

สารบัญ

สารกำจัดศัตรูพืช

1. สารเคมีที่ใช้ในการกำจัดแมลง (Insecticides).....	1
1.1 สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมต (Organophosphate และ carbamate).....	3
1.2 สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนคลอรีน (Organochlorine).....	15
1.3 สารกำจัดแมลงกลุ่มไพรีทริน (Pyrethrins) และกลุ่มไพรีทรอยด์ (Pyrethroid).....	20
1.4 สารกำจัดแมลงอะมิทราซ (Amitraz).....	24
1.5 สารกำจัดแมลงฟิโปรนิล (Fipronil)	28
1.6 สารกำจัดแมลงกลุ่มMacrocyclic lactone	33
1.7 สารกำจัดแมลงกลุ่ม Neonicotinoids	36
2. สารกำจัดสัตว์ฟันแทะ (Rodenticides).....	39
2.1 ยากำจัดสัตว์ฟันแทะกลุ่ม Non-anticoagulant rodenticides	41
2.1.1 fluoroacetate (Sodium fluoroacetate, SMFA, compound 1080)	41
2.1.2 Cholecalciferol (Vitamin D3)	46
2.1.3 สตริกนีน (Strychnine).....	52
2.1.4 Bromethalin.....	58
2.1.5 ซิงค์ฟอสไฟด์ (zinc phosphide).....	61
2.2 ยากำจัดสัตว์ฟันแทะกลุ่มสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant Rodenticide)	66
3. สารกำจัดเชื้อรา(Fungicide)	73
สารเพนตะคลอโรฟีนอล (pentachlorophenol)	73
ข้อมูลทั่วไป.....	73
พิษจนศาสตร์.....	74
กลไกการเกิดพิษ.....	74
การวินิจฉัยโรค.....	75
การรักษา.....	75

เอกสารอ้างอิง.....	77
--------------------	----

สารกำจัดศัตรูพืช (Pesticides)

สารกำจัดศัตรูพืชหมายถึง สารเคมีที่มีการนำมาใช้โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุม ป้องกันและกำจัดศัตรูของพืชชนิดต่างๆ เช่น แมลงต่างๆ รวมถึงสัตว์ฟันแทะ ทำให้ผลผลิตทางการเกษตรเพิ่มมากขึ้น อีกทั้งยังช่วยป้องกันและกำจัดโรคที่เกิดจากสัตว์เป็นพาหะได้อีกทางหนึ่งด้วย ทั้งนี้ในทางกฎหมาย สารกำจัดศัตรูพืชทุกชนิดจัดเป็นวัตถุอันตราย ตามพระราชบัญญัติวัตถุอันตราย พ.ศ.2535 จึงจำเป็นต้องมีมาตรการควบคุมเพื่อจำกัดการผลิต การนำเข้าและการส่งออก ซึ่งสารบางชนิดจำเป็นต้องมีการขออนุญาตเพื่อการมีไว้ในครอบครองอีกทั้งสารบางชนิดอีกด้วย

สำหรับการแบ่งกลุ่มของสารกำจัดศัตรูพืชหากใช้ชนิดของศัตรูพืชที่ต้องการจะกำจัดเป็นเกณฑ์จะสามารถแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มหลัก ได้แก่

1. สารเคมีที่ใช้เพื่อกำจัดแมลง (Insecticides)
2. สารเคมีที่ใช้เพื่อกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ (Rodenticides)
3. สารเคมีที่ใช้เพื่อกำจัดเชื้อรา (Fungicides)
4. สารเคมีที่ใช้เพื่อกำจัดวัชพืช (Herbicides)

ซึ่งสารแต่ละกลุ่มมีรายละเอียดดังนี้

1. สารเคมีที่ใช้ในการกำจัดแมลง (Insecticides)

สารเคมีสำหรับกำจัดแมลงที่มีการใช้ในปัจจุบัน หากแบ่งตามสูตรโครงสร้างทางเคมีจะสามารถแบ่งออกได้หลายกลุ่ม ได้แก่

- 1.1 Organophosphate และ carbamate
- 1.2 Organochlorine
- 1.3 Pyrethrin และ pyrethroid
- 1.4 Amitraz
- 1.5 Fipronil
- 1.6 Macrocyclic lactones
- 1.7 Neonicotinoids

ทั้งนี้สารเคมีสำหรับใช้ในการกำจัดแมลงและปรสิตภายนอกต่างๆที่มีการใช้ในทางสัตวแพทย์ในปัจจุบันมีด้วยกันหลายชนิด ซึ่งตัวอย่างของสารกำจัดแมลงที่มีการขึ้นทะเบียนสำหรับการใช้ในสัตว์เลี้ยงโดยสัตวแพทย์ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของสารกำจัดแมลงที่มีการใช้ในทางสัตวแพทย์ซึ่งมีการขึ้นทะเบียนยาในประเทศสหรัฐอเมริกาและสหภาพยุโรปจำแนกตามกลุ่มและสารออกฤทธิ์

กลุ่มของสารเคมี	สารออกฤทธิ์	ชื่อการค้า
Organophosphates	Fenthion	Tiguvon
Pyrethroids	Permethrin	Duowin Exspot Advantix Advantix II Vectra 3D Effitix
Neonicotinoids	Imidacloprid	Advantage Advantix Advantix II
	Dinotefuran	Vectra 3D
	Nitenpyram	Capstar
Phenylpyrazoles	Fipronil	Frontline Frontline Combo Frontline Plus Effipro Effitix Certifect
	Pyriprole	PracTic
Avermectins/ Milbemycons	Milbemycin oxime	Interceptor Trifexis
	Selamectin	Stronghold Revolution
	Moxidectin	Advocate
Formamidines	Amitraz	Promeris Duo Certifect
Oxadiazine	Indoxacarb	Activyl Activyl Tick Plus

หมายเหตุ บางผลิตภัณฑ์อาจมีสารออกฤทธิ์มากกว่า 1 ชนิด¹

¹ ที่มา : Beugnet F. and Franc M., 2012. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. *Trend in Parasitology*, 28, 267-279.

