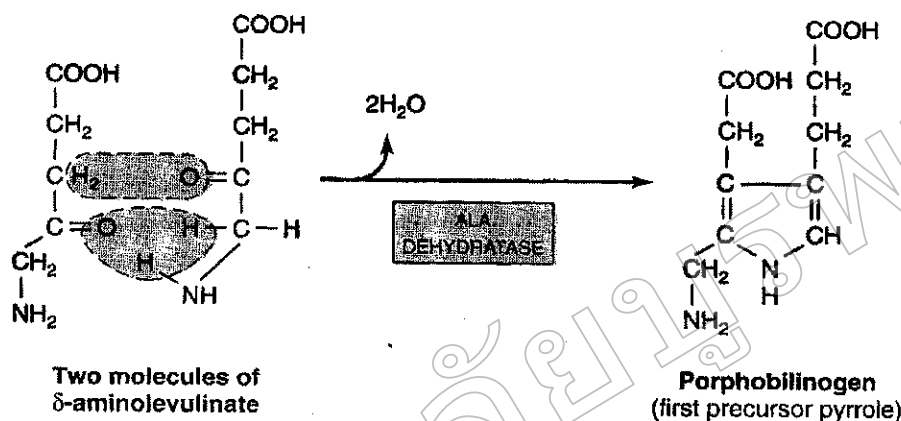
ภาพที่ 6 แสดงการสร้าง Delta-Aminolevulinic Acid โดยใช้เอนไซม์ ALA SYNTHASE ภายในไมโทคอนเดรีย (วิชัย เอื้อลิยาพันธุ์, 2545)

2. การสร้างพอร์โพรบิลิโนเจน (Porphobilinogen, PBG) โดยการใช้เอนไซม์อะมิโนเลวูลินิก แอซิด ดีไฮเดรตาส (ALA DEHYDRATASE) เปลี่ยนโมเลกุลของอะมิโนเลวูลินิก แอซิด 2 ตัวให้เป็น PBG ในระยะนี้เริ่มมีการสร้างวงแหวนพอร์โรลเพียง 1 อัน การทำงาน (Activity) ของเอนไซม์นี้เกี่ยวข้องกับกลุ่มซัลฟไฮดริล และสังกะสี ในกรณีที่มีการเสื่อมของสารทั้งสองจะทำให้เอนไซม์เสื่อมคุณภาพเร็ว เช่น ที่พบในโรคพิษตะกั่ว ซึ่งทำให้มีการแทนที่ของสังกะสีด้วยตะกั่ว เป็นต้น (ภาพที่ 7)

3. การสร้างยูโรพอร์พรีโนเจน 1 (Uroporphyrinogen I, URO'GEN I) ในระยะนี้มีการสร้างวงแหวนพอร์โรลครบ 4 อัน โดยการใช้เอนไซม์พอร์โพรบิลิโนเจนดีอะมิเนส (PBG DEAMINASE) ทำหน้าที่เปลี่ยน PBG 4 โมเลกุลให้เป็นอินเตอร์มีเดียท ซัยดรอกซิล เมทิลบิลาน (Intermediate Hydroxyl Methylbilane, BLN) แล้วเปลี่ยนต่อไปเป็น URO'GEN I และ COPRO'GEN I การเปลี่ยนจาก BLN เป็น URO'GEN I ไม่ต้องอาศัยเอนไซม์เฉพาะ แต่อย่างไร (ภาพที่ 8)

4. การสร้างยูโรพอร์พรีโนเจน 3 (Uroporphyrinogen III, URO'GEN III) ใช้เอนไซม์ยูโรพอร์พรีโนเจน 3 โคซินเทส (URO'GEN III COSYNTHASE) เปลี่ยน BLN ให้เป็น

## URO'GEN III (ภาพที่ 8)



ภาพที่ 7 แสดงการสร้าง Porphobilinogen; ALA Dehydratase ใน Cytosol (วิชช เอื้อสียาพันธ์, 2545)

5. การสร้างโคโปรพอร์ฟิรินเจน 3 (Coproporphyrinogen III, COPRO'GEN III) ได้จากการเปลี่ยน URO'GEN III โดยการใช้เอนไซม์โคโปรพอร์ฟิรินเจน 3 ดีคาร์บอกซิเลส (COPRO'GEN III DECARBOXYLASE) (ภาพที่ 9)

6. การสร้างโปรโตพอร์ฟิรินเจน (Protoporphyrinogen, PROTO'GEN) มีการเปลี่ยนรูปจาก COPRO'GEN III โดยใช้เอนไซม์โคโปรพอร์ฟิรินเจนออกซิเดส (COPRO'GEN OXIDASE) (ภาพที่ 5)

