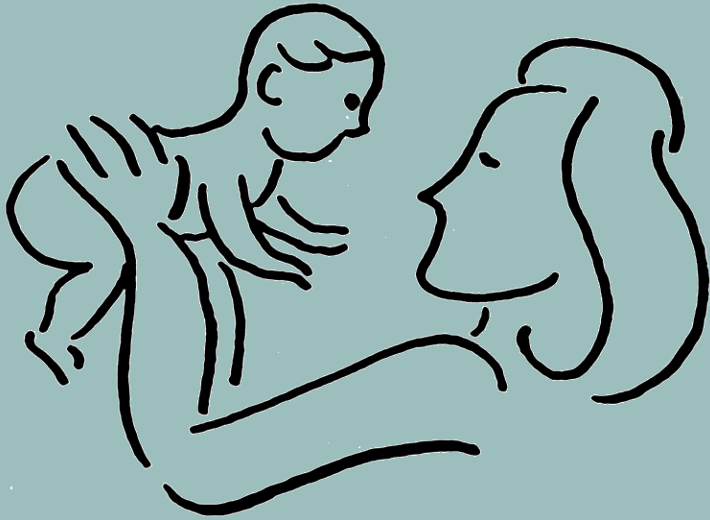


จากแม่สู่ลูก: คลอรัไฟริฟอส กับผลกระทบต่อ พัฒนาการทางสมอง



รวบรวมโดย

ผศ. ดร. สุกัตรา ปรศุพัฒนา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

27 มีนาคม 2558



CHLORPYRIFOS

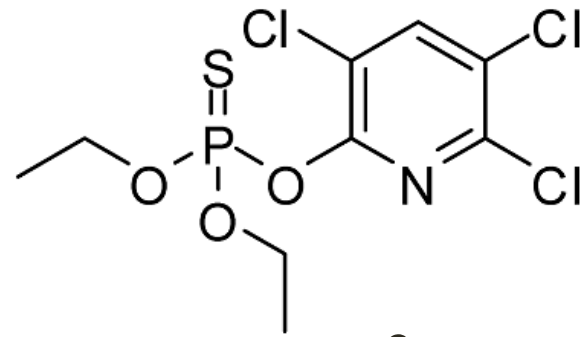
คลอร์ไพริฟอสได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกในปีค.ศ. 1965 เพื่อใช้เป็นสารกำจัดศัตรูพืชสำหรับควบคุมแมลงศัตรูพืชที่อาศัยในดินและตามใบไม้ และพบได้ในพืชอาหารหลายชนิด

ในปีค.ศ. 2006 คลอร์ไพริฟอสได้รับการขึ้นทะเบียนซ้ำโดย U.S. EPA การใช้คลอร์ไพริฟอสในครัวเรือนในสหรัฐอเมริกาถูกยกเลิกไปในปีค.ศ. 2001 และมีการลดการใช้อย่างต่อเนื่องในสหภาพยุโรป

ในปีค.ศ. 2006 บริษัท Dow AgroSciences ซึ่งเป็นผู้ผลิตหลักเริ่มการลดการใช้คลอร์ไพริฟอสกรณีที่ไม่ใช่วัตถุประสงค์เพื่อการเกษตร (non-agricultural uses) แต่ยังคงมีการใช้ทั่วไปสำหรับการควบคุมแมลงศัตรูพืชในทางการเกษตร

