

พิษจากสารตะกั่ว

วิโรจน์ พงษ์พันธุ์เลิศ*

Pongpunlert W. Lead poisoning. Chula Med J 1993 Jan; 37(1): 71-76

Lead exposure from environment is increasing in developing countries because of growing industry and public unawareness. Children is in the higher risk group compare to the adults for lead poisoning after exposure, because of higher absorption rate and relatively small body mass, these children may present with atypical symptoms and may be missed. Early detection and treatment are essential to reduce the morbidity and mortality of the disease. Understanding the natural history, pathophysiologic changes, proper investigations and management are necessary for general practicioners and pediatricians to prevent irreversible damages and better outcome.

Key words: *Lead poisoning.*

Reprint request : Pongpunlert W. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 12, 1993.

สภาวะสิ่งแวดล้อมเป็นพิษกำลังเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทยและสารตะกั่วซึ่งเรานำมาใช้ในการอุตสาหกรรมต่าง ๆ นั้นก็กำลังจะเป็นปัญหามากขึ้นทุกขณะ ดังนั้นบทความนี้จึงขอทบทวนเกี่ยวกับภาวะพิษจากสารตะกั่วในเด็ก เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

ตะกั่วเข้าสู่ร่างกายได้โดย

1. ระบบทางเดินอาหาร ส่วนใหญ่ของเด็กที่ป่วยด้วยพิษจากตะกั่ว จะได้รับสารตะกั่วโดยวิธีนี้ เพราะเด็กมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่าผู้ใหญ่คือ

1.1 พัฒนาการตามวัย เนื่องจากในช่วงพัฒนาการของเด็กนั้นจะมีระยะหนึ่งซึ่งเด็กจะชอบหยิบของเข้าปาก (hand to mouth activity) ดังนั้นจึงมีโอกาสจะรับประทานและอมสิ่งแปลกปลอมที่ปนด้วยสารตะกั่วได้บ่อย

1.2 ในภาวะที่ร่างกายขาดธาตุเหล็ก, แคลเซียม, สังกะสี จะทำให้อัตราการดูดซึมของตะกั่วทางลำไส้เพิ่มมากขึ้น และเด็กในประเทศไทยก็ยังมีปัญหาโภชนาการอยู่มากเป็นผลให้การดูดซึมของตะกั่วมากขึ้นเมื่อได้รับเข้าไป

1.3 อัตราการดูดซึมของสารตะกั่วของเด็กจะมากกว่าผู้ใหญ่ในขนาดที่รับประทานเท่ากัน

แหล่งที่มาของตะกั่วที่เข้าสู่ร่างกายโดยวิธีนี้คืออาหารกระป๋อง, สี, แหล่งน้ำที่ปนด้วยสารตะกั่ว, ของเล่น

2. ระบบทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นปัญหาที่พบบ่อยเช่นกัน โดยมากมักจะเป็นในลักษณะควัน หรือผงเล็ก ๆ เช่น ควันจากการเผาแบตเตอรี่, สีของหมึกพิมพ์, ควันจากท่อไอเสีย (Gasoline lead), ผง (dust)

3. ทางผิวหนัง ตะกั่วสามารถซึมเข้าทางผิวหนังได้ ส่วนใหญ่เด็กที่ได้รับสารตะกั่วโดยวิธีนี้จะเกิดจากความรู้เท่าไม่ถึงการณ์ของผู้ปกครอง เช่น ใช้แป้งซึ่งมีสารตะกั่วปนอยู่ทาตามตัวเด็ก

เมื่อตะกั่วเข้าสู่ร่างกายแล้วก็กระจายไปตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่สำคัญคือ ไชกระดูก (เม็ดเลือดแดง), สมองและเส้นประสาท, กระดูก, ไต, ผิวหนัง (ขน, ผม, เล็บ) และการขจัดตะกั่วออกจากร่างกายจะเป็นไปอย่างช้า ๆ ทางน้ำดี, เหงื่อ, ผม, เล็บ โดยทั่วไปคนเราไม่ควรรับตะกั่วมากกว่า 5 ไมโครกรัม/กก/วัน เพราะถ้ามากกว่านี้ร่างกายจะขับออกไม่ทันและกระจายไปสะสมตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทำให้เกิดผลเสียตามมา ที่พบได้คือ

