

## สารกำจัดวัชพืชไกลโฟเสท (Glyphosate)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท

พันตรี นายแพทย์กิติศักดิ์ แสนประเสริฐ

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 36 ปี ภูมิลำเนา จังหวัดขอนแก่น

อาการสำคัญ: ตื่นสารกำจัดวัชพืช 6 ชั่วโมงก่อน

ประวัติปัจจุบัน: 6 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ตื่นสารกำจัดวัชพืชสีกัลยาไปประมาณ 1 แก้ว

หลังจากกินมีอาการเจ็บปากและคอ อกร้อนบริเวณหน้าอก มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน

ประวัติในอดีต: ไม่มีโรคประจำตัวและไม่แพ้ยา

ตรวจร่างกาย: BP 110/72 mmHg, PR 90 bpm, RR 12 bpm, BT 36.8°C

Not pale, no icteric sclera

Pharyngeal edema with ulceration

Lung: no crepitation

Heart : normal S1S2, no murmur

Abdomen: epigastric tenderness

Liver and spleen: not palpable

สารกำจัดวัชพืชมีหลายชนิดที่ทำให้เกิดพิษบ่อย ได้แก่ paraquat, glyphosate, 2,4 phenoxyacetic acid (2,4-D) แต่ละชนิดมีลักษณะทางกายภาพที่แตกต่างกัน ผู้ป่วยที่ได้รับพิษเกิดอาการและอาการแสดงแตกต่างกัน การซักประวัติผู้ป่วยถึงลักษณะของสารที่กินและอาการของผู้ป่วยจะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยและการวางแผนการรักษา

ในประเทศไทยสารกำจัดวัชพืช paraquat เป็นของเหลวมีสีเขียวอมน้ำเงิน ส่วน glyphosate เป็นของเหลวมีสีเหลืองอ่อนจนถึงสีน้ำตาล ส่วน 2,4-D นั้นจะมีความหลากหลายทั้งรูปแบบเป็นของแข็ง (เม็ด, ผง) ของเหลวและมีตั้งแต่สีขาว สีแดงหรือสีอื่นๆ ซึ่งไม่ใช่สีเหลือง จะเห็นว่าสารกำจัดวัชพืชที่ผู้ป่วยได้รับไม่น่าจะใช้ paraquat และ 2,4 D แต่เป็น glyphosate มากที่สุด

สารเคมีกำจัดวัชพืชในปัจจุบันนี้ได้มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย ในภาคเกษตรกรรม ซึ่งส่งผลกระทบต่อเกษตรกรที่ใช้ หรือตลอดจนผู้บริโภคที่ได้รับสารเคมีตกค้างจากการใช้ และจากข้อมูลจากสำนักควบคุมพืชและวัสดุการเกษตร ฝ่ายวัตถุพิษ พบว่า glyphosate เป็นสารกำจัดวัชพืชที่มีการนำเข้ามามากที่สุดเป็นอันดับหนึ่งและมีแนวโน้มของการนำเข้าสารเคมีที่เพิ่มมากขึ้นในแต่ละปีและพบว่าอัตราการตายจากการได้รับสารเคมี glyphosate นั้นอยู่ที่ประมาณ 3% - 29% ขึ้นอยู่กับในแต่ละประเทศ และจากรายงานของศูนย์พิษวิทยา ราชามาธิบดีนั้นพบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ได้รับสารเคมี glyphosate ในประเทศไทยนั้นอยู่ที่ประมาณ 3%

สารกำจัดวัชพืชกลุ่ม glyphosate ที่จำหน่ายอยู่ในปัจจุบันนั้นจะประกอบไปด้วย glyphosate และ surfactant มีคุณสมบัติทางเคมีเป็นกรดอ่อน (pH 4.8-6) และเป็นเรื่องที่น่าแปลกมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสาร glyphosate (N-phosphonomethyl glycine) นั้นไม่ได้เกิดพิษจาก glyphosate โดยตรง เนื่องจาก glyphosate ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง chlorophyll-related molecule ในพืชซึ่งกลไกดังกล่าวไม่พบในมนุษย์ แต่พิษเกิดจากสารกลุ่ม surfactant, สารกลุ่ม preservative, เกลือที่เป็นส่วนประกอบของ glyphosate หรือสารประกอบอื่นที่อยู่ในผลิตภัณฑ์กำจัดวัชพืชนั้น มีการศึกษาพบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับสารกำจัดวัชพืช glyphosate ที่มี surfactant เป็นส่วนประกอบ หรือได้รับ surfactant อย่างเดียวทางหลอดเลือด จะมีความดันโลหิตต่ำ หัวใจเต้น