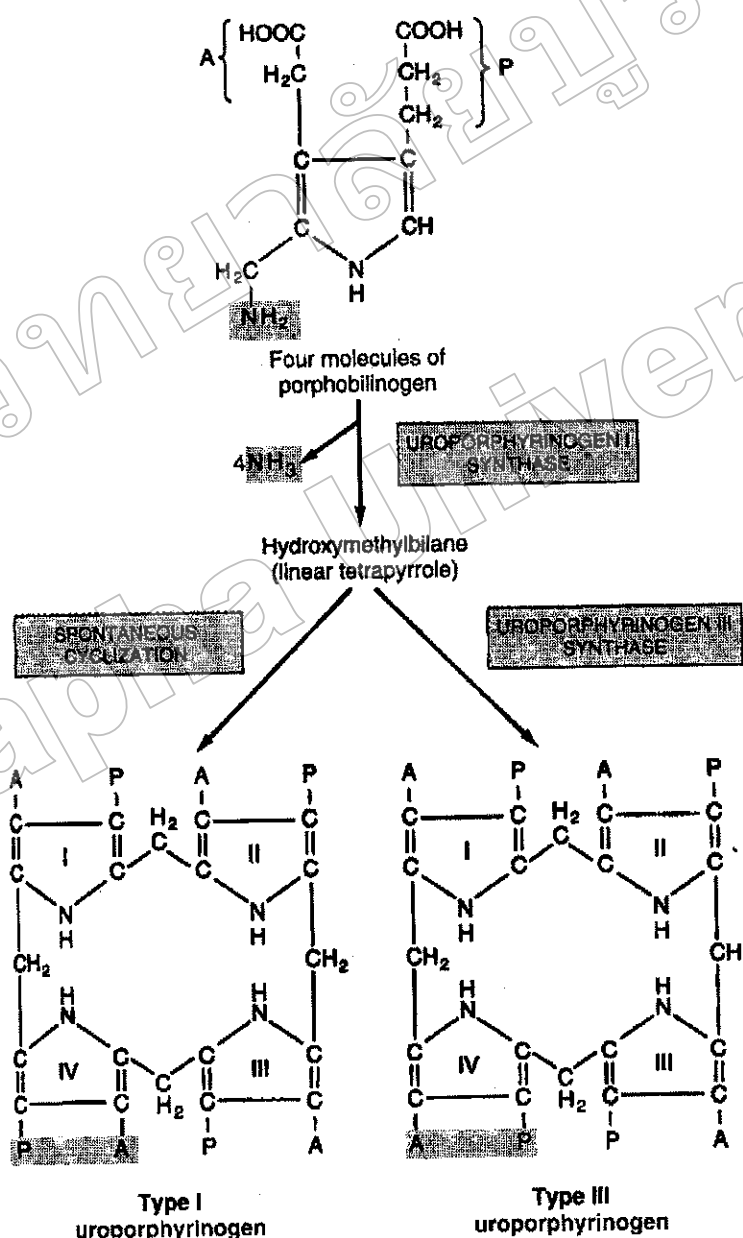
7. การสร้างโปรโตพอร์ฟิริน 9 (Protoporphyrin IX, PROTO'IX) เกิดจากการเปลี่ยน PROTO'GEN โดยใช้เอนไซม์โปรโตพอร์ฟิรินออกซิเดส (PROTO'GEN OXIDASE) (ภาพที่ 5)

8. การสร้างฮีโม เป็นขั้นตอนสุดท้าย เกิดจากการรวมตัวของ PROTO'IX กับเหล็ก โดยอาศัยเอนไซม์ฮีโมซินเทส (HEME SYNTHASE) หรือเฟอโรคีราเทส (FERROCHELATASE) ซึ่งมีอยู่ในผนังด้านในของไมโทคอนเดรียของเม็ดเลือดแดงตัวอ่อน (ภาพที่ 5)

### การทดสอบเกี่ยวกับการเกิดพิษของสารตะกั่ว

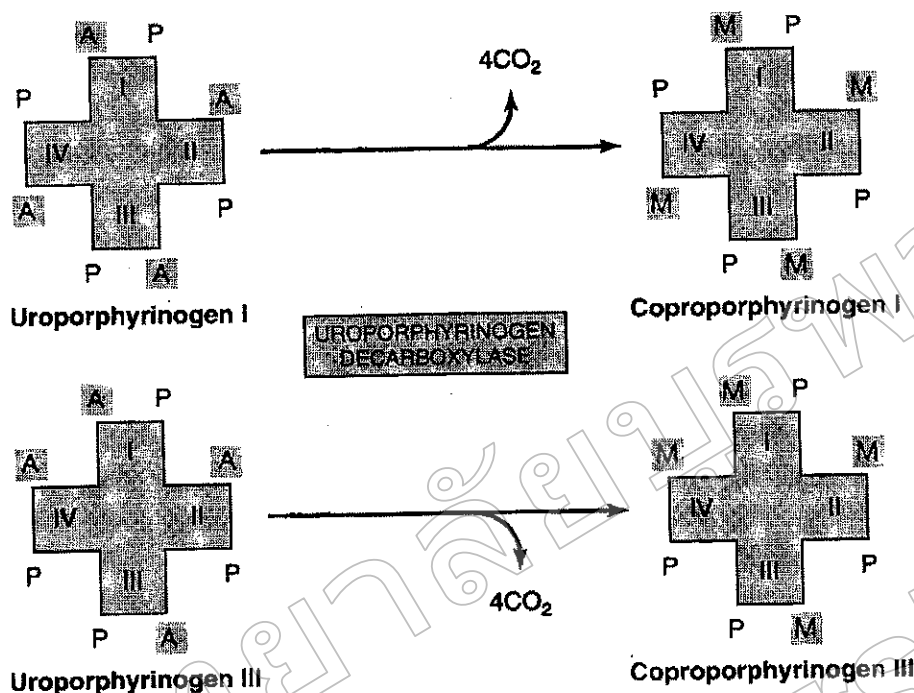
การเกิดพิษจากสารตะกั่ว ส่วนมากแล้วมาจากผู้ทำงานเกี่ยวข้องกับตะกั่ว การที่ร่างกายได้รับสารตะกั่วเข้าไปจะมีผลต่อการสังเคราะห์ฮีโม นั่นคือเอนไซม์ ALAD ซึ่งเป็นตัวเปลี่ยน ALA ไปเป็น PBG จะมีความเข้มข้นน้อยลงหลังจากที่ได้รับสารตะกั่วเข้าไปในร่างกายได้ 4 วัน เมื่อ ALAD เริ่มลดลง ก็จะมีปริมาณของตะกั่วอยู่ในเนื้อเยื่อ ดังนั้น ALAD ก็จะมีปริมาณลดลงทราบ