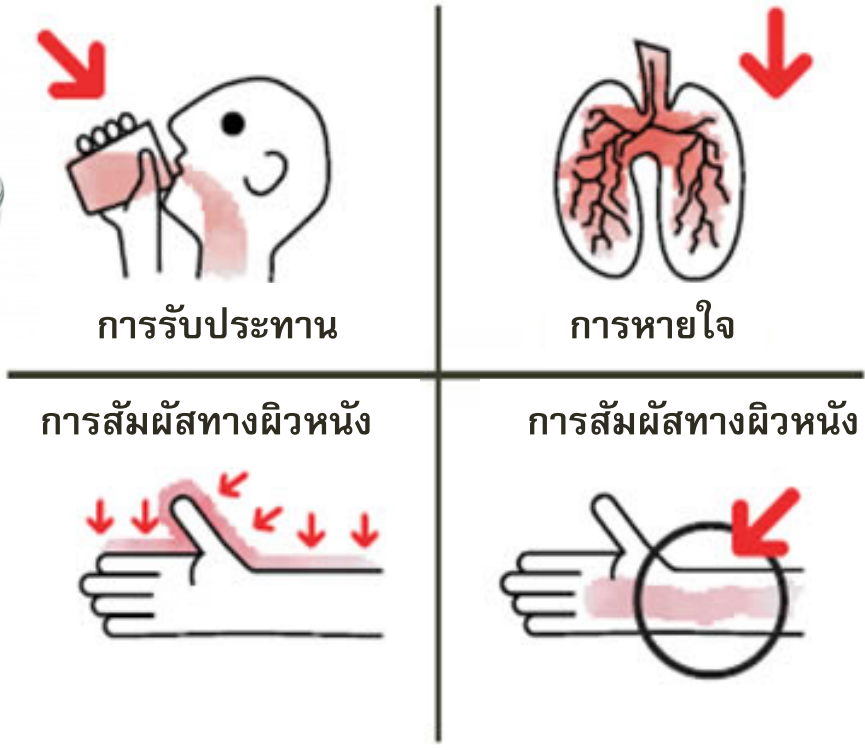


CHLORPYRIFOS



คลอร์ไพริฟอส เป็นสารกำจัดศัตรูพืช (pesticide) ในกลุ่ม organophosphate (OP) มีกลไกการออกฤทธิ์หลักโดยการยับยั้งเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรส (cholinesterase enzyme; BuChE & AChE) ซึ่งทำหน้าที่ในการทำลายสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ในสมอง ดังนั้นเป้าหมายการออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ของคลอร์ไพริฟอสจึงเกิดขึ้นที่สมอง

CHLORPYRIFOS: การรับสัมผัส



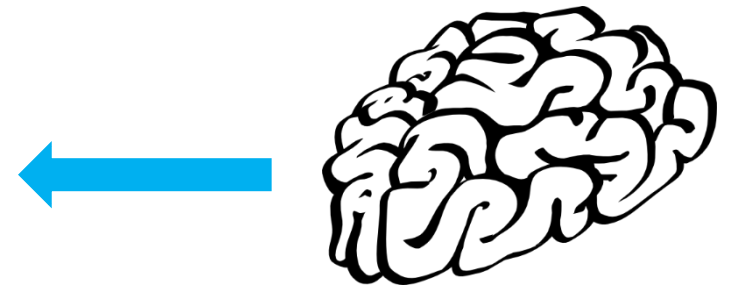
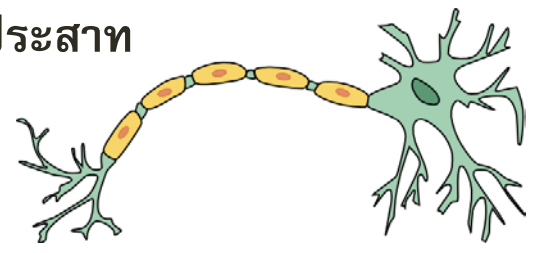
คลอร์ไพริฟอส

