สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนคลอรีน
(Organochlorines)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสาทริยา ตระกูลศรีชัย

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 26 ปี อาชีพรับจ้าง ภูมิลำเนาจังหวัดสมุทรปราการ

อาการสำคัญ: อาเจียนมากหลังกินสารเคมีกำจัดแมลง

ประวัติปัจจุบัน: 3 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ได้กินสารเคมีกำจัดแมลงชื่อ Thiodan ไม่ทราบจำนวน เนื่องจากปัญหาครอบครัว หลังกินอาเจียนมาก ญาตินำส่งรพ.แห่งหนึ่ง โดยใช้เวลา 30 นาที ระหว่างทางผู้ป่วยมีอาการชักเกร็งและกระตุกทั้งตัว 3 ครั้ง น้ำลายฟูมปาก ถึงห้องฉุกเฉินยังชักอยู่ แพทย์ได้ให้ diazepam ใส่ endotracheal tube และทำ nasogastric lavage ต่อมาเกิด cardiac arrest ทำ cardiopulmonary resuscitation 4 นาที ได้ adrenaline 2 amp หลังจากนั้นผู้ป่วยยังมีเกร็งอีกจึงให้ diazepam แล้ว refer มาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ประวัติอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวและไม่แพ้ยา

ตรวจร่างกาย: A Thai male, comatose, profound sweating, generalized tonic seizure, no icterus
T 38.5 °C, BP 133/73 mmHg, RR 20/min, PR 130/min
Chest, CVS & Abdomen within normal limits
Neuro: E1M1VT, pupils 6 mm react to light, DTR 2+all, BBK-plantar response
ที่ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ให้ diazepam 70 mg, phenytoin 750 mg เข้าหลอดเลือดดำและรับไว้ในหอผู้ป่วยหนัก ใส่เครื่องช่วยหายใจ และได้รับยารักษาอาการชักหลายชนิด ได้แก่ diazepam, phenobarbital และ pancuronium แต่อาการไม่ดีขึ้น ชักบ่อย ไม่ได้สติตลอด จนในที่สุดผู้ป่วยเสียชีวิตหลังอยู่โรงพยาบาล 7 วัน

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการชักเป็น status epilepticus ร่วมกับมีอาการแสดงของระบบประสาทซิมพาเธติกเด่นคือ มีเหงื่อออกมาก และม่านตาขยาย จากประวัติที่มีอาการค่อนข้างรวดเร็วและรุนแรงเนื่องจากผู้ป่วยแข็งแรงดีมาตลอด ไม่มีโรคประจำตัว ทำให้คิดถึงว่าน่าจะเกิดจากสารพิษ ซึ่งสารพิษที่คิดถึงมากที่สุดคือ สารพิษในกลุ่มกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางที่มีอาการชักเป็นอาการเด่น ผู้ป่วยรายนี้ญาติเห็นชัดเจนว่ากินสารเคมีกำจัดแมลงชื่อ Thiodan และได้นำภาชนะบรรจุมาด้วย

สารกำจัดแมลง Thiodan มีชื่อสามัญว่า endosulfan เป็นสารเคมีในกลุ่ม organochlorines ซึ่งเป็นสารกลุ่ม cyclic polychlorinated hydrocarbons มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 300-500 ดาลตัน สารเคมีในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มย่อย ตามโครงสร้างทางเคมีและการเกิดพิษ คือ

1. DDT และอนุพันธ์ ได้แก่

1.1 DDT (1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane)

1.2 methoxychlor

1.3 Dicofol

1.4 Chlorobenzilate

2. Benzene hexachloride (Hexachlorocyclohexanes) ได้แก่

2.1 gamma-hexachlorobenzene (lindane)

3. Cyclodienes และอนุพันธ์ ได้แก่

3.1 aldrin

3.2 chlordane

3.3 isobenzan

3.4 dieldrin

3.5 endosulfan (Thiodan)

3.6 endrin

3.7 heptachlor

3.8 Dienochlor

3.9 Toxaphene (polychlorinated camphene)

4. Chlordecone and Mirex

4.1 chlordecone (Kepone)

4.2 mirex (Dechlorane)

Endosulfan อยู่ในกลุ่ม cyclodienes ซึ่งกลุ่มนี้เป็นสารเคมีกำจัดแมลงที่ค่อนข้างเสถียร ไม่สลายตัวในดิน และทนรังสีอัลตราไวโอเล็ตในแสงแดด จะคงตัวในดินประมาณ 40 ปี ใช้กำจัดหนอนแมลงที่อาศัยอยู่ในดินและปลวก เนื่องจาก organochlorines เป็นสารเคมีที่สลายตัวได้ช้ามาก อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นาน ละลายได้ดีและสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน และมีความเป็นพิษสูง จึงมีผลร้ายต่อทั้งมนุษย์และระบบนิเวศน์ ดังนั้น Environmental Protection Act (EPA) จึงห้ามใช้สารเคมีในกลุ่มหลายตัว เช่น DDT ในปี พ.ศ. 2516, aldrin และ dieldrin ในปี พ.ศ. 2527 เป็นต้น ในประเทศไทย DDT ถูกห้ามใช้ในปี พ.ศ. 2526, aldrin และ dieldrin ในปี พ.ศ. 2531, lindane ในปี พ.ศ.2544