โคที่มีตะกั่วอยู่ นั่นคือ ค่าของ ALAD จะมีปริมาณน้อยอยู่เป็นปี แม้ว่าผู้ป่วยจะไม่ได้สัมผัสกับสารตะกั่วแล้วก็ตาม ดังนั้นปริมาณของ ALAD ก็จะเป็นสิ่งบอกได้ว่า ผู้ป่วยนั้นมีการเกิดพิษของตะกั่วหรือไม่ และปริมาณของ ALAD จะลดลงประมาณ 50 เปอร์เซ็นต์ของค่าปกติ ถ้ามีตะกั่วอยู่ในเลือด 30–50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แต่เราจะไม่ทราบมากกว่านั้น ถ้าร่างกายของผู้ป่วยได้รับตะกั่วมากกว่า 30–50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร เพราะค่าของ ALAD จะลดลงถึงขีดจำกัดที่หนึ่ง และจะไม่ลดลงอีกต่อไป (จินตนา โมกษะเวส, 2536)



ภาพที่ 8 แสดงการเปลี่ยน Porphobilinogen 4 โมเลกุล เป็น Hydroxymethylbilane และ Uroporphyrinogen (วิชัย เอื้อสียาพันธุ์, 2545)





ภาพที่ 9 แสดงปฏิกิริยา Decarboxylation ทำให้ Uroporphyrinogen กลายเป็น Coproporphyrinogen (วิชช เอื้อสียาพันธุ์, 2545)

การเพิ่ม ALA ในปัสสาวะ ในกรณีเกิดพิษจากตะกั่ว ก็เนื่องจาก ALAD จะถูกทำให้ไม่เกิดปฏิกิริยาเพื่อจะเปลี่ยน ALA ให้ไปเป็น PBG ทำให้ ALA ถูกเก็บสะสมในสารคัดหลั่ง (Body Fluid) และบางส่วนจะถูกขับออกมาในปัสสาวะ ในกรณีที่เกิดพิษจากสารตะกั่ว ค่าของ ALA จะมากกว่าค่าปกติเกือบ 5 เท่า บางครั้ง ALA อาจเพิ่มโดยไม่เพิ่ม CP (จินตนา โมกขเวส, 2536)

### ตัวชี้วัดทางชีวภาพของการสัมผัสสารตะกั่ว (Lead Exposure Biomarkers)

#### ระดับตะกั่วในเลือด (Lead in Blood)

เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (Biomarker) ที่ดีที่สุด ของการสัมผัสตะกั่วในระยะที่เริ่มได้รับสัมผัส (Recent Exposure) แต่ไม่สามารถบ่งบอกถึงการสะสมในร่างกาย (Body Burden) ได้ ปัจจุบันนิยมใช้วิธีวิเคราะห์ด้วยเครื่อง AAS แบบไร้เปลวไฟ ชนิดหัวกราไฟต์ ซึ่งเป็นวิธีที่เชื่อถือได้ที่สุด มีระดับต่ำสุดที่ตรวจพบ ประมาณ 1.4 µg/dl และความแม่นยำอยู่ในช่วง 2-9 % และวิธี Anodic Stripping Voltammetry (ASV) ซึ่งมีความไว และความแม่นยำดีพอ ๆ กัน แต่มีการรบกวนจาก EDTA ซึ่งอาจเพิ่มความเข้มข้นของทองแดงในตัวอย่างได้ (Castellino, Castellino, & Sanolo, 1995)

### ระดับเอนไซม์ ALAD ในเลือด

เอนไซม์ ALAD พบได้ในเซลล์เม็ดเลือดแดงตัวแก่ (Mature Erythrocytes) และเป็นเอนไซม์ชนิดแรก ที่ได้รับผล จากการเพิ่มขึ้นของระดับตะกั่วในเลือด (PbB) โดยมีผลที่ระดับตั้งแต่ 10 – 20 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ในอดีตเชื่อว่าตะกั่วเข้าไปจับกับฮีโมโกลบินในเม็ดเลือดแดง แต่ปัจจุบันพบว่าตะกั่วจะจับกับเอนไซม์ ALAD ในเม็ดเลือดแดง โดยการแทนที่สังกะสี ใน โครงสร้างของ ALAD (Bergdahl et al., 1997)

การทำงาน (Activity) ของเอนไซม์ ALAD มีความไวมากต่อระดับความเป็นกรดเป็นด่าง (pH) ของการตรวจวิเคราะห์ ที่ระดับ pH = 7 ค่าการทำงานของเอนไซม์ (Enzyme Activity) จะสัมพันธ์กับระดับ PbB ได้สูงสุดประมาณ 50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร แต่ถ้าใช้วิธีตามมาตรฐานยุโรป (Standardized European Method) ซึ่งใช้ pH = 6.4 จะสามารถเพิ่มความสัมพันธ์ของค่าการทำงานของเอนไซม์กับระดับ PbB ได้สูงถึง 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (Castellino, Castellino, & Sanolo, 1995)