และสารแต่ละกลุ่มมีรายละเอียดทั้งกลไกการออกฤทธิ์ ความเป็นพิษและวิธีการรักษาหากเกิดพิษดังนี้

1.1 สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมท

(Organophosphate และ carbamate)

ประเด็นสำคัญ

- ☒ สารกลุ่ม Organophosphate และ กลุ่ม carbamate มีสูตรโครงสร้าง คุณสมบัติ กลไกการออกฤทธิ์ รวมถึงความเป็นพิษที่คล้ายคลึงกัน
- ☒ สารในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยการเป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ cholinesterase ทำให้เกิดการสะสมของ acetylcholine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่มีหน้าที่ควบคุมการนำส่ง nerve impulse ที่รอยต่อระหว่างเซลล์บริเวณ nerve junction ทำให้เกิดการกระตุ้นที่ muscarinic nicotinic และ cholinergic synapse
- ☒ การยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ cholinesterase โดยสารกลุ่ม Organophosphate เป็นปฏิกิริยาแบบผันกลับไม่ได้ (irreversible) ขณะที่ การยับยั้งโดยสารกลุ่ม carbamate จะเป็นแบบผันกลับได้ (reversible)
- ☒ ผลิตภัณฑ์ที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์มีด้วยกันหลายรูปแบบ เช่น ใช้ในรูปจุ่มอาบ สเปรย์ ยาสำหรับราดหลัง เป็นต้น
- ☒ Pralodoxime chloride หรือ ๒-PAM เป็น specific antidote ของสารกลุ่ม Organophosphate

ข้อมูลทั่วไป

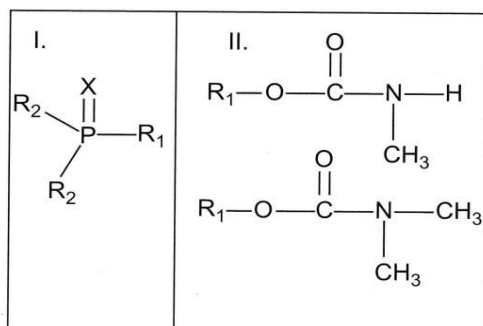
ออร์กาโนฟอสเฟต (Organophosphate, OPs) เป็นกลุ่มของสารอินทรีย์จำพวกฟอสฟอรัส ที่มีการนำไปใช้เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์ต่างๆ สำหรับการนำไปใช้ทั้งในบ้านเรือนและอุตสาหกรรม ซึ่งส่วนใหญ่ของสารในกลุ่มนี้มีการนำไปใช้เพื่อเป็นสารกำจัดแมลงและศัตรูพืชชนิดต่างๆ ทว่าสารในกลุ่มนี้บางชนิดยังมีการนำไปใช้ด้วยวัตถุประสงค์อื่นๆที่หลากหลาย อาทิ

- สารเคมีกำจัดแมลง เช่น malathion, parathion, diazinon, fenthion, dichlorvos, chlorpyrifos, ethion)
- แก๊สพิษที่ใช้ในสงครามที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (nerve gases) เช่น soman, tabun, VX, sarin
- ยาที่ใช้เกี่ยวกับโรคทางตา (ophthalmic agents) เช่น echothiophate, isofluorophate
- ยาถ่ายพยาธิ (antihelmintics) เช่น trichlorfon
- สารกำจัดวัชพืช เช่น tribufos [DEF], merphos

รวมถึงสารเคมีที่มี **tricresyl phosphate** เป็นส่วนประกอบที่มีการนำไปใช้ในอุตสาหกรรม สำหรับสารกลุ่มคาร์บาเมต (carbamates, CBs) มักมีการนำมาใช้เป็นสารกำจัดศัตรูพืช และมีสารบางชนิดในกลุ่มนี้ เช่น **physostigmine, pyridostigmine** ที่ขึ้นทะเบียนเป็นยาสำหรับการรักษาทางการแพทย์

แม้ว่าในปัจจุบันสารในกลุ่ม **OPs** นี้หลายชนิดจะถูกยกเลิกการใช้ หากแต่ความเป็นพิษของสารกลุ่มนี้ยังคงพบมีรายงานในสัตว์เลี้ยง โดยรูปผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในปัจจุบันจะมีวัตถุประสงค์เพื่อการใช้กับตัวสัตว์ใช้ภายในบ้านเรือน ในสนามหญ้า ตลอดจนในฟาร์มปศุสัตว์ สัตว์เลี้ยงมีโอกาสได้รับสารนี้จากการกิน และจากการสัมผัสทางผิวหนัง ทางเดินหายใจ และเยื่อบุตา ซึ่งความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจะผันแปรแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของสารที่ได้รับและทางในการสัมผัสตามปกติแล้วยาฆ่าแมลงกลุ่มนี้จะเกิดการสลายตัวไปตามธรรมชาติเมื่อสัมผัสกับแสงแดด รวมถึงจะถูกทำลายโดยจุลินทรีย์ที่อยู่ในดิน ทำให้สารทั้งสองกลุ่มนี้สลายตัวตามธรรมชาติในช่วงระยะเวลาอันสั้น อย่างไรก็ตามอาจพบการรวมกับสารอินทรีย์หรือแร่ธาตุบางชนิดที่มีอยู่ในดิน ทำให้การคงอยู่ของสารในสภาวะแวดล้อมยาวนานยิ่งขึ้น

ในที่นี้จะกล่าวถึงสารทั้งกลุ่ม **Organophosphate** และ **carbamate** ควบคู่กัน เนื่องจากสารทั้งสองกลุ่มมีสูตรโครงสร้าง คุณสมบัติ กลไกการออกฤทธิ์ รวมถึงความเป็นพิษที่คล้ายคลึงกัน ทั้งนี้สารทั้งสองกลุ่มมีโครงสร้างทางเคมีพื้นฐานดังแสดงในภาพที่ 1