↓
เข้าสู่ร่างกาย

↓
กระแสเลือด

↓
สมอง

เซลล์ประสาท



CHLORPYRIFOS

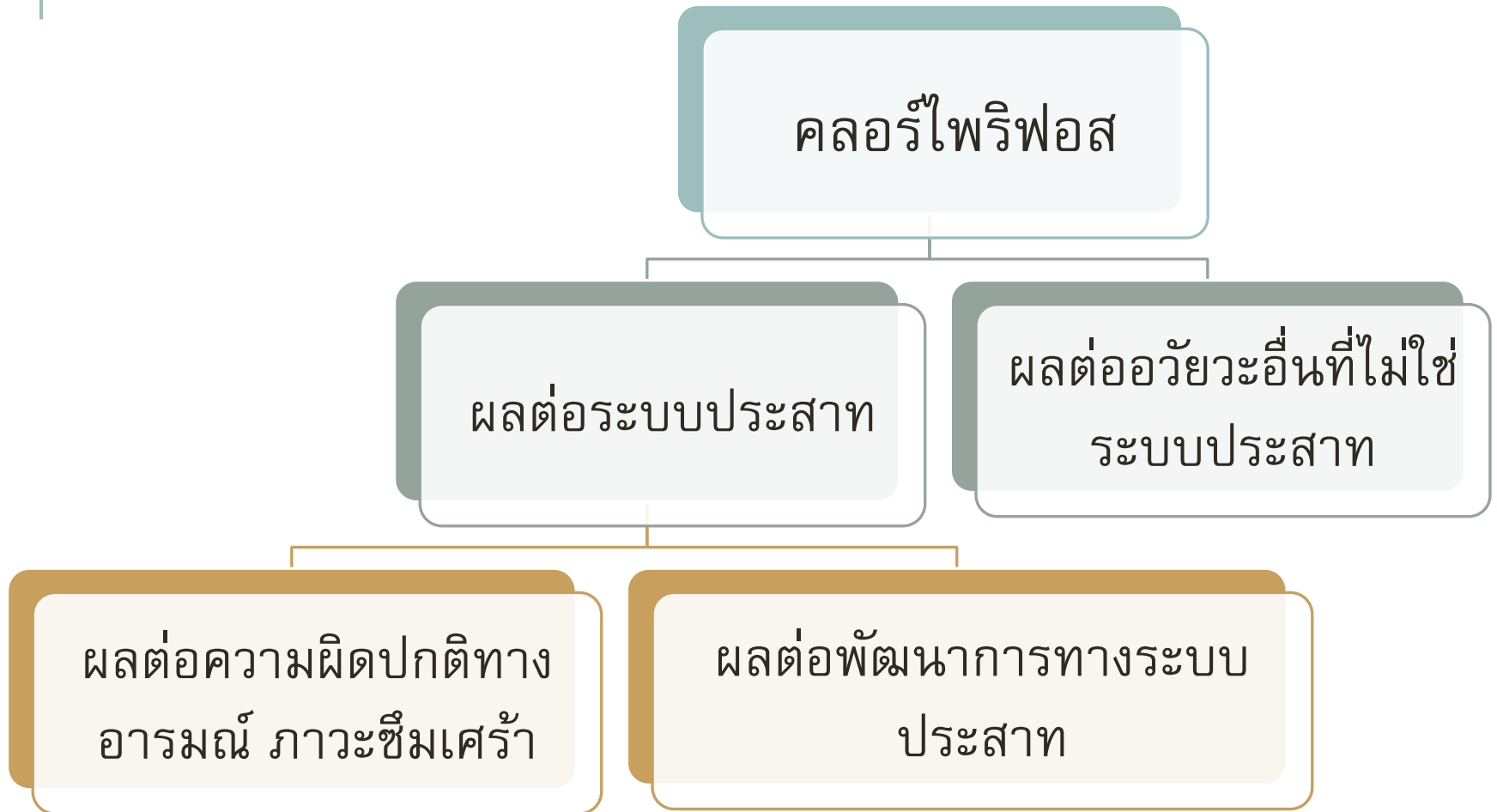
ข้อมูลการปนเปื้อนสารกำจัดศัตรูพืชกลุ่ม OP ในผักในประเทศไทย (ข้อมูลการวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ – Sapbamrer, R., Hongsibsong, S. Organophosphorus pesticide residues in vegetables from farms, markets and a supermarket around Kwan Phayao lake of northern, Thailand. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2014;67:60-67)

รายงานนี้กล่าวถึงการสำรวจการปนเปื้อนสารกำจัดศัตรูพืชกลุ่ม OP ในผักที่ตัวอย่างจากฟาร์ม 27 แห่ง ตลาด 106 แห่ง และซูเปอร์มาร์เก็ต 1 แห่งบริเวณรอบกว๊านพะเยาระหว่างเดือนสิงหาคมถึงกันยายน 2556

พบว่าตัวอย่างสารกำจัดศัตรูพืชที่พบการปนเปื้อนในผักตัวอย่างจากฟาร์มมากที่สุดคือ คลอร์ไพริฟอส (50%) ส่วนผักจากตลาดพบการปนเปื้อนคลอร์ไพริฟอส (33.9%) และผักจากซูเปอร์มาร์เก็ตพบการปนเปื้อนคลอร์ไพริฟอส (33.3%)