1. โลหิตจาง ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากสาเหตุหลายประการ

1.1 การสร้าง heme ลดลง เพราะตะกั่วจะไปจับกับเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้าง heme คือ δ ALAD (delta aminolevulinic acid dehydratase) และ ferrochelatase เป็นผลให้ porphyrin ในเลือดเพิ่ม

1.2 การขนส่งของเหล็ก (Fe transport) เข้าสู่ mitochondrial membrane ในเม็ดเลือดแดงถูกขัดขวาง เป็นผลทำให้การสร้าง hemoglobin ลดลง และเกิดการคั่งของ protoporphyrin ในเลือด

1.3 ขัดขวางการทำงานของ Na/K dependent membrane adenosine triphosphatase ของเม็ดเลือดแดง เป็นผลให้เม็ดเลือดแดงเปราะแตกง่ายขึ้นและอายุสั้นลง

1.4 การสังเคราะห์ globin ลดลง เนื่องจากตะกั่วจะขัดขวางการสังเคราะห์

ระดับของสารตะกั่วที่จะมีผลขัดขวางการทำงานของเอนไซม์นั้น พบว่าตะกั่วเพียง 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ก็ขัดขวางการทำงานของ δ ALAD, 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ก็มีผลต่อ ferrochelatase แล้ว

2. ทางระบบประสาท ตะกั่วจะมีผลต่อทั้งระบบประสาทส่วนกลางและปลาย

พิษของตะกั่วต่อระบบประสาทกลางจะทำให้เด็กเกิดภาวะสมองบวม (Brain edema) เป็นแบบ cytotoxic edema และจะมีอาการตั้งแต่น้อย เช่น ซึม, ปวดศีรษะ จนถึงอาการรุนแรง ได้แก่ ชัก, หมดสติ, อัมพาต (encephalopathy) ซึ่งส่วนใหญ่ของผู้ป่วยที่จะมีอาการ lead encephalopathy จะมีตะกั่วในเลือดสูงมากกว่า 60 $\mu\text{g}/\text{dl}$

จากการศึกษาพบว่า ถึงแม้เด็กจะได้รับตะกั่วในขณะต่ำ แต่ถ้าได้รับเป็นเวลานาน (Chronic low dose exposure) ก็จะมีผลทำให้ระดับสติปัญญาของเด็กกลุ่มนี้ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ ซึ่งเป็นผลทำให้เรียนหนังสือได้ไม่ดีเท่าเด็กปกติ

ตะกั่วยังมีผลทำให้เกิดปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) ซึ่งในผู้ป่วยเด็กจะพบน้อยกว่าอาการของระบบประสาทส่วนกลาง

3. ระบบอื่น ตะกั่วยังไปสะสมที่กระดูกต่าง ๆ ที่กำลังเจริญ (growing long bone) ซึ่งเมื่อเอกซเรย์ก็จะพบเป็นแถบทึบ ที่เรียกว่า lead line

ตะกั่วจะไปสะสมที่ไต ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น เช่น RTA (renal tubular acidosis), ระดับของ 1, 25 dihydroxyvitamin D (active form ของ vitamin D) ลดลง

อาการและอาการแสดง

แบ่งได้เป็น 2 อย่างคือ

1. Acute lead toxicity
2. Chronic lead toxicity

1. Acute lead toxicity

Table 1.

| Age | Mild Symptoms | Severe Symptoms |
|-------------------|--|---|
| Toddler | Anorexia, occasional vomiting, irritability, lethargy, refusal to play | Slurred speech, anemia, persistent vomiting, peripheral neuropathy, stupor, ataxia, convulsions, coma |
| Child | Learning regression; others similar to toddler's symptoms, above | |
| Adolescent, Adult | Colicky abdominal pain, constipation, limb pain, hypertension | Renal failure, headache, memory loss |

2. Chronic lead toxicity

ระยะแรก

- เบื่ออาหาร, อ่อนเพลีย น้ำหนักลด, อาเจียน, ท้องผูก
- ปวดศีรษะ, ซึม, กระวนกระวาย
- ในเด็กอาจพบปัญหาการเรียนเลวลง

ระยะหลัง

- หงุดหงิด, กล้ามเนื้ออ่อนแรง (paralysis) ซึม อาเจียน ปวดศีรษะ ไม้รู้ตัว (encephalopathy), ataxia
- ซีด ปวดท้องมาก, ท้องผูก