ภาพที่ 1 โครงสร้างทั่วไปทางเคมีของ
(I) สารกลุ่ม organophosphorus และ
(II) สารกลุ่ม carbamate²

คุณสมบัติทางเคมี

เป็นของเหลวสีเหลืองหรือสีน้ำตาลเข้ม มีกลิ่นเหม็นที่ทำให้รู้สึกอยากอาเจียน สารสามารถระเหยได้เล็กน้อยและจะสลายตัวเมื่อถูกความร้อนสูง สามารถละลายได้ดีในน้ำมันหรือแอลกอฮอล์ แต่จะละลายได้เพียงเล็กน้อยในน้ำ

ความเป็นพิษ

จากรายงานระบุว่า การได้รับสารกลุ่ม **OPs** ในปริมาณเพียงเล็กน้อย สามารถเหนี่ยวนำให้คนหรือสัตว์ที่ได้รับเสียชีวิต ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตมักมาจากระบบการหายใจล้มเหลวอันเนื่องมาจากการที่กล้ามเนื้อกระบัง

² ที่มา Gupta RC and Milatovic D. Organophosphates and carbamates. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.574.)

ลมและกล้ามเนื้อ intercostal ไม่สามารถทำงานได้ การกีดการทำงานของศูนย์ควบคุมการหายใจที่สมอง หลอดลมหดเกร็งจนเกิดการตีบ และการมีสารคัดหลั่งจากหลอดลมออกมามากเกินไป อย่างไรก็ตาม ความเป็นพิษของสารทั้งกลุ่ม OPs และ CBs นี้มีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของสารพิษและทางในการได้รับสารพิษ ทั้งนี้สามารถจำแนกความรุนแรงของการเกิดพิษของสารกลุ่ม organophosphate และกลุ่ม carbamate ได้ดังแสดงในตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3 ตามลำดับ โดยสารที่เป็นพิษมากที่สุดต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในกลุ่ม organophosphate คือ พาราไธออน และสารที่มีความเป็นพิษน้อยที่สุดคือ มาลาไธออน

ตารางที่ 2 ชนิดและประเภทของสารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตจำแนกตามระดับความรุนแรงในการเกิดพิษจากการศึกษาในมนุษย์

กลุ่มของสารออร์กาโนฟอสเฟตจำแนกตามระดับความรุนแรง			
กลุ่ม Ib (LD ₅₀ < 5 มก./ กก.)	กลุ่ม Ib (LD ₅₀ < 5 มก./ กก.)	กลุ่ม II (LD ₅₀ 50-500 มก./ กก.)	กลุ่ม III (LD ₅₀ > 500 มก./ กก.)
Chorfenvinphos	Azinphos-ethyl	Chlorpyrifos	Acephate
EPN	Azinphos-methyl	Diazinon	Azamethiphos
Disulfoton	Bromophos-ethyl	Dimethoate	Bromophos
Fonofos	Carbophenothion	Ethion	Malathion
Mephosfolan	Dichlorvos	Etrimfos	Pirimiphos-methyl
Mevinphos	Dicrotophos	Fenitrothion	Tetradifon
Parathion	Fenthion	Formothion	Trichlorfon
Parathion-methyl	Isazofos	Methacrifos	
Phoxim	Isofenphos	Naled	
Sulfotep	Mithamidophos	Phenthoate	
	Monocrotophos	Phosalone	
	Omethoate	Phosmet	
	Oxydemeton-methyl	Profenophos	
	Thiometon	Prothiofos	
	Triazophos	Quinalphos	
	Vamidothion	Sulprofos	

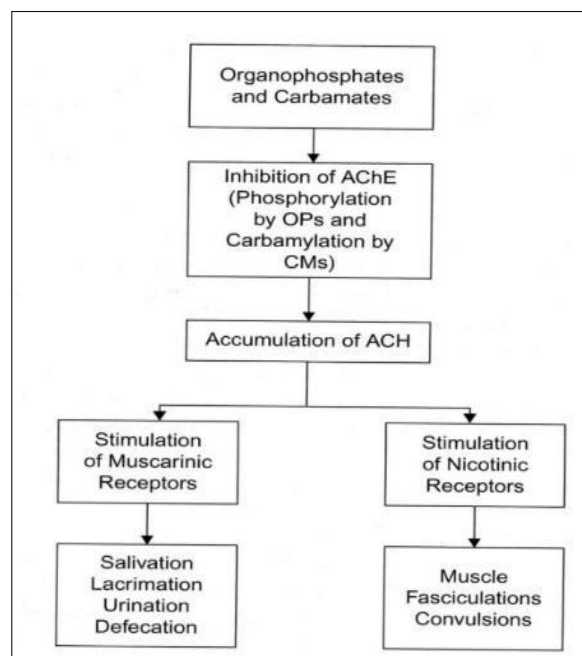
ตารางที่ 3 ชนิดและประเภทของสารกลุ่มคาร์บาเมทจำแนกตามระดับความรุนแรงในการเกิดพิษจากการศึกษาในมนุษย์

กลุ่มของสารคาร์บาเมทจำแนกตามระดับความรุนแรง		
ความเป็นพิษสูง (LD ₅₀ < 50 มก./กก.)	ความเป็นพิษปานกลาง (LD ₅₀ 50-200 มก./กก.)	ความเป็นพิษต่ำ (LD ₅₀ > 200 มก./กก.)
Aldicarb (Temik)	Bufencarb (Bux)	BPMC (Fenocarb)
Aldoxycarb (Standak)	Carbosulfan	Carbaryl (Sevin)
Aminocarb (Metacil)	Pirimicarb (Pirimor)	Isoprocab (Etrofolan)
Bendiocarb (Ficam)	Promecarb	MPMC (Meobal)
Carbofuran (Furadan)	Thiodicarb (Larvin)	MTMC (Metacrate, Tsumacide)
Dimetan (Dimetan)	Trimethacarb (Broot)	XMC (Cosban)
Dimetilan (Snip)		
Dioxacarb (Eleocron, Famid)		
Formetanate (Carzol)		
Methiocarb (Mesurol)		
Methomyl (Lannate, Nudrin)		
Oxamyl (Vydate)		
Propoxur (Baygon)		