ในจำนวนผักตัวอย่างทั้งหมดที่ตรวจพบ มีการพบคลอร์ไพริฟอสมากที่สุดจากทุกแหล่ง ตัวอย่างผักที่มีการตรวจพบคลอร์ไพริฟอส ในระดับสูง เช่น กระเทียม (7.785 mg/kg) มะนาว (2.423 mg/kg) ผักกาดขาว (2.864 mg/kg) ผักแพว (1.308 mg/kg) เป็นต้น

CHLORPYRIFOS



CHLORPYRIFOS: NEUROBEHAVIORAL EFFECTS IN ANIMALS

การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อดูผลการได้รับคลอร์ไพริฟอสแบบซ้ำๆ ต่อการทดสอบพฤติกรรมอารมณ์ (emotional behavioral tests) ที่สัมพันธ์กับการทำงานของระบบประสาทซีโรโทนิน

- การรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอส แบบซ้ำๆ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของพฤติกรรมด้านอารมณ์ที่สัมพันธ์กับระบบประสาทซีโรโทนินในสมองหนู

การศึกษาในสัตว์ทดลองเพื่อดูผลการได้รับคลอร์ไพริฟอสแบบซ้ำๆ ต่อการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้า (depressive-like behavioral alterations) หนูได้รับคลอร์ไพริฟอสขนาดต่างๆ วันที่ 27 และ 36 หลังคลอด

- การได้รับคลอร์ไพริฟอสแบบซ้ำๆ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมคล้ายภาวะซึมเศร้าในสัตว์ทดลอง

CHLORPYRIFOS: RISK OF PSYCHIATRIC DISORDERS & SUICIDAL BEHAVIOR

รวบรวมจากจำนวนทั้งสิ้น 25 การศึกษา

Depression & other psychiatric disorders (11 การศึกษา)

- Pesticide poisoning (5 การศึกษา) : เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด depression & psychiatric disorders (OR = 2.08 – 5.95)
- Chronic exposure : Lower risk

Suicide (14 การศึกษา)

- Intensive use : เพิ่มอัตราการฆ่าตัวตาย (OR = 1.60 – 2.61) (4 การศึกษา)
- อาชีพเกษตรกรรมมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายมากกว่าอาชีพอื่น (OR = 1.30 – 4.13) (4 การศึกษา)
- Lifetime use of chlorpyrifos : สัมพันธ์กับการเพิ่มการเสียชีวิตจากการฆ่าตัวตาย (OR = 2.37) (1 การศึกษา)

CHLORPYRIFOS:

Country	Population	Exposure	Outcome	Results
USA	55,701	Lifetime chlorpyrifos exposure: non exposed; low (≤ 20 days); intermediate (20.1-56.0 days); high exposed (≥ 56.1 days)	Suicide deaths in 1993-2001	RR = 2.37 (1.03 – 5.48) in the highest chlorpyrifos exposure group (≥ 56.1 days)

CHLORPYRIFOS:

ผลต่อพัฒนาการทางสมอง

การศึกษา: การเก็บตัวอย่างเลือดจากสายสะดือระหว่างคลอด (ตรวจระดับคลอร์ไพริฟอส) และติดตามเด็กหลังคลอดเพื่อทดสอบพัฒนาการเรียนรู้ และพัฒนาการเคลื่อนไหว ที่อายุ 12, 24 และ 36 เดือน (ใช้ Bayley Scales of Infant Development II) และทดสอบพฤติกรรมที่อายุ 36 เดือน (ใช้ Child Behavior Checklist) ในเด็กจำนวน 254 ราย

- เด็กที่มีระดับคลอร์ไพริฟอสสูง (มากกว่า 6.17 pg/g plasma) มีค่าคะแนนของ Bayley Psychomotor Development Index และ Bayley Mental Development ในช่วงอายุ 3 ปีแรกต่ำกว่าเด็กที่มีระดับคลอร์ไพริฟอสต่ำอย่างชัดเจน
- เด็กกลุ่มนี้ยังมี Psychomotor Development Index และ Mental Development Index ที่ช้า มีปัญหาด้านการแสดงความสนใจ (attention problems) การขาดความสนใจ (attention-deficit/ hyperactivity disorder problems) ที่ทำให้ควบคุมพฤติกรรมได้ยาก และ pervasive developmental disorder problems ที่แสดงถึงความเชื่องช้าของพัฒนาการด้านทักษะพื้นฐาน

[*Pediatrics* 2006;118(6): e1845-59.]