ข้างล่าง การทำงานของ ventricle ลดลง แต่ไม่พบอาการดังกล่าวถ้าได้รับ glyphosate อย่างเดียว ข้อมูลด้านความเป็นพิษของสารกำจัดวัชพืช glyphosate นั้นพบว่ามีความเป็นพิษต่ำ หากได้รับพิษ โดยการกินค่า LD50 (lethal dose 50) มากกว่า 5000 มก./กก. หากได้รับทางผิวหนังจะมีค่า LD50 มากกว่า 2000 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก glyphosate พบว่าปริมาณของ glyphosate ในเลือดมีความไวและความจำเพาะกับอัตราการตายมากที่สุด แต่การตรวจวัดปริมาณ glyphosate ในเลือดในประเทศไทยนั้นยังเป็นเรื่องที่ทำได้ยากอยู่ในขณะนี้

สาร polyoxyethyleneamine เป็น surfactant ที่นิยมใช้เป็นส่วนประกอบของสารกำจัดวัชพืช glyphosate โดยมีความเข้มข้นตั้งแต่ 1% ถึง 21% แต่บางผลิตภัณฑ์อาจใช้เป็นสารชนิดอื่น ได้แก่ alkylpolyoxyphosphate amine, polyethoxylated-alkyletheramine, trimethyl ethoxypolyoxypropyl ammonium chloride และ ethoxylated phosphate ester โดยสารในกลุ่ม surfactant เหล่านี้นอกจากมีผลระคายเคืองแล้ว ยังออกฤทธิ์รบกวนการทำงานของผนัง mitochondria ในเซลล์ซึ่งเป็นแหล่งสร้างพลังงานของเซลล์ จึงพบการตอบสนองของอวัยวะต่างๆ ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก surfactant ซึ่งจากหลายๆการศึกษาแสดงให้เห็นว่าความเป็นพิษของสาร surfactant ที่ผสมอยู่นั้นเกิดขึ้นกับระบบไหลเวียนโลหิตเป็นหลัก

นอกจากรบกวนการทำงานของ mitochondria ในเซลล์แล้ว ยังพบว่า glyphosate รบกวนการทำงานของ Beclin-1 gene ส่งผลให้การทำงานของ autophagy และ apoptotic pathways เปลี่ยนแปลง และทำให้เกิดการตายของเซลล์ตามมา

**อาการและอาการแสดง**

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืชกลุ่ม glyphosate นั้นความรุนแรงของอาการและอาการแสดงขึ้นกับ ปริมาณและความเข้มข้นของ surfactant ที่ผู้ป่วยได้รับ โดยแบ่งกลุ่มตามความรุนแรงได้ดังในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืช glyphosate

| ความรุนแรง   | อาการและอาการแสดง  |
|--------------|--|
| Asymptomatic | ไม่มีอาการ ตรวจร่างกายไม่พบความผิดปกติ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่ในเกณฑ์ปกติ   |
| Mild         | อาการส่วนใหญ่มักเป็นอาการทางด้านระบบทางเดินอาหาร เช่น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว ปวดท้อง เจ็บปาก เจ็บคอ อาการเหล่านี้มักจะดีขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง ไม่มีอาการในระบบอื่นๆ   |
| Moderate     | อาการทางระบบทางเดินอาหารมากกว่า 24 ชั่วโมง ร่วมกับมีอาการเลือดออกจากทางเดินอาหารการส่องกล้องตรวจทางเดินอาหารพบว่ามี esophageal gastritis หรือ gastritis มีแผลในปากความดันโลหิตต่ำ และตอบสนองต่อการให้สารน้ำทดแทน มีความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจเสียสมดุลของกรด-ด่าง มีการทำลายของตับและไต ปัสสาวะออกน้อยลง |
| Severe       | มีความผิดปกติทางเดินหายใจรุนแรงต้องใส่ท่อช่วยหายใจ มีการทำงานของไตล้มเหลวต้องทำการฟอกไต มีความดันโลหิตต่ำต้องให้ยากกลุ่ม vasopressors  |

ผู้ป่วยที่กินผลิตภัณฑ์กำจัดวัชพืชประมาณ 30 มล. ที่ประกอบด้วย 41% glyphosate ร่วมกับ 5%-15% polyoxyethyleneamine ทำให้เกิดอาการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยจะมีอาการแสบร้อนบริเวณในปาก คอ มีน้ำลายมาก แต่มักจะไม่มีอาการรุนแรงต่อระบบอื่นๆ

สำหรับผู้ป่วยที่กินมากกว่า 85 มล. จะมีอาการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารที่รุนแรงมากขึ้น โดยจะพบอาการเจ็บแน่นบริเวณลิ้นปี่ กลืนลำบาก

ผู้ป่วยที่กินมากเกินไปกว่า 200 มล. มักจะมีแผลและเนื้อตายในหลอดอาหาร (grade 2 หรือ 3 esophageal injury) นอกจากนี้จะพบอาการในระบบอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ความดันโลหิตต่ำ หรือ aspiration pneumonia ส่วนการทำงานของตับและไตที่ลดลง หรือ cardiogenic shock ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษรุนแรงนั้นเกิดจากพิษของสารกลุ่ม surfactant โดยตรง ร่วมกับเป็นผลจากการขาดเลือดไปเลี้ยงอวัยวะนั้นจากภาวะความดันโลหิตต่ำ การศึกษาของ Lee HL และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มี pulmonary edema, metabolic acidosis และ hyperkalemia บ่งบอกถึงพยากรณ์โรคที่เลว