นอกจากอาการเหล่านี้แล้ว ถ้าตรวจร่างกายอาจจะพบว่า เด็กซีด, พบ lead line ที่เหงือก, มีความผิดปกติของการตรวจทางระบบประสาท

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจพบสิ่งผิดปกติคือ

1. โลหิตจาง เป็นลักษณะ anisocytosis and poikilocytosis, basophilic stippling, reticulocyte และ nucleated rbc เพิ่ม, platelet เพิ่ม

2. ตรวจปัสสาวะพบ protein และ cast, glucosuria, aminoaciduria, coproporphyrinuria

3. เอกซเรย์ -พบว่า มี lead line บริเวณกระดูกที่กำลังโต ในกรณีที่เด็กเพิ่งกินสารที่มีตะกั่วเจือปน จะพบสารทึบแสงเวลาถ่ายเอกซเรย์ช่องท้อง

4. การเจาะหลัง อาจพบความผิดปกติ คือ ความดันในกระโหลกศีรษะเพิ่ม, จำนวนโปรตีนเพิ่ม, เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear

5. การตรวจหาระดับตะกั่วในเลือด ในการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจนั้นต้องใช้กระบอกฉีดยาและหลอดบรรจุเลือดเป็นพลาสติก เพราะถ้าเป็นแก้ว จะมีสารตะกั่วเจือปนอยู่

ปัจจุบันค่าถ้าระดับตะกั่วในเลือด มากกว่า 25µg/dl ถือว่าผิดปกติต้องได้รับการดูแลรักษา

การดูแลรักษาเด็กที่ได้รับสารตะกั่ว

1. Chelating agents
2. การรักษาตามอาการ
3. การป้องกัน
4. การติดตามผลการรักษา

1. Chelation agents

การใช้ยาเพื่อช่วยขจัดตะกั่วออกจากร่างกายนั้น เราจะพิจารณาจาก

1. อาการแสดง ถ้ามีอาการแสดงของพิษจากสารตะกั่วแล้วเราจะให้ยารักษา (ดังตาราง)

2. ระดับตะกั่วในเลือด ถ้าระดับตะกั่วมากกว่า $55 \mu\text{g/dl}$ ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะไม่มีอาการก็ต้องให้ยารักษา ส่วนในกรณีที่อาการไม่ชัดเจนและระดับตะกั่วมากกว่า $25 \mu\text{g/dl}$ แต่ไม่เกิน $55 \mu\text{g/dl}$ เราควรทำการทดสอบ (provocative test) เพื่อดูว่าการให้ยานั้นจะสามารถช่วยขับสารตะกั่วออกจากร่างกายเพิ่มขึ้นหรือไม่

CaNa₂ EDTA-provocative test (Lead mobilization test)

ให้ CaNa₂ EDTA 500 mg/m² ผสม 1% procaine ในอัตราส่วน 1:1 แล้วฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หลังจากนั้น

เก็บปัสสาวะเป็นเวลา 8 ชม. แล้วคำนวณหาค่าของตะกั่วในปัสสาวะ

ถือว่าผลการทดสอบบวกเมื่อค่า

$$\frac{\text{urine Pb } (\mu\text{g})}{\text{CaNa}_2\text{EDTA (mg)}} > 0.7 \text{ ในเด็กอายุมากกว่า 3 ปี}$$

$$> 0.6 \text{ ในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี}$$

หรือ total urine Pb > 200 μg

และถ้าผลการทดสอบได้ผลบวก ต้องให้ยารักษา ดังตาราง แต่มีข้อควรระวังในขณะที่ทำการทดสอบ ดังนี้

1. ต้องตรวจให้แน่ใจว่าไตของผู้ป่วยปกติ
2. เก็บปัสสาวะให้ครบทุกครั้ง
3. ต้องให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมาก ๆ
4. ถ้าเด็กมีปัญหาขาดธาตุเหล็ก (Iron deficiency)

จะมีผลทำให้การขับของตะกั่วออกทางปัสสาวะลดลง อาจทำให้ผลทดสอบเป็นเท็จได้

Table 2. Choice of chelation therapy based on symptoms and blood lead concentration.