กลไกการเกิดพิษ

สารกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมตนี้จะออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะเซติลโคลีนเอสเตอเรส acetylcholinesterase (AChE) ทั้งนี้เอนไซม์ cholinesterase จะมีด้วยกัน 2 ชนิด คือ acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งพบที่ผนังเซลล์เมมเบรนของเม็ดเลือดแดง และ pseudocholinesterase ซึ่งพบที่พลาสมา ตับ ตับอ่อนและที่ระบบประสาทส่วนกลาง โดยเอนไซม์ AChE จะทำหน้าที่ในการสลายสารสื่อ

ประสาท อะเซทิลโคลีน (acetylcholine; ACh) ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการนำส่งกระแสประสาท(nerve impulse) ที่รอยต่อระหว่างเซลล์บริเวณ nerve junction ที่ระบบประสาท parasympathetics และ sympathetic ได้เป็น โคลีน (choline) และ อะซิติก แอซิด (acetic acid) โดยที่ acetylcholine นั้นพบได้หลายที่ทั้ง central และ peripheral nervous system, neuromuscular junctions และ เซลล์เม็ดเลือดแดง (RBCs) โดย Ops จะออกฤทธิ์ในลักษณะเป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ cholinesterase โดยการเหนี่ยวนำให้เกิดการ phosphorylation ที่ตำแหน่ง serine hydroxyl group ซึ่งอยู่ที่ active site ของ AChE ทำให้เกิดการจับกันด้วยพันธะ covalent ระหว่าง AChE กับ Ops ส่งผลให้เอนไซม์ AChE ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ และเหนี่ยวนำให้เกิดการสะสมของ ACh ขึ้นภายในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วน peripheral ทำให้เกิดการกระตุ้นเกินกว่าปกติทั้งที่ muscarinic and nicotinic receptors และ cholinergic synapse (ภาพที่ 2)



ภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์และผลของสารพิษกลุ่ม organophosphate และ carbamate ³

ทั้งนี้ในสภาวะปกติ เมื่อกระแสประสาท (nerve impulse) ถูกนำส่งไปแล้ว acetylcholine ซึ่งทำหน้าที่บริเวณปลายเซลล์ประสาทหรือรอยต่อประสาทก็จะถูกทำลายไปโดยเอนไซม์ acetylcholinesterase

³ ที่มา Gupta RC and Milatovic D. Organophosphates and carbamates. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.581.)

จากการเกิดกระบวนการ **hydrolysis** แยกตัวออกเป็นส่วโคลิ้นและอะซีเตทให้ออนต่อไป ซึ่งสารในกลุ่ม **organophosphate** มีสูตรโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ **acetylcholine** จะไปรวมตัวกับเอนไซม์ **acetylcholinesterase** ทำให้เกิดการสะสมของ **acetylcholine** ที่รอยต่อประสาท

ทั้งนี้เมื่อเอนไซม์ **AChE** จับกับ **OPs** แล้วจะสามารถเกิดกระบวนการใดกระบวนการหนึ่งขึ้นตามมาได้แก่

- เกิด **hydrolysis** โดย **esterases** or **paraoxonases**
- เกิด **Reactivation** โดยสารที่มีคุณสมบัติเป็น **strong nucleophile** เช่น **pralidoxime (2-PAM)**
- เกิดการรวมตัวอย่างถาวร ได้เป็นสารประกอบที่เมื่อเวลาผ่านไป สารประกอบนี้จะค่อยๆ ละลายน้ำ และสูญเสียหมู่ **phosphate** ไป 1 กลุ่ม ทำให้สารประกอบมีความคงทนมากยิ่งขึ้นและเอนไซม์ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ เรียกสภาวะที่เกิดขึ้นนี้ว่า “**aging**” ทั้งนี้ระยะเวลาในการเกิด **aging** จะมีความจำเพาะขึ้นกับชนิดของสาร โดยจะมีความแตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น ระยะเวลาในการเกิด **aging** ของสาร **Soman Sarin** และ **Vx** เท่ากับ ๒ นาที ๕ ชั่วโมง และ ๔๐ ชั่วโมง ตามลำดับ เป็นต้น