ผู้ป่วยที่สัมผัสสารกำจัดวัชพืช glyphosate ทางผิวหนัง จะเกิดการระคายเคืองบริเวณผิวหนังที่สัมผัส เกิด contact dermatitis แต่ glyphosate จะไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและไม่ทำให้เกิดพิษต่อระบบต่างๆ

Tominack RL และคณะ พบว่าปริมาณของ glyphosate ที่กินมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยหากกินมากกว่า 150 มล. นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปีขึ้นไป และมีภาวะ intractable shock จะบอกถึงการพยากรณ์โรคที่เลวอีกด้วย

ข้อมูลจากศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี พบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับพิษจาก glyphosate หากมีอายุมาก ปริมาณที่กินมากกว่า 100 มล. และมีภาวะ acute kidney injury, hyperkalemia และ metabolic acidosis นั้น เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต

การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่าพิษจาก glyphosate สามารถทำให้เกิด DNA damage ได้ แต่ยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในกลุ่มผู้ที่สัมผัสสารมาเป็นระยะเวลานาน

## การรักษา

### 1. Basic life support

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารกำจัดวัชพืช glyphosate ในรายที่รุนแรงหรือมีการสำลักจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการหายใจผิดปกติ นอกจากนี้ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตต่ำได้ ซึ่งเป็นผลจากการกดการทำงานของหัวใจหรือเป็นผลจากภาวะขาดน้ำจากการระคายเคืองทางเดินอาหาร ดังนั้นการให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยด้านการหายใจ หรือการให้สารน้ำที่เหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

### 2. Early management

2.1 Prevent absorption การป้องกันการดูดซึมสารพิษในผู้ป่วยกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยได้รับสารพิษทางใด หากผู้ป่วยได้รับพิษโดยการกิน ถ้าไม่มีอาการของการระคายเคืองทางเดินอาหาร (caustic injury) ควรทำ gastric lavage ในชั่วโมงแรก หากผู้ป่วยมีความรู้สึกตัวลดลงหรือ gag reflex ลดลง ควรใส่ endotracheal tube ก่อนเพื่อป้องกันการสำลักร่วมกับการให้ activated charcoal เพียงครั้งเดียว ไม่จำเป็นต้องให้ซ้ำ โดยให้ขนาด 1 กรัม/กก. สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับปริมาณมากและมีอาการระคายเคืองทางเดินอาหารด้วยให้รักษาเหมือนผู้ป่วยที่กินกรด ผู้ป่วยที่กิน glyphosate มากกว่า 100 มล. การทำ upper GI endoscopy อาจจะมีประโยชน์ในการประเมินความรุนแรงและการวางแผนการรักษาโดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น grade 2-3 esophageal injury หากผู้ป่วยได้สัมผัสทางผิวหนังและมีอาการระคายเคืองให้ถอดเสื้อผ้าที่ปนเปื้อนออกและทำการล้างด้วยน้ำสะอาด

2.2 Enhance elimination พบว่าไม่มีวิธีใดที่ช่วยเร่งการขับสารกลุ่ม surfactant ออกจากร่างกายได้

### 3. Supportive treatment

การดูแลแบบประคับประคองมีความสำคัญมาก ในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนมาก หรือถ่ายเป็นเลือด จนทำให้มีความดันโลหิตลดต่ำลง การให้สารน้ำที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มแรกจะช่วยลดผลเสียอื่น ๆ ที่ตามมา เช่น การทำงานของไตลดลง หรือการทำงานของตับลดลงจากการขาดเลือดไปเลี้ยง

#### เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Stella J, Ryan M. Glyphosate herbicide formulation: A potentially lethal ingestion. *Emergency medicine Australasia* 2004;16:235-9.
2. Lee H-L, Chen K-W, Chi C-H, Huang J-J, Tsai L-M. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 131 cases. *Academic Emergency Medicine* 2007;7:906-10.
3. Chang C-Y, Peng Y-C, Hung D-Z, Hu W-H, Yang D-Y, Lin T-J. Clinical impact of upper gastrointestinal tract injuries in glyphosate-surfactant oral intoxication. *Human & Experimental Toxicology* 1999;18:475-8.
4. Tominack RL. Herbicides. In: Flomenbaum NE, Howland MA, Goldfrank LR, Lewin NA, Hoffman RS, Nelson LS, ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2006:1536-55.
5. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Herbicides. In: Shannon MW, Borron SW, Brunson MJ, ed. *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2007:1195-211.
6. Gui YX, Fan XN, Wang HM, Wang G, Chen SD. Glyphosate induced cell death through apoptotic and autophagic mechanisms. *Neurotoxicol Teratol*. 2012 May-Jun;34(3):344-9.
7. Mink PJ, Mandel JS, Scurman BK, Lundin JI. Epidemiologic studies of glyphosate and cancer: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012 Aug;63(3):440-52.