| Clinical presentation | Treatment | Comments |
|--|---|--|
| Symptomatic children- Acute encephalopathy | BAL 450 mg/m ² /day CaNa ₂ -EDTA 1500 mg/m ² /day | Start with BAL 75 mg/m ² IM every 4 hours. After 4 hours start continuous infusion of CaNa ₂ -EDTA 1500 mg/m ² /day. Therapy with BAL and CaNa ₂ -EDTA should be continued for 5 days. |
| Other symptoms | BAL 300 mg/m ² /day CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day | Start with BAL 50 mg/m ² IM every 4 hours. After 4 hours start CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day, preferable by continuous infusion, or in divided doses IV. Therapy with CaNa ₂ -EDTA should be continued for 5 days. |
| Asymptomatic children Blood Pb > 70 $\mu\text{g/dl}$ | BAL 300 mg/m ² /day CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day | Start with BAL 50 mg/m ² IM every 4 hours. After 4 hours start CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day, by continuous infusion, or in divided dose IV. |
| Blood Pb 56 to 69 $\mu\text{g/dl}$ | CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day | CaNa ₂ -EDTA for 5 days, preferably by continuous infusion, or in divided dose IV. Alternatively, if lead exposure is controlled CaNa ₂ -EDTA may be given as a single daily outpatient dose IM or IV. |
| Blood Pb 25 to 55 $\mu\text{g/dl}$ Perform CaNa ₂ -EDTA provocation test to assess lead excretion rate | | |
| If ratio 0.70 | CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day | Treat for 5 days IV or IM, as above. |
| If ratio 0.60 to 0.69 | | |
| Age < 3 years | CaNa ₂ -EDTA 1000 mg/m ² /day | Treat for 3 days IV or IM, as above. |
| Age > 3 years | No treatment | |
| If ratio < 0.60 | No treatment | |

ยาที่ใช้ในการรักษาพิษจากสารตะกั่วในผู้ป่วยเด็กนั้นมี

1. BAL (British anti-lewisite-dimercapto-propanol) จะช่วยเพิ่มการขับตะกั่วทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระ เนื่องจากยาตัวนี้ขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก จึงนำมาใช้ในผู้ป่วยซึ่งไตผิดปกติได้ ให้โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ควรระวังในผู้ป่วยที่เป็น G-6-PD deficiency เพราะยานี้จะกระตุ้นให้เกิด hemolysis ได้มาก ไม่ควรให้เหล็กพร้อมกับ BAL เพราะ BAL เมื่อจับกับเหล็กแล้วจะเป็นสารประกอบที่มีพิษต่อร่างกาย

2. CaNa₂ EDTA (Calcium disodium versanate) จะช่วยให้ตะกั่วถูกขับออกทางปัสสาวะ ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยซึ่งไตผิดปกติ

การให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ต้องผสม 1% procaine ใน อัตราส่วน 1:1 หรือถ้าให้ทางหลอดเลือดดำ ต้องผสม 5%D/NSS ให้ความเข้มข้นน้อยกว่า 0.5%

ห้ามรับประทาน เพราะจะทำให้การดูดซึมของตะกั่วในลำไส้เพิ่มมากขึ้น และเมื่อให้ยานี้แล้ว จะทำให้ระดับตะกั่วในเลือดสูงขึ้นชั่วคราว ดังนั้นถ้าจะให้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีตะกั่วระดับสูงมากแล้ว ต้องให้คู่กับ BAL โดยให้ BAL ก่อนอย่างน้อย 4 ชั่วโมง เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะตะกั่วขึ้นสูงกว่าเดิม และจะทำให้อาการของผู้ป่วยเลวลง

ถ้าผู้ป่วยขาดธาตุเหล็ก จะมีผลทำให้การขับตะกั่วออกทางปัสสาวะน้อยลง ดังนั้นควรรักษาภาวะขาดธาตุเหล็กก่อน

3. D-penicillamine ยาตัวนี้ช่วยเพิ่มการขับตะกั่วทางปัสสาวะ แต่ไม่นิยมใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มักเลือกใช้ในผู้ป่วยอาการน้อย ให้ขนาด 30 mg/kg/day (ขนาดสูงสุด 500 mg/day)