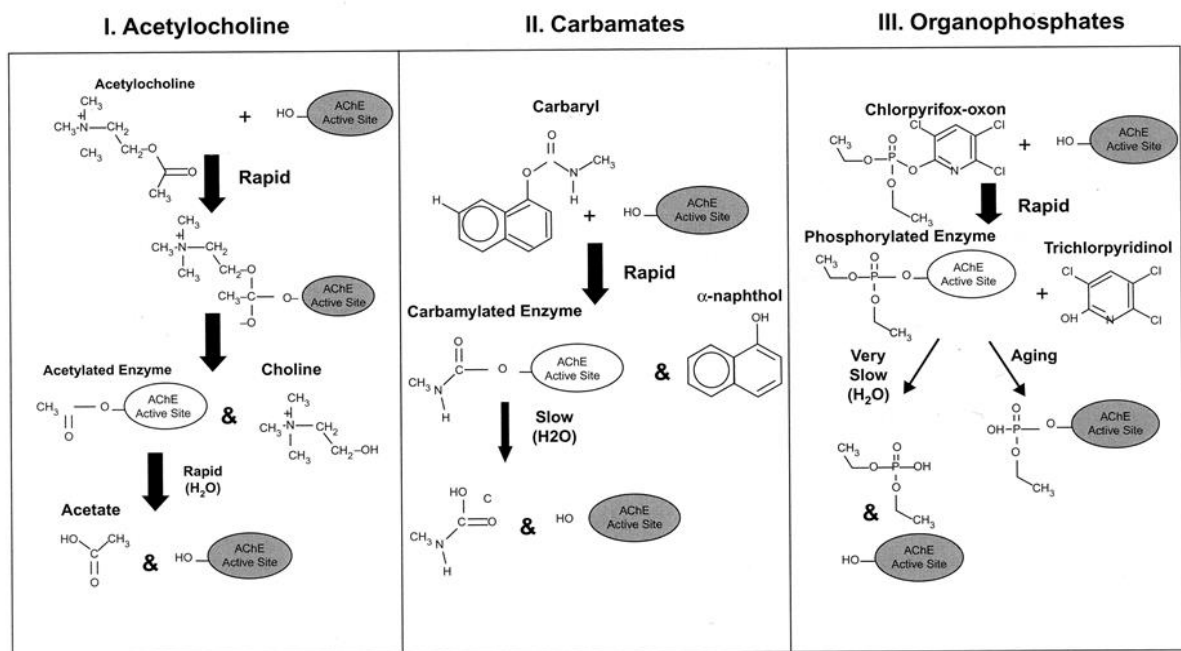
สำหรับสารกลุ่ม **carbamates** จะมีสูตรโครงสร้างที่ประกอบด้วย **carbamic acid** ซึ่งสามารถรวมตัวกับเอนไซม์ **acetylcholinesterase** ได้เช่นเดียวกันกับสารกลุ่ม **OPs** จึงผลให้เกิดการสะสมของ **acetylcholine** ที่รอยต่อประสาทและเกิดการกระตุ้นระบบประสาททั้ง **muscaric** และ **nicotinic** ที่มากกว่าปกติ อย่างไรก็ตามการจับของสารกลุ่ม **carbamates** กับเอนไซม์ **acetylcholinesterase** เป็นแบบผันกลับไป

ทางในการได้รับสารพิษและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับความรุนแรงในการเกิดพิษ

สัตว์มีโอกาสดำรับสารพิษทั้งทางการกิน การสัมผัสสารพิษและเกิดการดูดซึมจากทางผิวหนังหรือเยื่อเมือก รวมถึงจากการสูดดม ทั้งนี้ความรุนแรงและระยะเวลาที่เริ่มแสดงอาการพิษ (**onset**) จะมีปัจจัยต่างๆ เข้ามาเกี่ยวข้อง ได้แก่ ๑) ชนิดและปริมาณของสาร ๒) ทางในการได้รับสาร รวมถึง ๓) อัตราการเปลี่ยนแปลงของสารภายในร่างกาย ขณะที่ระยะเวลาของการเกิดพิษ (**duration of toxicity**) จะขึ้นกับคุณสมบัติการละลายได้ในไขมันของสารแต่ละตัว และความคงตัวของสารประกอบ **OP-AChE** ที่เกิดขึ้น ทั้งนี้ **OPs** ที่มีพันธะ **P=O** ในสูตรโครงสร้าง จะจัดเป็นสารกลุ่ม **direct inhibitors** ที่มีความแรงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ **AChEs** สูง ขณะที่สารที่มีพันธะ **P=S** ในสูตรโครงสร้างจะจัดอยู่ในกลุ่ม **indirect inhibitors** ที่จะต้องผ่านการเมตาบอลิซึมเพื่อเปลี่ยนให้ภายในโครงสร้างมีพันธะ **P=O** ก่อน ดังนั้นอาการความเป็นพิษที่เกิดจากสาร **OPs** ที่อยู่ในกลุ่ม **direct inhibitors** จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วหลังได้รับสารพิษ ขณะที่การได้รับสารกลุ่ม **indirect inhibitors** จะแสดงอาการอย่างช้าๆ และอาการพิษสามารถคงอยู่เป็นเวลานานกว่า

พิษจลนศาสตร์

สารกลุ่มนี้จะถูกดูดซึมได้ดีทั้งจากผิวหนัง เยื่อบุตา ทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร จากนั้นจะเกิดการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ และพบการสะสมหลักที่เนื้อเยื่อไขมัน การเมตาบอลิซึมของสารกลุ่มนี้เกิดขึ้นที่ตับ ขณะที่การขับสารในรูปเมตาบอไลต์ออกจากร่างกายจะผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยทั้งสารกลุ่ม **organophosphate** และ **carbamate** จะถูกกำจัดออกจากร่างกายได้เร็วและค่อนข้างสมบูรณ์ จึงไม่พบการสะสมของสารกลุ่มนี้ในเลือดหรือในเนื้อเยื่อต่างๆภายในร่างกาย ทั้งนี้สารกลุ่ม **organophosphate** จะเกิดการเปลี่ยนรูปโดยเอนไซม์ที่ตับไปเป็นสารประกอบกลุ่ม **oxon** ซึ่ง **oxon** นี้จะจับกับเอนไซม์ **cholinesterase** เกิดปฏิกิริยาการยับยั้งแบบไม่ผันกลับ (**irreversible**) ทำให้ความเป็นพิษและระยะเวลาในการเกิดพิษเพิ่มมากขึ้น ขณะที่สารกลุ่ม **carbamate** จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ **cholinesterase** จากการเกิดกระบวนการ **carbamylation** ในส่วนของ **enzyme ester** ทำให้การเกิดปฏิกิริยาการยับยั้งเอนไซม์เป็นแบบผันกลับได้ (**reversible**) และไม่ยาวนานเท่ากับ สารกลุ่ม **organophosphate** (ภาพที่ ๓)



ภาพที่ 3 ปฏิกิริยาการจับของ (I) acetylcholine, (II) carbamate และ (III) organophosphate ที่ active site ของเอนไซม์ cholinesterase ⁴

⁴ ที่มา Gupta RC and Milatovic D. Organophosphates and carbamates. In: Gupta RC, editor.