การตรวจวิเคราะห์การทำงานของเอนไซม์ ALAD จะมีปัญหาเกี่ยวกับการเก็บรักษาตัวอย่าง เพราะต้องทำการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างโดยเร็วที่สุดภายใน 2-3 ชั่วโมง หลังจากเก็บตัวอย่าง มีรายงาน ว่าค่าการทำงานของเอนไซม์จะลดลง 3 % หลังเก็บตัวอย่างนานกว่า 24 ชั่วโมง และเพิ่มมากขึ้นเป็น 20 % หลัง 48 ชั่วโมง (เก็บรักษาตัวอย่างที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส)

การตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ ALAD เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับ (Valid Tool) ในการตรวจผู้ที่สัมผัสตะกั่วในระดับต่ำ และใช้แทนการตรวจหาระดับตะกั่วในเลือดในกรณีที่การตรวจหาในเลือดไม่สามารถกระทำได้ อย่างไรก็ตาม การตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ ALAD ก็ยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก เนื่องจาก ค่าจะแปรปรวนเมื่อตรวจในกลุ่มคนที่ไม่ได้สัมผัสตะกั่ว มีวิธีวิเคราะห์อยู่หลายวิธี และมักพบว่าไม่สามารถนำค่าที่ได้มาเปรียบเทียบกันได้ มีความยุ่งยากในการเก็บรักษาและการนำส่งตัวอย่างไปตรวจวิเคราะห์ และการทำงานของเอนไซม์ ALAD สามารถถูกยับยั้งในคนที่ติดเหล้าและบุหรี่ ตลอดจนในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมเกี่ยวกับการสร้างฮีโมโกลบิน

สำหรับค่าการทำงานของเอนไซม์ ALAD ในคนปกติอยู่ในช่วง 108 – 299 Unit/ ml Erythrocyte (ผู้ใหญ่) และ 124 – 260 Unit/ ml Erythrocyte (เด็ก) (Burch & Siegel, 1971)

### ระดับ ALA ในปัสสาวะ

ALA เป็นสารตั้งต้นในการรวมเป็น PBG ในกระบวนการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน โดยมีเอนไซม์ ALAD เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แต่เมื่อ ALAD ถูกยับยั้งโดยสารตะกั่ว ทำให้มีปริมาณ ALAD คงค้างอยู่

ในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ (ไขกระดูก ม้าม สมอง ไต ตับ) ดังนั้นจึงสามารถตรวจหาระดับ ALA ในพลาสมา และปัสสาวะ เพื่อแสดงถึงการสัมผัสตะกั่วได้

ในผู้ที่ได้สัมผัสสารตะกั่วมาไม่นานนัก พบว่าจะมีระดับ ALA ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น หลังจากสัมผัสประมาณ 2 สัปดาห์ (เมื่อ PbB สูงกว่า 40 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร) แต่ก็มีบางกรณีที่เพิ่มขึ้น 3-4 สัปดาห์ได้ และถ้าหยุดการสัมผัสตะกั่ว ระดับ ALA ในปัสสาวะก็จะกลับเข้าสู่ระดับปกติใน 2-3 วัน ระดับ ALA ในปัสสาวะของคนปกติ มีค่าไม่เกิน 6 มิลลิกรัมต่อลิตร (ผู้ใหญ่) และ 5 mg/ 24 ชั่วโมง (เด็ก) ซึ่งพบว่าที่ระดับ ALA ในปัสสาวะสูงถึง 10 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเป็นเครื่องแสดงว่าอาจสัมผัสตะกั่ว ปริมาณระดับตะกั่วที่ทำให้ ALA ในปัสสาวะเพิ่มขึ้น อยู่ที่ประมาณ 35-45 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และอาจต่ำได้ถึง 16.2 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ถ้าตรวจโดยวิธี HPLC แต่ช่วงของ PbB ที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณ ALA ในปัสสาวะมากที่สุด อยู่ในช่วง 40-80 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (Castellino, Castellino, & Sanolo, 1995)

ระดับของ ALA ในปัสสาวะขึ้นอยู่กับเพศและอายุด้วย โดยที่คนอายุน้อยจะมีอัตราการเมตาโบไลต์ (Metabolite) สูงกว่าคนที่มียาอายุมากกว่า ในขณะที่ในผู้หญิงจะพบ ALA ในปัสสาวะสูงกว่าผู้ชาย ตลอดจนการพบระดับ ALA ในปัสสาวะสูง อาจเป็นผลมาจากผู้ป่วยทางพันธุกรรมและคนที่ติดเหล้าได้ด้วย ตัวอย่างปัสสาวะเองก็เป็นปัจจัยสำคัญ เนื่องจากความแตกต่างของความถ่วงจำเพาะ (Specification Gravity), ความเป็นกรดเป็นด่าง, องค์ประกอบและความเข้มข้นของเกลือ ยิ่งกว่านั้นยังมีเชื้อแบคทีเรียอีกหลายชนิดที่ทำให้คุณสมบัติของปัสสาวะเปลี่ยนไป นอกจากนี้ปริมาณการบริโภคน้ำของเจ้าของปัสสาวะและลักษณะทางกายภาพอื่น ๆ ก็ส่งผลกระทบต่ออย่างมากอีกด้วย