กลไกการเกิดพิษ

Organochlorines ดูดซึมได้ดีทางการกิน และสูดดม แต่การดูดซึมทางผิวหนังแตกต่างกันตามแต่ละชนิด DDT และอนุพันธ์ดูดซึมทางผิวหนังและระเหยได้น้อย กลุ่ม cyclodienes ทุกตัวดูดซึมได้ดีทางผิวหนังและทางการกิน organochlorines ทุกตัวละลายได้ดีในไขมัน ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านตับทางระบบ cytochrome P450 และถูกทางขับน้ำดีเป็นหลัก

Organochlorines มีผลต่อระบบประสาท โดยการศึกษาทาง electrophysiology พบว่า organochlorines มีผลต่อเยื่อบุของระบบประสาท โดยรบกวน repolarization ทำให้ depolarization ยาวนานขึ้น มีผลต่อการคงตัวของสภาวะโพลาไรซ์ของเซลล์ประสาท โดยรวมทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทอย่างมาก (hyperexcitability) และมีกระแสประสาทออกมาซ้ำๆ (repetitive neuronal discharge) DDT จะจับที่บริเวณ sodium channel กลุ่ม cyclodienes และ lindane ออกฤทธิ์ยับยั้ง GABA โดยยับยั้งการจับที่ GABA A receptor การศึกษาทาง

electrophysiology พบว่า DDT ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงที่ neuronal membrane โดยเฉพาะที่ axon ในตำแหน่ง sodium channel ทำให้ sodium channel เปิดนานมากขึ้น ส่วน lindane และ chlordecone ทำให้เกิด hyperexcitability โดยการเปลี่ยนแปลงสารสื่อประสาท (neurotransmitter r) การทดลองในหนูพบว่า endosulfan ซึ่งเป็นสารเคมีที่ผู้ป่วยรายนี้ได้รับ มี indirect effect ต่อ serotonin นอกจากนี้ organochlorines ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ในสัตว์ทดลองโดยผ่านกลไกเหมือนตัวทำละลายกลุ่ม chlorinated hydrocarbon

อาการและอาการแสดง

ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษฉับพลัน สารเคมีกลุ่ม organochlorines ในปริมาณที่มากพอ จะทำให้ seizure threshold ลดลง ร่วมกับการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งสามารถทำให้เกิดอาการชัก การหายใจล้มเหลวและเสียชีวิตได้ อาการชักอาจรุนแรงจนเป็น status epilepticus และมีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ metabolic acidosis, rhabdomyolyis, acute renal failure และ aspiration pneumonia อาการชักมักเกิดขึ้นภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังกินขณะท้องว่าง แต่อาจช้าลงถึง 5-6 ชั่วโมงหลังกินขณะมีอาหารในกระเพาะ

สารเคมีในกลุ่มนี้ DDT จะทำให้เกิดอาการสั่น (tremor) เป็นอาการเริ่มต้น ต่อมาจะเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ชาหน้า ลิ้น แขนขา กล้ามเนื้อกระตุก กระวนกระวาย สับสน ก่อนที่จะเกิดอาการชัก ส่วนสารเคมีตัวอื่นนอกจาก DDT เช่น cyclodienes และ lindane จะไม่มีอาการสั่นนำมาก่อน และอาการเริ่มต้นของการเกิดพิษอาจจะเป็นอาการชัก และอาจชักซ้ำได้อีกหลายวัน ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ก็ได้

จากรายงานผู้ป่วยที่เป็นพิษจาก endosulfan พบว่าอาการจะเกิดขึ้นภายใน 30 นาที จะมีอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะและชัก อาจมี cardiovascular collapse เสียชีวิตใน 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีภาวะแทรกซ้อนจากการชัก ประมาณ 50% ของผู้ป่วยเสียชีวิตภายใน 4-60 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจะมีอาการต่างๆ นานประมาณ 2 สัปดาห์ จากนั้นจะมีปัญหาทาง psychosomatic ซึ่งจะใช้เวลานานจึงจะหาย ระดับสารเคมีในเลือดของผู้ป่วยที่มีอาการพบ 0.29 - 2.85 μg/ml โดยผู้ที่เสียชีวิตรายนี้มีระดับ 0.57 μg/ml นอกจากนี้ ยังพบว่าผู้ป่วยอาจมีภาวะ hepatic transaminase elevation, azotemia, และ leukocytosis ได้ อาการชักที่เกิดขึ้นได้ทั้ง generalised tonic-clonic และ focal seizure และจากการศึกษาหนึ่งพบว่า refractory status epilepticus เป็นสาเหตุที่พบบ่อยในการเสียชีวิต