4. Meso-2-3-dimercaptosuccinic acid

เป็นอนุพันธ์ของ BAL แต่มีคุณสมบัติที่ดีคือสามารถให้โดยการรับประทานได้และไม่เพิ่มอัตราการดูดซึมของตะกั่วในลำไส้, ช่วยลดระดับตะกั่วในเลือดได้อย่างรวดเร็ว โดยเพิ่มการขับออกของตะกั่วทางปัสสาวะ

ให้ขนาด 1050 mg/m²/day (แบ่ง 3 เวลา) เป็นเวลา 5 วัน แล้วตามด้วยขนาด 700 mg/m²/day อีก 14 วัน

2. การรักษาตามอาการ ได้แก่

- รักษาภาวะสมองบวม เพื่อลดความดันในกระโหลกศีรษะ (ห้ามใช้ mannitol รักษาผู้ป่วยสมองบวมจากพิษตะกั่ว)

- ให้ยาควบคุมอาการชัก

- nutritional support ควรใช้แคลเซียม, เหล็ก ในขณะเดียวกันให้ไขมันน้อย ๆ (low fat diet)

3. การป้องกัน

สิ่งที่สำคัญที่สุด คือ การหาว่าได้รับตะกั่วมาจากทางใด เพื่อเป็นการขจัดต้นเหตุ

- การให้การศึกษากับผู้ปกครองและตัวเด็กเพื่อจะได้เข้าใจถึงโรคที่กำลังเป็นอยู่ รวมทั้งการดูแลป้องกันตัวเอง

- การตรวจกรองเพื่อหาผู้ป่วย โดยตรวจกรองในครอบครัวและชุมชนของผู้ป่วยที่รักษาอยู่ ทั้งนี้เพื่อจะได้พบคนที่มีตะกั่วสูงแต่ยังไม่มีอาการ

4. การติดตามผลการรักษา

จุดประสงค์ของการรักษาเพื่อให้ระดับตะกั่วในเลือดต่ำกว่า 25 µg/dl และ erythrocyte protoporphyrin < 35 µg/dl

หลังจากให้ยาครบชุดแล้ว ควรติดตามตรวจระดับตะกั่วในเลือด 7-10 วันให้หลังถ้าระดับตะกั่วสูงขึ้นอีก ควรให้การรักษาต่อ ถ้าระดับตะกั่วลดลงแล้ว ก็ควรติดตามผลการรักษาในระยะแรกทุก 2 สัปดาห์ ต่อไปทุกเดือน เพื่อให้แน่ใจว่าเด็กไม่ได้รับสารตะกั่วเพิ่มอีก

อ้างอิง

1. Committee on Environment Hazards. Committee on accident and poison prevention. Statement on childhood lead poisoning. Pediatrics 1987 Mar; 79(3): 457-65
2. Dreisbach RH, Roberston WO. Handbook of Poisoning. 12th ed. Appleton: Lange Medical Publication 1987. 270-6
3. Graziano JH, Latacono NJ, Moulton T. Controlled study of meso-2-3-dimercaptosuccinic acid for the management of childhood lead intoxication. J Pediatr 1992 Jan; 120(1): 133-9
4. Markowitz ME, Rosen JF. Assessment of lead stores in children : validation of an 8-hour CaNa₂ EDTA provocative test. J Pediatr 1984 Mar; 104(3): 337-41
5. Markowitz ME, Rosen JF, Bijur PE. Effects of iron deficiency on lead excretion in children with moderate lead intoxication. J Pediatr 1990 Mar; 116(3): 360-4

6. Markowitz ME, Rosen JF. Need for the Lead Mobilization test in children with lead poisoning. *J Pediatr* 1991 Aug; 119(2): 305-10
7. Needleman HL, Schell A, Bellinger D. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow up report. *N Engl J Med* 1990 Jan 11; 322(2): 83-8
8. Piomelli S, Rosen JF, Chisolm JJ. Management of childhood lead poisoning. *J Pediatr* 1984 Oct; 105(4): 523-32
9. Piomelli S. Lead Poisoning. In: Nanthan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and childhood*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders., 1987. 389-412
10. Saenger P, Rosen JF, Markowitz M. Diagnostic significance of edetate disodium calcium testing in children with increased lead absorption. *Am J Dis Chil* 1982 Apr; 136(4): 312-5
11. Shannon MW, Graef JW. Lead intoxication in infancy. *Pediatrics* 1992 Jan; 89(1): 87-90