CHLORPYRIFOS:

[*Environ Health Perspect.* 2011;119:1182-1188.]

ผลต่อพัฒนาการทางสมอง

ตรวจตัวอย่างปัสสาวะของสตรีตั้งครรภ์ในไตรมาสที่ 3 จำนวน 360 ราย ตรวจดูระดับของ metabolites ของ OP และเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจ PON1 activity และ genotype หลังคลอด เมื่อเด็กมีอายุ 12 เดือน (200 ราย), 24 เดือน (276 ราย) และ 6-9 ปี (169 ราย) ทำการประเมินการพัฒนาทางระบบประสาท (neurodevelopment assessments)

- การรับสัมผัส OP มีความสัมพันธ์เชิงลบกับพัฒนาการด้านการเรียนรู้ ผลดังกล่าวเริ่มเห็นได้ตั้งแต่อายุ 12 เดือน ในช่วงเด็กตอนปลาย การเพิ่มขึ้นของเมตาบอไลต์ของ OP ระยะก่อนคลอดสัมพันธ์กับการลดลงของ perceptual reasoning ในแม่ที่มี PON1 Q192R QQ genotype ที่แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงคลอโรไพริฟอส ออกซอนที่เกิดขึ้นได้ช้า และยิ่งระดับการรับสัมผัสมาก การเปลี่ยนแปลงลดลงนี้ก็เกิดขึ้นได้มาก
- เด็กกลุ่มนี้ยังมี Psychomotor Development Index และ Mental Development Index delays, attention problems, attention-deficit/hyperactivity disorder

CHLORPYRIFOS:

[*Environ Health Perspect.* 2011;119:1189-1195.]

ผลต่อพัฒนาการทางสมอง

ตรวจวัดระดับ dialkyl phosphate (DAP) metabolites ในปีสสาวะที่เก็บจากสตรีตั้งครรภ์และจากเด็กอายุ 6 เดือนและ 1, 2, 3.5, และ 5 ขวบ ทำการทดสอบ IQ โดยใช้ Wechsler Intelligence Scale for Children ในเด็กจำนวน 329 รายที่อายุ 7 ขวบ ทำการวิเคราะห์ระดับการศึกษาและระดับสติปัญญาของแม่ สภาพแวดล้อมที่อยู่อาศัยและ language of cognitive assessment

- ระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของ DAP ในปีสสาวะจากแม่ที่เก็บระยะก่อนคลอดมีความสัมพันธ์กับพัฒนาการด้าน intellectual ที่แย่ (poor intellectual development) ของลูกที่เกิดมาทั้ง working memory, processing speed, verbal comprehension, perceptual reasoning และ Full-Scale intelligence quotient (IQ) เด็กในกลุ่มที่แม่มีช่วงระดับ DAP สูงสุดมีค่าเฉลี่ย IQ ต่ำกว่ากลุ่มที่แม่มีช่วงระดับ DAP ต่ำสุดประมาณ 7 คะแนน

CHLORPYRIFOS:

[*Environ Health Perspect* 2011;119:1196-1201.]

ผลต่อพัฒนาการทางสมอง

ตรวจวัดการรับสัมผัสคลอรีไพริฟอสในเลือดจากสายสะดือและติดตามพัฒนาการทางระบบประสาทเป็นเวลา 7 ปีในเด็ก 265 คน หาความสัมพันธ์ (association) โดยใช้ Linear regression model ร่วมกับ covariate selection

- พบความบกพร่องของ Working Memory Index และ Full-Scale IQ ที่มาจากการรับสัมผัส chlorpyrifos ระยะก่อนคลอด หลังการติดตามที่อายุ 7 ขวบ

CHLORPYRIFOS:

[*Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109(20):7871-6.*]