Veterinary Toxicology Basic and Principle. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.58๐

ระบบที่ได้รับผลกระทบจากสารพิษ

เมื่อร่างกายได้รับสารพิษจะเกิดผลกระทบต่อระบบต่างๆ ทั้งนี้ผลกระทบที่เกิดขึ้นจะขึ้นกับตำแหน่งดังต่อไปนี้

1. ระบบทางเดินอาหาร ผลจากการกระตุ้น **muscarinic synapses** ทำให้เกิดอาการเฉียบพลันต่างๆที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ การมีสารคัดหลั่งทั้งน้ำลายและน้ำตาออกมามากผิดปกติ ถ่ายอุจจาระร่วมกับการถ่ายปัสสาวะ และอาจพบการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร
2. ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ พบอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง กล้ามเนื้อสั่น ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น **nicotinic receptor**
3. ระบบหลอดเลือดหัวใจ พบภาวะ **bradycardia**

อาการทางคลินิก

ระยะเวลาในการเริ่มแสดงอาการมีความผันแปรแตกต่างกันไปตามชนิดของสารและปริมาณ รวมถึงทางที่ได้รับ ทั้งนี้อาการพิษอาจปรากฏภายในเวลาหนึ่งชั่วโมงหลังได้รับสารพิษ แต่โดยทั่วไปแล้วอาการทางคลินิกมักจะแสดงภายใน ๖ ชั่วโมงหลังได้รับสารพิษ ผลจากการสะสมของ **acetylcholine** ที่รอยต่อของระบบประสาท **cholinergic** มีผลให้เกิดการกระตุ้นเส้นประสาทชนิด **cholinergic** เพิ่มมากขึ้น และไปมีผลกระตุ้นระบบประสาท **parasympathetic** ซึ่งอาการพิษที่พบสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. อาการที่เกิดจากการกระตุ้น **muscarinic receptor (muscarinic effects)** ซึ่งเป็นผลจากการสะสมของ **acetylcholine** ที่ **muscarinic receptor** ทำให้การทำงานของกล้ามเนื้อเรียบผิดปกติเกิดผลกระทบขึ้นกับระบบต่างๆในร่างกาย ได้แก่ ระบบหลอดเลือดหัวใจ ระบบหายใจ ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินปัสสาวะ และการทำงานของต่อมต่างๆในร่างกาย ซึ่งอาการหลักที่แสดงได้แก่ น้ำลายไหล (**salivation**), น้ำตาไหล (**lacrimation**) , ปัสสาวะบ่อยหรือกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (**urination**) , ถ่ายอุจจาระ (**diarrhea**) ปวดมวนท้อง (**GI upset**) อาเจียน (**emesis**) หรือที่เรียกเพื่อให้จดจำได้ง่ายว่า **SLUDGE** ร่วมกับมีอาการหายใจลำบาก หัวใจเต้นช้า (**bradycardia**) ความดันเลือดลดต่ำลง ตาพร่ามัว หลอดลมหดเกร็ง (**bronchospasm**)
2. อาการที่เกิดจากการกระตุ้น **nicotinic receptor (nicotinic effects)** พบอาการกระตุ้นของกล้ามเนื้อเริ่มจากกล้ามเนื้อที่ใบหน้า จากนั้นจะพบการกระตุ้นของกล้ามเนื้ออื่นๆ
3. อาการที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากการสะสมของ **acetylcholine** ทำให้ซึม พฤติกรรมเปลี่ยน และชักได้

นอกจากนี้ยังพบว่าภายหลังการได้รับสารพิษกลุ่ม **OPs** ที่มีความรุนแรง สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า **intermediate syndrome** ซึ่งมักปรากฏให้เห็นหลังแสดงอาการแบบเฉียบพลันแล้ว ๒๔-๗๒

ชั่วโมง ทั้งนี้กลไกของการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด โดยอาการหลักที่พบคือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่งจะซ้อนทับอาการเดิมที่เป็นอยู่ ทำให้ไม่สามารถยกแขนขาได้ รวมถึงทำให้การหายใจทำได้ลำบากอีกด้วย

พยาธิสภาพ

ในกรณีที่เกิดความเป็นพิษขึ้นอย่างเฉียบพลันและรุนแรง มักไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพอย่างเด่นชัด อาจพบสารคัดหลั่งในระบบทางเดินหายใจ พบการบวม น้ำของปอด รวมถึงอาจพบจุดเลือดออกบริเวณเยื่อหุ้มหัวใจและเยื่อบุทางเดินอาหารอีกด้วย

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยสามารถดำเนินการได้โดยพิจารณาจาก

1. ประวัติการได้รับสารพิษและข้อมูลแวดล้อม
2. อาการทางคลินิกและผลการตรวจร่างกาย
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

3.1 การตรวจหา activity ของเอนไซม์ **cholinesterase** ที่ถูกยับยั้งโดยสารกลุ่ม **OPs** และ **CBs** จากตัวอย่างเลือดของสัตว์ป่วยหรือสมองในกรณีที่สัตว์ตาย ซึ่งการตรวจสามารถทำได้ 2 วิธีคือ

- ◆ ตรวจ **red blood cell acetylcholinesterase (RBC AChE)** ซึ่งให้ผลแม่นยำและสามารถใช้เป็นสารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ของการได้รับสารพิษกลุ่ม **OPs** และ **CBs** ได้ เนื่องจากเป็นเอนไซม์ชนิดเดียวกันกับที่ถูกยับยั้งในเนื้อเยื่อต่างๆ ทว่าห้องปฏิบัติการที่ตรวจวิเคราะห์เอนไซม์นี้ยังมีอยู่อย่างจำกัด
- ◆ ตรวจ **plasma cholinesterase** หรือ **pseudocholinesterase (butyryl cholinesterase; BChE)** ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ห้องปฏิบัติการส่วนใหญ่ตรวจ แต่เอนไซม์นี้ขาดความจำเพาะเนื่องจากเป็นคนละชนิดกับเอนไซม์ที่ถูกยับยั้งในเนื้อเยื่อต่างๆ นอกจากนี้ค่าปกติของ **cholinesterase** มักจะมีขอบเขตกว้าง การแปลผลจึงต้องทำอย่างระมัดระวัง