ปัสสาวะที่เก็บโดยการแช่แข็ง (Frozen Urine) ที่ pH < 7 พบว่า ระดับ ALAU สามารถคงที่อยู่ได้ไม่เกิน 3 สัปดาห์ แต่ถ้าเก็บรักษาที่อุณหภูมิห้องจะลดลงเหลือแค่ประมาณ 10 วัน สำหรับปัสสาวะที่ถูกแสงในอุณหภูมิห้อง และ pH > 8 พบว่า ปริมาณ ALAU จะลดลงถึง 50 % ภายในเวลาประมาณ 24 ชั่วโมง ดังนั้น ตัวอย่างปัสสาวะจึงควรเก็บรักษาโดยการแช่แข็ง ไม่ให้ถูกแสง และเติมกรดทาร์ทาริก (Tartaric Acid) หรือกรดอะซิติก (Acetic Acid) เพื่อช่วยในการรักษาสภาพด้วย

#### ระดับ ZPP ในเลือด

ตะกั่ว รบกวนขั้นตอนสุดท้ายของการสร้างฮีโมโกลบิน ทั้งโดยการยับยั้งเอนไซม์เฟอโรริตราเทส และการลดจำนวนเหล็ก ( $Fe^{2+}$ ) (โดยการยับยั้งเอนไซม์ NADH-Fe REDUCTASE) เป็นผลให้มีปริมาณของ Free Erythrocyte Protoporphyrin (FEP) และ Zinc Protoporphyrin (ZPP) สูงขึ้นได้ ในขณะที่ ALA และ CP ในพลาสมาและปัสสาวะ เป็นตัวชี้ให้เห็นถึงผลของตะกั่วต่อการสังเคราะห์ฮีโมโกลบิน ในไขกระดูก ตับ ไต และม้าม เป็นต้น ในคนที่ได้สัมผัสตะกั่วมาไม่นาน ระดับ EP

จะเพิ่มขึ้นในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 2 เดือน และหลังจาก 4 เดือน ระดับ EP ก็จะเข้าสู่ระดับที่คงที่กับระดับตะกั่วในเลือด และหลังจากการหยุดการสัมผัสตะกั่วแล้ว ประมาณ 3 เดือน จึงเข้าสู่ระดับปกติ (Castellino, Castellino, & Sanolo, 1995)

ในเด็ก การเพิ่มขึ้นของ EP อย่างมีนัยสำคัญ อยู่ที่ระดับต่ำสุดของ PbB คือ 15.5 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ใหญ่ ที่ระดับ PbB ประมาณ 35-40 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (แบบไม่มีนัยสำคัญ) ซึ่งพบว่าที่ระดับ PbB ประมาณ 50-80 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร เป็นช่วงที่ EP เพิ่มขึ้นมากที่สุด ด้านความแตกต่างของเพศและอายุ พบว่ามีผลต่อระดับความเข้มข้นของ EP ได้ โดยที่เด็กจะมีค่า ZPP สูงกว่าผู้ใหญ่ และผู้หญิงจะมีระดับ EP สูงกว่าผู้ชาย ด้วยเหตุผลที่ว่าเด็กและผู้หญิงมีธาตุเหล็ก ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ในเลือดน้อยกว่าผู้ชาย

ระดับ ZPP ที่สูงขึ้นอาจมีสาเหตุมาจากภาวะโลหิตจางจากการขาดเหล็กได้ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ ZPP เพียงตัวเดียวในการตรวจวัดการสัมผัสตะกั่วหรือค้นหาผู้ป่วยโรคพิษตะกั่ว โดยเฉพาะเมื่อมีการสัมผัสในระดับต่ำ และอยู่ในระยะที่ได้รับสัมผัสมาไม่นานนัก นอกจากนั้น ระดับ PbB ก็ไม่สามารถคาดเดาได้จากค่า ZPP ด้วย (Cardenas, Verona, Nunez, Ortiz, & Pena, 2001)

### ผลงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการวิเคราะห์ PbB, ZPP, ALAD และ ALAU มีดังนี้

#### ในประเทศไทย

Lauhachinda (1976) รายงานค่าเฉลี่ย PbB ในกลุ่มคนชนบท คนกรุงเทพ และคนงานโรงงานแบตเตอรี่ พบว่ามีค่า  $7.97 \pm 4.16$ ,  $12.74 \pm 6.00$  และ  $35.4 \pm 18.99$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ และพบว่าระดับ PbB ในคนงานแบตเตอรี่ > คนกรุงเทพ > คนชนบท ระดับ ALAD Activity ของคนงานโรงงานแบตเตอรี่ < คนกรุงเทพ < คนชนบท ระดับ ALAU คนงานโรงงานแบตเตอรี่ > คนชนบทและคนกรุงเทพ รวมทั้งพบว่ากลุ่มอายุ 15-19 ปี จะมีระดับ PbB ต่ำกว่ากลุ่มอายุ 20-29 ปี และ 30 ปีขึ้นไป ส่วนในคนชนบททั้ง 3 กลุ่มอายุ จะมีระดับ PbB ไม่แตกต่างกัน อายุไม่มีผลต่อ ALAD Activity จากกลุ่มตัวอย่างทั้ง 3 กลุ่ม และพบความสัมพันธ์ระหว่าง PbB กับ ALAD โดย  $r = -0.621$  ( $P\text{-value} < 0.005$ ) และ ระหว่าง PbB กับ ALAU โดย  $r = 0.163$  ( $P\text{-value} < 0.005$ )