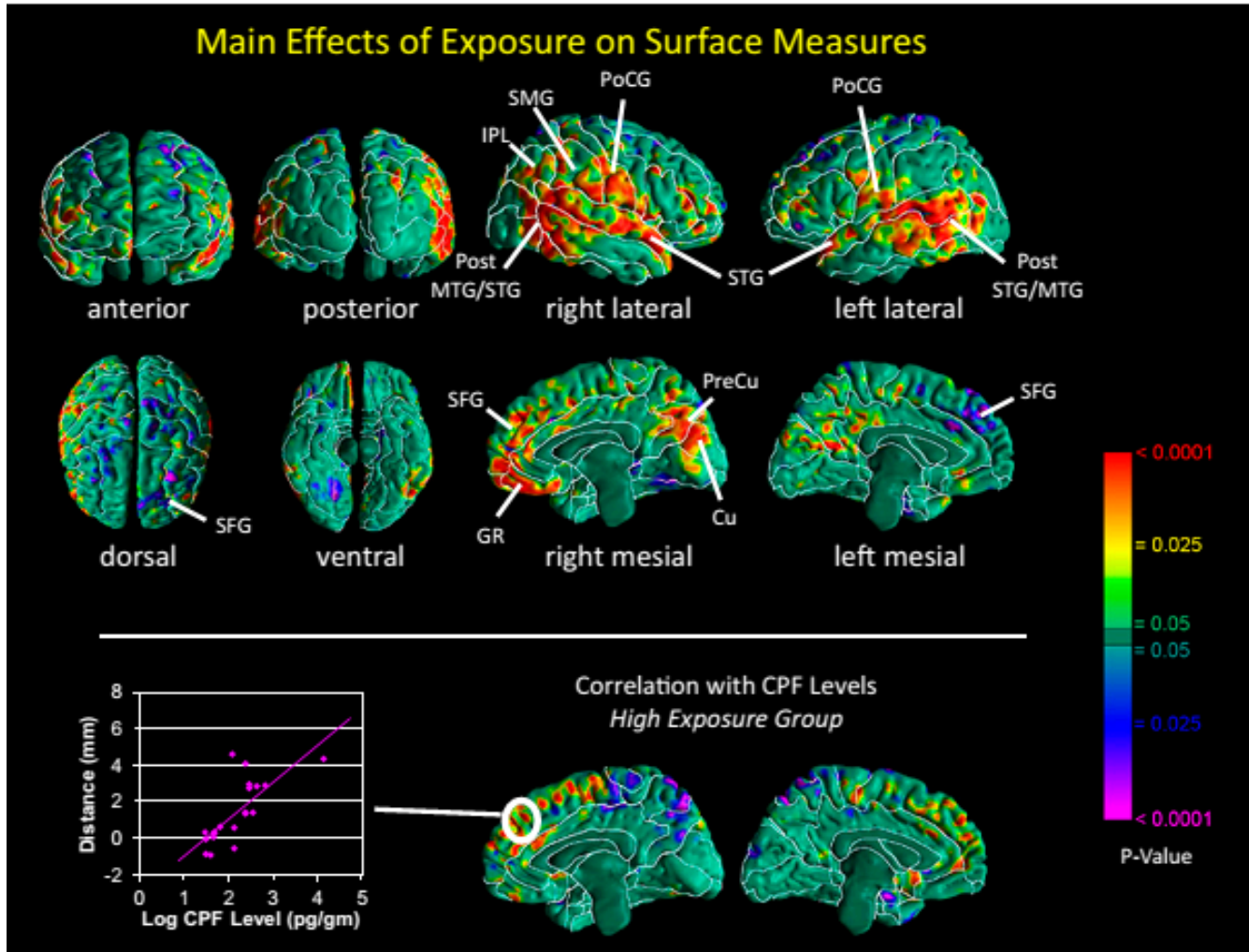
ผลต่อพัฒนาการทางสมอง

ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรับสัมผัส chlorpyrifos กับลักษณะของสมอง (brain morphology) โดยใช้ magnetic resonance imaging ในเด็ก 40 ราย (อายุ 5.9-11.2 ปี) เปรียบเทียบระหว่างเด็กที่รับสัมผัสในขนาดสูงและขนาดต่ำเพื่อดู cortical surface features

- การรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสในขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการโตขึ้นของสมองส่วน superior temporal, posterior middle temporal และ inferior postcentral gyri bilaterally และการโตขึ้นของส่วน superior frontal gyrus, gyrus rectus, cuneus และ precuneus ตามแนวของ mesial wall ของ hemisphere ด้านขวา และยังพบว่าในกลุ่มที่ได้รับสัมผัสในขนาดสูงมีการบางตัวของส่วน frontal และ parietal cortical อย่างชัดเจนซึ่งนำไปสู่ความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างการได้รับคลอร์ไพริฟอสกับความหนาของส่วน cortical การศึกษานี้จึงเป็นชิ้นงานที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนถึงความสัมพันธ์ระหว่างการรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสระยะก่อนคลอดกับการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างสมองมนุษย์ช่วงที่กำลังพัฒนา

CHLORPYRIFOS:

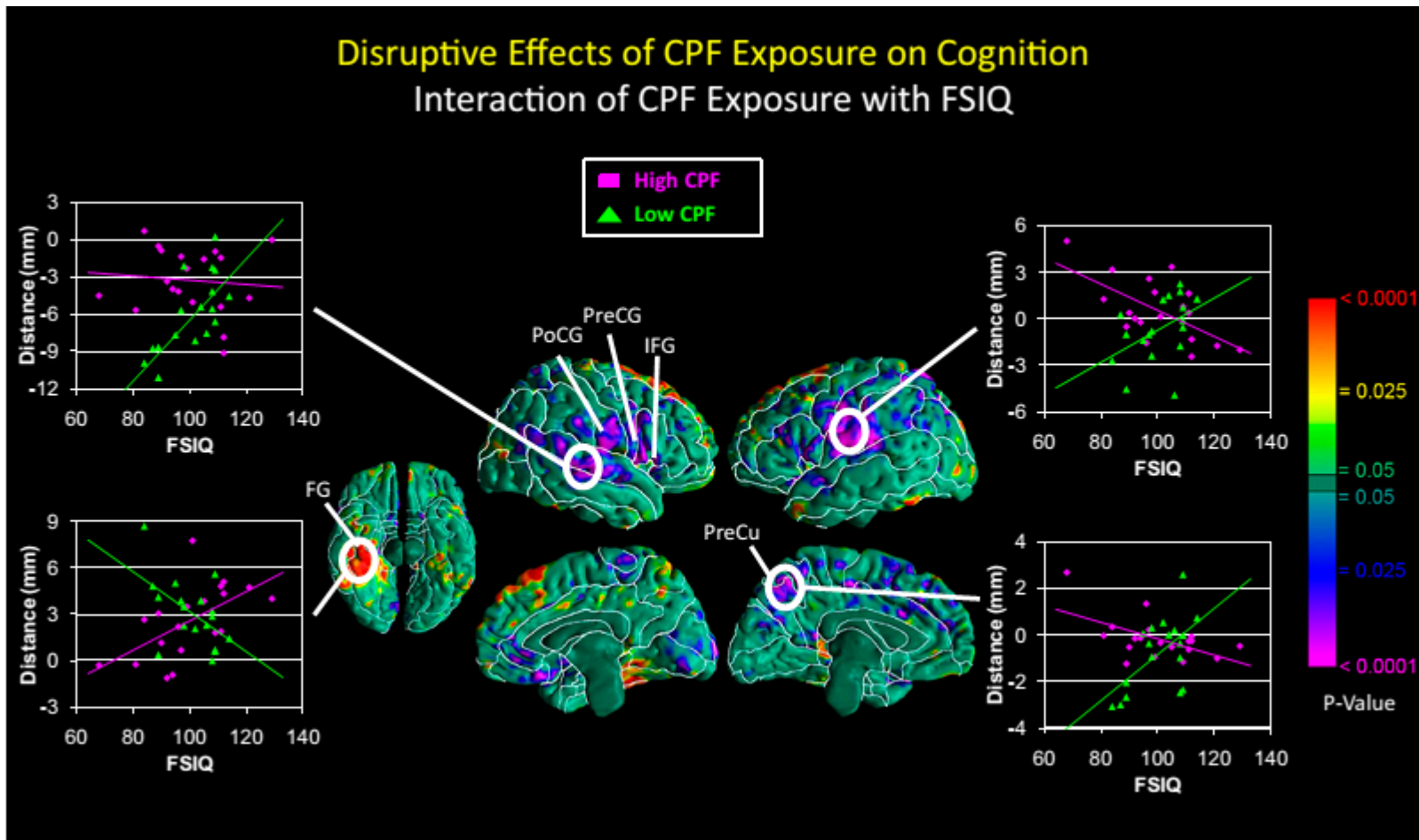
ผลต่อพัฒนาการทางสมอง



[Rauh, V., et al. PNAS USA. 2012; 109(20):7871-6]