การวินิจฉัยภาวะพิษจาก organochlorines ทำได้โดยอาศัยประวัติการได้รับสารกลุ่มนี้ร่วมกับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยซึ่งมักพบอาการเด่นคือ ชัก ชักซ้ำหลายครั้ง หรือผู้ป่วยที่มาด้วย status epilepticus การตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น วิธี gas chromatography สามารถตรวจพบ organochlorines ในเลือด ปัสสาวะ หรือ เนื้อเยื่อไขมันได้ แต่มักจะไม่สามารถทำได้ในโรงพยาบาลส่วนใหญ่และไม่ช่วยในการดูแลรักษาผู้ป่วยได้มากนักโดยเฉพาะในห้องฉุกเฉิน

การรักษา

การรักษาภาวะนี้ ได้แก่การรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก

การรักษาประคับประคอง (Supportive treatment)

ผู้ป่วยหัวใจหยุดเต้นให้พิจารณารักษาตามแนวทางการกู้ชีพชั้นสูง (Advanced Cardiac Life Support) การ maintain airway, breathing และ circulation เป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการรักษาเบื้องต้น เนื่องจากสารเคมีกลุ่ม organochlorines นี้ สามารถทำให้เกิดการขาดออกซิเจน โดยเป็นผลเนื่องมาจากการชัก, การสำลักอาหารเข้าปอด หรือการหายใจล้มเหลว ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการเปลี่ยนแปลงของความรู้สึกตัว ควรได้รับ glucose, naloxone และ thiamine

การชักควรควบคุมโดยใช้ยากลุ่ม benzodiazepines ตามด้วย phenobarbital ส่วนยา phenytoin มักใช้ไม่ได้ผล ถ้ายังมีอาการชักอยู่ ควรจะได้รับการรักษาในลำดับขั้นต่อไป เช่น การวางยาสลบ, การใช้ยากลุ่ม neuromuscular blocker รวมทั้งการ induce brain coma เพื่อที่จะควบคุมอาการชัก ให้พิจารณารับผู้ป่วยทุกรายไว้ในโรงพยาบาล

การรักษาแบบจำเพาะ (Specific treatment)

การรักษาภาวะนี้ไม่มีการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง

- การลดการปนเปื้อนของสารพิษ (Decontamination)

การทำ skin decontamination เป็นสิ่งจำเป็น ควรรีบถอดเสื้อผ้าของผู้ป่วยออกใส่ถุงพลาสติกและล้างผิวหนังด้วยน้ำและสบู่ ซึ่งผู้ที่ทำความสะอาดผู้ป่วยควรป้องกันตนเองโดยใส่ถุงมือและผ้ากันเปื้อน เนื่องจากสารเคมีในกลุ่มนี้มักจะเป็นของเหลวและดูดซึมผ่านผิวหนังได้ดี ควรใส่สายสวนกระเพาะอาหารและทำการล้างท้อง ซึ่งจะมีประโยชน์ถ้าผู้ป่วยกินมาไม่นาน ในกรณีที่ผู้ป่วยถึงโรงพยาบาลเร็วหลังได้รับพิษให้พิจารณาให้ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) 1 กรัมต่อกิโลกรัม ให้ระวังการให้ผงถ่านกัมมันต์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการชัก ซึ่งจะทำให้มีโอกาสสำลักได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Holland MG. Insecticides: Organic chlorines, Pyrethrins/pyrethroids, and Insect repellents. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaaum NE, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw- Hill; 2011. p. 1477-1493.