3.2 การตรวจวิเคราะห์สารตกค้างในตัวอย่างอาเจียน กระเพาะอาหาร ปัสสาวะ หรือเส้นผม

การรักษา

สำหรับแนวทางในการรักษากรณีได้รับสารพิษจะประกอบด้วย 3 แนวทางหลัก คือ ๑) การขจัดหรือลดความเป็นพิษ (decontamination) ๒) การรักษาแบบประคับประคอง (Palliative therapy) และ ๓) การรักษาแบบจำเพาะโดยใช้ยาต้าน ฤทธิ์ (antidote) ต่อสารพิษนั้น ซึ่งมีรายละเอียดของการรักษากรณีได้รับสารพิษ **OPs** และ **CBs** ดังนี้

1. การขจัดหรือลดความเป็นพิษ

1.1 กรณีได้รับสารพิษโดยการสัมผัส

- ตัดเส้นขนในบริเวณที่สัมผัส
- ล้างผิวหนังบริเวณที่สัมผัสด้วยสบู่และน้ำสะอาดหลายครั้ง
- กรณีสารพิษเข้าตา ให้ล้างตาด้วยน้ำสะอาดเป็นเวลาอย่างน้อย 10 นาที
- กรณีได้รับสารพิษจากการสูดดม ให้รีบนำตัวไปยังบริเวณที่มีอากาศบริสุทธิ์และถ่ายเทสะดวก

1.2 กรณีได้รับสารพิษโดยการกิน

- ให้สารที่ช่วยในการดูดซับสารพิษ เพื่อลดปริมาณสารพิษที่จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย โดยให้ผงกัมมันต์ (activated charcoal)
- ล้างท้อง
- การกระตุ้นให้อาเจียน จำเป็นจะต้องพิจารณาเป็นกรณีไปก่อนตัดสินใจดำเนินการ โดยประเด็นหลักที่ต้องพิจารณาคือเรื่องของสารสื่อที่ใช้ เนื่องจากผลิตภัณฑ์ในรูปของเหลวส่วนใหญ่มี petroleum เป็นสารสื่อ ซึ่งในกรณีนี้ไม่ควรทำการกระตุ้นให้อาเจียน

2. ยาต้านฤทธิ์ (Antidote) สำหรับการรักษาความเป็นพิษจาก OPs และ CBs

2.1 Atropine sulphate

จัดเป็น initial drug of choice สำหรับการรักษาอาการพิษจาก OPs แบบเฉียบพลัน โดย atropine จะยับยั้งผลที่เกิดขึ้นจากการสะสมจนทำให้ระดับของ acetylcholine ที่ muscarinic cholinergic synapses สูงกว่าปกติ จึงช่วยบรรเทาอาการผิดปกติต่างๆที่เกิดขึ้น ได้แก่ เหงื่อออก น้ำตาไหล น้ำลายไหล คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ขยายหลอดลม รวมถึงภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (bradycardia) และการกดการไหลเวียนเลือด อย่างไรก็ตาม atropine ไม่มีผลบรรเทาอาการที่เกิดเนื่องจากการกระตุ้น nicotinic receptor จากการได้รับ OPs และ CBs ได้ สำหรับขนาดที่ใช้ จะให้ atropine sulfate ขนาด 0.1-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยการแบ่งให้เริ่มจากการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำประมาณ 1 ใน 4 ของปริมาณยาที่ต้องใช้ทั้งหมด ส่วนที่เหลือให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าใต้ผิวหนัง และสามารถให้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง นาน 1-2 วัน ทั้งนี้หากอาการรุนแรงเข้าขั้นวิกฤต สามารถปรับขนาดของ atropine ที่ให้เป็น ๑-๒ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว โดยแบ่งให้ยา ๑ ในส่วนของที่คำนวณได้เข้าทางหลอดเลือดดำ แล้วรอ ๑๕ นาที ตามด้วยการให้ยาส่วนที่เหลือเข้าทางชั้นใต้ผิวหนังหรือกล้ามเนื้อ ให้ยาซ้ำทุก ๑-๒ ชั่วโมงจนกว่าอาการของสัตว์จะคงตัวและควบคุมการหลั่งสารได้

2.2 Pyridinium oximes

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น pralidoxime chloride (2-PAM), trimedoxime (TMB-4), obidoxime (LüH-6, Toxogonin) and asoxime (HI-6) ซึ่งสารกลุ่ม oximes นี้จะช่วยกระตุ้นทำให้ AChE ที่ถูกยับยั้งกลับมาทำงานได้อีกครั้ง โดยจะออกฤทธิ์ที่ nicotinic receptor โดยจะ hydrolyse แขนที่สารเหล่านี้เกาะอยู่กับเอนไซม์ ทำให้เอนไซม์แยกตัวออกจากสารเหล่านี้อย่างรวดเร็ว (รายละเอียดดังภาคผนวก ก) นอกจากนี้ 2-PAM จะรวมตัวกับสาร organophosphate ได้สารใหม่ซึ่งสามารถผ่านกระบวนการ hydrolysis แล้วถูกขจัดออกจากร่างกายได้อย่างรวดเร็วอีกทางหนึ่งด้วย ทั้งนี้ระยะเวลาในการเริ่มการให้สารกลุ่ม oximes ภายหลังการได้รับสารพิษ มีผลต่อประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของสาร oximes เนื่องจาก หากปล่อยให้เอนไซม์ถูกยับยั้งนานจนเกินไป เช่น นานหลายชั่วโมงหรือหลายวัน จะยิ่งเพิ่มภาวะ aging ของเอนไซม์ทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ทั้งนี้ขนาดของยา 2-PAM ที่แนะนำให้ใช้คือ ขนาด ๒๐ mg/kg โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือชั้นใต้ผิวหนัง ทุกๆ ๑๒ ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม การใช้ 2-PAM ในกรณีที่เกิดพิษเนื่องจากการได้รับสารกลุ่ม carbamate มักไม่ได้ผลมากนัก เนื่องจาก 2-PAM ไม่สามารถแยกสาร carbamate ออกจากเอนไซม์ได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นกรณีการรักษาสัตว์ที่ได้รับสารพิษกลุ่ม carbamate การให้ atropine ร่วมกับ 2-PAM จึงอาจไม่ทำให้สัตว์แสดงอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็วหรือชัดเจน จึงควรให้สารดูดซับเช่น activated charcoal ขนาด ๑๐๐ ถึง 1๕๐ กรัมต่อตัวในสัตว์เล็ก จนถึง ๙๐๐ กรัมในสัตว์ใหญ่ โดยการกินร่วมด้วย ทั้งนี้หากไม่พบการตอบสนองภายหลังให้ยาแล้ว ๓-๔ ครั้ง