CHLORPYRIFOS:

ผลต่อพัฒนาการทางสมอง



[Rauh, V., et al. PNAS USA. 2012; 109(20):7871-6]

CHLORPYRIFOS:

NONNEUROLOGICAL EFFECTS

- มีหลักฐานน้อยมากที่แสดงให้เห็นว่า chlorpyrifos มีความเป็นพิษต่ออวัยวะอื่นที่นอกเหนือจากระบบประสาท
- ไม่มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ก่อวิรูป
- ผลการทดสอบฤทธิ์ก่อการกลายพันธุ์และฤทธิ์ก่อมะเร็งในสัตว์ทดลองให้ผลลบ
- ผลการทดสอบความเป็นพิษต่อยีนและฤทธิ์ก่อมะเร็ง
 - ไม่มีฤทธิ์ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อยีน
 - ไม่มีหลักฐานแสดงว่ามีฤทธิ์กระตุ้นเนื้องอกในอวัยวะใดๆ
- ไม่มีหลักฐานแสดงความเป็นพิษต่อตับ ไต หรือระบบภูมิคุ้มกัน

CHLORPYRIFOS:

บทสรุปผลต่อพัฒนาการทางสมอง

- รายงานหลายชิ้นงานที่มีการติดตามผลด้านพัฒนาสมองและระดับสติปัญญาตั้งแต่ช่วงหลังคลอดจนถึงอายุ 11.2 ปีแสดงให้เห็นว่าการรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสผ่านทางแม่ในระหว่างตั้งครรภ์ สามารถส่งผลกระทบระยะยาว ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อสมอง ส่งผลกระทบทำให้การเรียนรู้ ความจำ ความคิด ทักษะพื้นฐานและอื่นๆ เป็นไปช้ากว่าพัฒนาการทั่วไปและอาจมีผลไปตลอดชีวิต
- การตรวจวัดระดับเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรสอาจไม่เพียงพอที่จะใช้เป็นตัวบ่งชี้ผลของการรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสต่อพัฒนาการสมอง เนื่องจากกลไกทางพยาธิที่ส่งผลต่อพัฒนาการดังกล่าวรวมถึงความผิดปกติของสมองไม่ได้เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรส
- ดังนั้นเพียงการตรวจวัดการยับยั้งเอนไซม์โคลีนเอสเตอเรสเพื่อใช้ประเมินการรับสัมผัสจึงไม่เพียงพอที่จะช่วยในการป้องกันการพัฒนาทางสมองในเด็กได้

CHLORPYRIFOS:

บทสรุปผลต่อพัฒนาการทางสมอง

- ถึงแม้ว่าคลอร์ไพริฟอสจะถูกยุติการใช้ในครัวเรือนไปแล้ว (ปี 2001 ในสหรัฐอเมริกา) การศึกษาที่ออกมาหลังปีค.ศ. 2001 ยังพบการเปลี่ยนแปลงด้านพัฒนาการสมองและการเรียนรู้บกพร่องที่เกิดจากการรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสก่อนคลอดเนื่องมาจากการที่ยังคงมีการใช้คลอร์ไพริฟอสทางการเกษตรอยู่นั่นเอง โดยเฉพาะสตรีตั้งครรภ์และเด็กที่อยู่ในพื้นที่ที่มีการใช้คลอร์ไพริฟอสในขนาดสูง อย่างไรก็ตามสำหรับบุคคลทั่วไปแล้วการรับสัมผัสคลอร์ไพริฟอสจากการรับประทานอาหารปนเปื้อนมีแนวโน้มการรับสัมผัสต่ำกว่า