พรรณี พิเดช และคณะ (1990) ศึกษาคนที่ทำงานสัมผัสสารตะกั่วในโรงงานแบตเตอรี่ 91 คน พบว่า ระดับ ALAU เพิ่มขึ้นภายหลังจากทำงานมากกว่า 1 ปี เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว ค่าที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับ 0.025 เป็นจำนวน 30 คน และพบว่า ระดับ ALAD Activity ลดลง ภายหลังจากทำงานมากกว่า 1 ปี เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว แต่จะลดลง

ยิ่งขึ้นเมื่อทำงานมากกว่า 5 ปีขึ้นไป และค่าจะใกล้เคียงกันที่ระยะเวลาทำงาน 5-10 ปี กับ 10-15 ปี ระดับ ALAD Activity ที่ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญที่ระดับ 0.025 เป็นจำนวน 19 ราย ทั้ง 19 รายนี้ จะมีระดับ PbB อยู่ระหว่าง 40-60 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรสำหรับระดับ PbB พบว่า ระยะเวลาทำงานที่ต่างกันจะมีระดับ PbB ไม่ต่างกัน

วิชัย เที่ยงเอื้อ (2538) ได้ทำการศึกษาการเกิดโรคพิษตะกั่ว ในสถานประกอบการ กลุ่มเสี่ยง เขตจังหวัดสงขลา โดยเลือกประเภทงาน 5 กลุ่ม คือ ช่อมรยนต์ จักรยานยนต์ ฟันสี เรียงพิมพ์ บัดกรี และหลอมข้าวเบตเตอร์ จำนวน 226 คน และคัดเลือกกลุ่มอ้างอิงจากผู้บริจาคเลือดให้แก่โรงพยาบาลศูนย์หาดใหญ่ในผู้ที่ไม่มีประวัติเกี่ยวข้องกับตะกั่ว จำนวน 193 คน เพื่อประเมินสถานการณ์การเกิดโรคพิษตะกั่วในคนงานกลุ่มเสี่ยงและกลุ่มคนทั่วไป โดยใช้ตัวชี้วัด คือ PbB, ALAD และ ALAU พบว่า

1. อาชีพหลอมข้าวเบตเตอร์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $34.92 \pm 8.06$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร,  $63.00 \pm 49.12$  หน่วยต่อมิลลิลิตร และ  $4.66 \pm 5.18$  มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ และพบว่ามีความแตกต่างกับกลุ่มอ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.001
2. อาชีพบัดกรี มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $14.67 \pm 8.8$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร,  $132.91 \pm 58.24$  หน่วยต่อมิลลิลิตร และ  $132 \pm 1.60$  มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของ PbB และ ALAD มีความแตกต่างกับกลุ่มอ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.001
3. อาชีพเรียงพิมพ์ มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $10.29 \pm 6.48$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร,  $136.03 \pm 50.39$  หน่วยต่อมิลลิลิตร และ  $0.08 \pm 1.02$  มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ และค่าเฉลี่ย PbB และ ALAD มีความแตกต่างกับกลุ่มอ้างอิงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05
4. กลุ่มคนทั่วไป มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ  $6.75 \pm 5.81$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร,  $162.37 \pm 37.84$  หน่วยต่อมิลลิลิตร และ  $0.65 \pm 0.94$  มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ

ประภาศรี เต็มวิชชากร และดวงเดือน ยัมรุ่งเรือง (2539) ได้ทำการศึกษาค่าเฉลี่ยของ ตะกั่วในเลือดของคนไทยโดยทั่วไป โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาหาค่าเฉลี่ยในเลือดของคนไทย โดยทั่วไปเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในการประเมินอันตรายของตะกั่วต่อประชาชน และเป็น ประโยชน์ในการกำหนดแนวทางการเฝ้าคุมโรคพิษตะกั่วให้มีประสิทธิภาพต่อไป วิธีการศึกษา แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน คือขั้นเตรียมการ เป็นการกำหนดมาตรฐานวิธีวิเคราะห์ตะกั่วในเลือดและการ ควบคุมคุณภาพกับหน่วยงานในประเทศ และต่างประเทศ ขั้นตอนที่ 2 เป็นการเก็บตัวอย่างโดย คัดเลือกประชาชนทั่วไปที่ไม่ได้ทำงานสัมผัสสารตะกั่วทั้ง 76 จังหวัด ๆ ละ ประมาณ 30 ตัวอย่าง นำมาวิเคราะห์ตัวอย่างที่ห้องปฏิบัติการด้วยเครื่องอะตอมมิกแอบซอร์ปชันสเปกโตรโฟโตมิเตอร์ แบบไร้เปลวไฟ ชนิดหัวกราไฟต์ ขั้นตอนที่ 3 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS และเขียน

รายงานเผยแพร่ จากผลการศึกษา ค่าเฉลี่ยของตะกั่วในเลือดของคนไทยทั่วไป ได้ 4.92 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (S.D. 2.29) จากตัวอย่าง 2,568 คน เป็นเพศชาย 1,728 คน ได้ค่าเฉลี่ยตะกั่วในเลือด 5.5 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (S.D. 2.23) เพศหญิง 840 คน ได้ค่าเฉลี่ยตะกั่วในเลือด 3.71 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร (S.D. 1.89) และค่าต่ำสุด 0.07 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรและสูงสุด 10.96 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