2. Bernardelli BC, Gennari MC. Death caused by ingestionof endosulfan. J Forensic Sci 1987;32:1109-12.

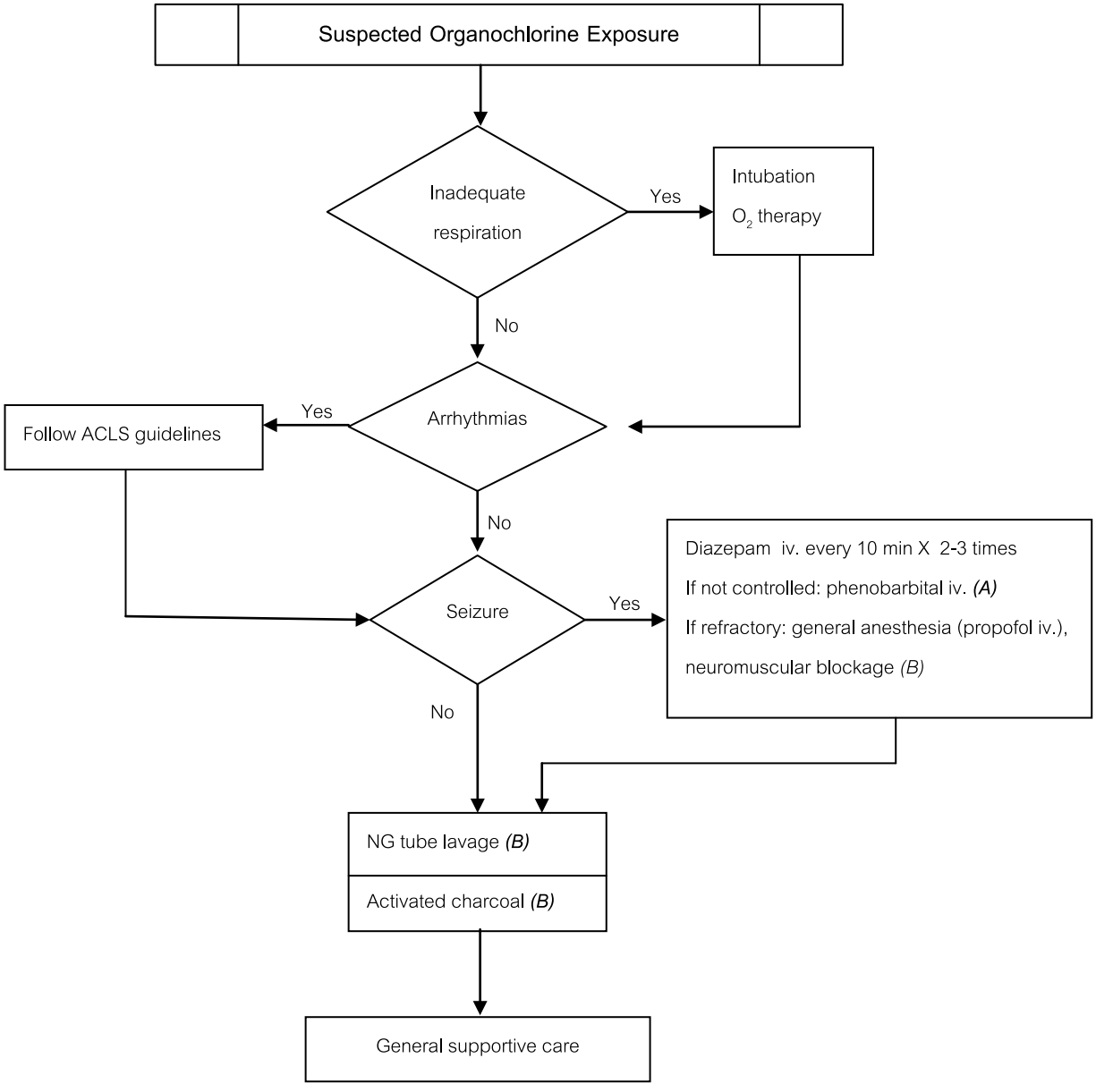
3. Shemesh Y, Bourvine A, Gold D, Bracha P. Survival afteracute endosulfan intoxication. J Toxicol Clin Toxicol 1988;26:265-8.

4. Blanco-Coronago JL, Repetto M, Ginestal RJ, VincenteJR, Yelamis F, Landelli A. Acute intoxication by endosulfan.J Toxicol Clin Toxicol 1992;30:575-83.

5. Moses V, Peter JV. Acute intentional toxicity: endosulfan and other organochlorines. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jul;48(6):539-44.

6. Karatas AD, Aygun D, Baydin A. Characteristics of endosulfan poisoning: a study of 23 cases. Singapore Med J. 2006 Dec;47(12):1030-2.

7. Moon JM, Chun BJ. Acute endosulfan poisoning: a retrospective study. Hum Exp Toxicol. 2009 May;28(5):309-16.


Suspected Organochlorine Exposure
Inadequate respiration
Yes
Intubation
O_2 therapy
No
Arrhythmias
Yes
Follow ACLS guidelines
No
Seizure
Yes
Diazepam iv. every 10 min X 2-3 times
If not controlled: phenobarbital iv. (A)
If refractory: general anesthesia (propofol iv.), neuromuscular blockage (B)
No
NG tube lavage (B)
Activated charcoal (B)
General supportive care

สารกำจัดวัชพืช (Herbicide)

พาราควอท (Paraquat)

ไกลโฟเสท (Glyphosate)

2,4–ดี (2,4–D)

โพรพานิล (Propanil)

อะลาคลอร์ (Alachlor)

บิวตาคลอร์ (Butachlor)

อะทราซีน (Atrazine)

และอื่นๆ