### ในต่างประเทศ

Sakurai, Sugita and Tsuchiya (1974) ศึกษากลุ่มคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว และคนงานที่สัมผัสสารตะกั่ว พบค่าเฉลี่ย PbB เท่ากับ  $13.9 \pm 0.8$  (3-25) และ  $32.1 \pm 1.3$  (9-63) ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร พบว่าในกลุ่มคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว และคนงานที่มีระดับ PbB < 30 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ PbB กับ log ALAD ไม่มีความสัมพันธ์กัน ในกลุ่มคนงานที่มีระดับ PbB ในช่วง 9-63 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร พบว่าระดับ PbB กับ log ALAD มีความสัมพันธ์กัน ( $r = -0.719$ ) ระดับ ALAU เพิ่มขึ้นในรูปของเอ็กโพเนนเชียล (Exponential) เมื่อระดับ PbB  $\geq 50$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร คนงานและคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว จะมีระดับ ALAU, Hb และ Hct ไม่แตกต่างกัน

Tomokuni and Ogata (1976) ศึกษากลุ่มคนงานที่ทำงานสัมผัสสารตะกั่วจากโรงงานผลิตโพลีไวนิลคลอไรด์ พบว่า กลุ่มคนงานและคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว มีค่าเฉลี่ย PbB เท่ากับ  $26 \pm 11$  และ  $10 \pm 2$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มคนงานจะมีระดับ PbB และ FEP สูงกว่ากลุ่มคนที่ไม่ได้สัมผัสสารตะกั่ว ส่วนการทำงานของเอนไซม์ ALAD จะน้อยกว่ากลุ่มคนที่ไม่ได้สัมผัสตะกั่ว ทั้งสองกลุ่มจะมีระดับ ALAU และ Hb ไม่แตกต่างกัน

Lilis (1977) ศึกษากลุ่มคนงานอาชีพนำตะกั่วเก่ามาหลอมใหม่ พบว่า คนงานร้อยละ 77 มีระดับ PbB  $\geq 60$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และร้อยละ 99 มีระดับ PbB  $\geq 40$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร คนงานร้อยละ 90 มีระดับ ZPP สูงกว่าระดับปกติ และพบว่าระดับ PbB กับ ZPP มีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.374$ ) ระดับ ZPP กับระยะเวลาสัมผัสสารตะกั่วมีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.335$ ) ระดับ PbB กับ Hb ไม่มีความสัมพันธ์กัน

Joselow and Flores (1977) ศึกษากลุ่มคนงานที่สัมผัสสารตะกั่ว จากโรงงานประกอบรถยนต์ พบว่า ระดับ PbB กับ log ZPP มีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.8$ ) เมื่อระดับ PbB ประมาณ 50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ ZPP จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เมื่อระดับ PbB ประมาณ 50-55 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ ZPP จะเพิ่มขึ้นอย่างมาก

Grandjean (1979) ศึกษากลุ่มคนงานจากหลายอาชีพที่สัมผัสสารตะกั่ว พบว่าระดับ PbB กับ ZPP มีความสัมพันธ์กันแบบ Exponential ( $r = 0.86$ ) ระดับ PbB กับ Hb มีความสัมพันธ์กัน

( $r = -0.31$ ) ระดับ ZPP กับอายุมีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.23$ ) ระดับ ZPP กับระยะเวลาการสัมผัสสารตะกั่ว ไม่มีความสัมพันธ์กัน

Shaper (1982) ศึกษากลุ่มคนที่มิได้ทำงานสัมผัสสารตะกั่ว พบว่า คนดื่มสุราเป็นประจำมีระดับ PbB สูงกว่าคนที่ไม่ดื่มสุรา หรือดื่มเป็นครั้งคราว คนที่ไม่ดื่มสุราและดื่มเป็นบางครั้ง จะมีระดับ PbB ไม่แตกต่างกัน ชนิดของสุราไม่มีผลทำให้ระดับ PbB แตกต่างกัน คนสูบบุหรี่จะมีระดับ PbB สูงกว่าคนที่ไม่สูบบุหรี่

Telisman, Kersanc and Pepic (1982) ศึกษากลุ่มคนงานหลายอาชีพที่สัมผัสสารตะกั่ว พบความสัมพันธ์ ดังนี้

$$1. \log ZPP = 0.0009 \text{ PbB} - 0.7662 \quad (r = 0.5924)$$

$$2. \log ALAD = 0.0012 \text{ PbB} + 1.6659 \quad (r = -0.7367)$$

$$3. \log ALAU = 0.0007 \text{ PbB} + 0.3703 \quad (r = 0.4427)$$

คนงานร้อยละ 50 จะมีการทำงานของเอ็นไซม์ ALAD ลดลง ระดับ ZPP และ ALAU สูงขึ้นกว่าระดับปกติ เมื่อระดับ PbB ไม่เกิน 25, 35 และ 60 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

Wildt, Berlin and Isberg (1987) ศึกษากลุ่มคนงานโรงงานแบตเตอรี่ พบว่า สำหรับเพศชาย  $\log ZPP = 1.21 \pm 0.148 \text{ PbB}$ ,  $r = 0.72$  สำหรับเพศหญิง  $\log ZPP = 1.48 \pm 0.0113 \text{ PbB}$ ,  $r = 0.56$  เพศหญิงมีระดับ ZPP สูงกว่าเพศชาย การสูบบุหรี่และอายุไม่มีผลกระทบต่อระดับ ZPP

Letourneau, Plante and Weber (1988) ศึกษากลุ่มคนงานที่สัมผัสสารตะกั่ว พบว่า ค่าเฉลี่ย PbB เท่ากับ  $29.56 \pm 17.42$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ PbB กับ  $\log ALAU$  มีความสัมพันธ์กัน ( $r = 0.58$ ) เมื่อแบ่งระดับ PbB ออกเป็น  $\geq 30$ ,  $\geq 35$  และ  $\geq 40$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร พบว่า ค่า  $r = 0.73$ ,  $0.75$  และ  $0.67$  ตามลำดับ

Gardenas (1993) ศึกษากลุ่มคนที่มิได้สัมผัสสารตะกั่ว และคนงานที่สัมผัสสารตะกั่ว พบว่าค่าเฉลี่ย PbB เท่ากับ 16.7 (6.3 – 34.3) และ 48.0 (36.3 – 64.6) ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร คนงานจะมีระดับ PbB ZPP และ ALAU สูงกว่าคนปกติ และระยะเวลาการสัมผัสสารตะกั่ว ไม่มีความสัมพันธ์กับระดับ PbB และ ZPP

Gittleman, Engelgau, Shaw, Wille and Seligman (1994) ศึกษาภาวะโรคพิษตะกั่วใน กลุ่มคนงานโรงงานผลิตแบตเตอรี่จากเศษแบตเตอรี่เก่า พบว่าคนงาน 14 คน จากทั้งหมด 15 คน มีระดับตะกั่วในเลือดสูงกว่า 50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และ  $ZPP > 79$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และระดับตะกั่วในเลือดของคนงานจะเพิ่มขึ้น 1.004 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ต่อเดือน ตลอดระยะเวลา 2 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Kim (1995) ศึกษาในกลุ่มคนที่มิได้สัมผัสสารตะกั่ว และคนงานโรงงานแบตเตอรี่ พบว่า ค่าเฉลี่ย PbB เท่ากับ  $10.8 \pm 4.4$  และ  $45.7 \pm 15.7$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร คนงานจะมีระดับ PbB และ FEP สูงกว่า ส่วนระดับการทำงานของเอนไซม์ ALAD จะน้อยกว่าคนที่มิได้สัมผัสสารตะกั่ว ส่วนระดับ ALAU และ Hb จะไม่แตกต่างกัน

Alexander (1998) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง PbB กับ ALAD ในกลุ่มคนงานโรงงาน หลอมตะกั่ว จำนวน 134 คน พบว่า คนงาน 114 คนมีเอนไซม์ ALAD ชนิด ALAD1 และ คนงาน 20 คน มีเอนไซม์ ALAD2 โดยเมื่อหารระดับตะกั่วในเลือด พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับตะกั่วในเลือดของคนงานที่มีเอนไซม์ ALAD1 และ ALAD2 เท่ากับ 23.1 และ 28.4 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ( $p = 0.08$ ) ค่า ZPP ของ ALAD1 สูงกว่า ALAD2 คือ 68.6 และ 57.8  $\mu\text{mol/mol}$ . ( $p = 0.14$ ) และ ALAD1 มีความสัมพันธ์ระหว่าง PbB กับ ZPP มากกว่า ALAD2 ( $p = 0.06$ ) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง CP กับ PbB และพบว่าความสัมพันธ์ของ PbB, ZPP และ CP จะมีมากขึ้นในคนงานที่มีเอนไซม์ ALAD1 ที่ระดับ PbB มากกว่าหรือเท่ากับ 40 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ขึ้นไป

Higashikawa (2000) ได้ศึกษาปริมาณตะกั่วในเลือดต่ำสุดที่สามารถชักนำให้ระดับ ALAU สูงขึ้น ในตัวอย่างปัสสาวะของผู้ชาย 8,274 คน ผู้หญิง 5,856 คน พบว่าระดับต่ำสุดของ PbB ที่ทำให้ ALAU สูงขึ้นในผู้ชายเท่ากับ 22 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และผู้หญิงเท่ากับ 29 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยเมื่อระดับ PbB ในผู้ชายและหญิงสูงกว่า 62 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร และ 50 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ จะทำให้ระดับ ALAU สูงเกินกว่าระดับที่กำหนดสำหรับคนปกติ

Makino, Tsuruta and Takata (2000) พบว่า ALAU จะสูงขึ้นเมื่อระดับ PbB สูงกว่า 22.4 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร โดยที่ ALAU จะเพิ่มสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเมื่อระดับ PbB สูงเกินกว่า 35.5 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

Roh, Kim and Kim (2000) ได้ศึกษาระดับ PbB กับ ZPP ในคนปกติและคนงานที่สัมผัสตะกั่ว พบว่า ในคนปกติ ZPP จะไม่สัมพันธ์กับ PbB ส่วนในคนงานที่สัมผัสตะกั่ว ZPP กับ PbB จะมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Cardenas, Verona, Nunez, Ortiz and Pena (2001) ศึกษาการใช้ ZPP เป็นดัชนีชี้วัดการสัมผัสตะกั่วในกลุ่มคนงานผลิตแบตเตอรี่รถยนต์ จำนวน 116 คน โดยใช้ค่า Cutoff value ของ ZPP ที่ 70 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร พบว่าระดับ ZPP ที่  $> 70$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร มีความสัมพันธ์กับระดับ PbB ที่  $> 38$  ไมโครกรัมต่อเดซิลิตรขึ้นไป ( $r = 0.54$ )