2.3 Diazepam

ยาในกลุ่ม benzodiazepines เช่น diazepam จะออกฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ลดความกระวนกระวายและคลายกล้ามเนื้อ ทั้งนี้สันนิษฐานว่า diazepam จะลดการหลั่งสารสื่อประสาท acetylcholine ที่ระบบประสาท cholinergic และทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization ของเซลล์ประสาท ส่งผลให้เซลล์ประสาทมีความไวต่อการเกิด depolarization ลงอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้มีรายงานว่า การให้ diazepam ร่วมกับ atropine จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการและลดอัตราการตายเมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับ atropine หรือ สารกลุ่ม oxime เพียงอย่างเดียว สำหรับการให้ diazepam นั้นสามารถใช้เพื่อควบคุมการชักหรือเมื่อเริ่มมีอาการเกร็งของกล้ามเนื้อ ขนาดของ diazepam ที่แนะนำให้ใช้คือ ๐.๒๕ – ๐.๕ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ

3. การรักษาแบบประคับประคอง

3.1 ให้สารน้ำ เพื่อคงระดับ ของเหลวและการไหลเวียนเลือดในร่างกายในร่างกาย

3.2 ให้ยาระงับอาเจียน กรณีที่มีการอาเจียนอย่างรุนแรง โดยให้

- ♣ Ondansetron ขนาด ๐.๑-๐.๒ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าหลอดเลือดทุกๆ ๘-๑๒ ชั่วโมง
- ♣ Maropitant ขนาด ๑ มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าหลอดเลือดทุกๆ ๒๔ ชั่วโมง (ไม่แนะนำให้ใช้ในแมว)

3.3 ให้ยาในกลุ่ม GI protectant ชนิดใดชนิดหนึ่ง เช่น

- ♣ Famotidine ขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ ชันใต้ผิวหนัง หรือให้กินทุกๆ 12 ชั่วโมง
- ♣ Ranitidine ขนาด 1-2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ ชันใต้ผิวหนัง หรือให้กินทุกๆ 8-12 ชั่วโมง
- ♣ Cimetidine ขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ฉีดเข้าหลอดเลือด กล้ามเนื้อ ชันใต้ผิวหนัง หรือให้กินทุกๆ 6 ชั่วโมง
- ♣ Omeprazole ขนาด 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว วันละครั้ง
- ♣ Sucralfate ขนาด 0.25-1 กรัม โดยให้กินทุก 8 ชั่วโมง

การตรวจติดตามอาการ

การตรวจติดตามอาการในสัตว์ที่ได้รับสารพิษเพื่อประกอบการประเมินการดำเนินไปของการเกิดพิษ การตอบสนองต่อการรักษา และใช้ในการวางแผนทางการรักษาต่อ ควรทำการตรวจประเมินในส่วนต่างๆ ดังนี้

- ◆ ขนาดและการหดยายของม่านตา
- ◆ การออกของเหงื่อ
- ◆ เสียงปอด โดยประเมินการผ่านเข้าและออกของอากาศ ร่วมกับประเมินภาวะวหลอดลมหดเกร็ง
- ◆ อัตราการเต้นของหัวใจ
- ◆ ความดันเลือด

1.2 สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนคลอรีน (Organochlorine)

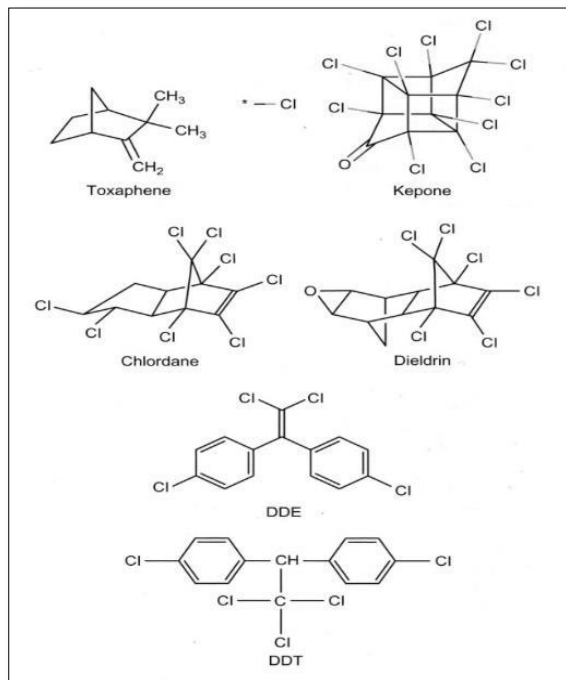
ประเด็นสำคัญ

- ☒ สารกำจัดแมลงกลุ่ม organochlorine มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันได้ดีมาก และเกิดการสลายตัวช้า จึงพบการสะสมในสิ่งแวดล้อมเป็นเวลานานและมีความเสี่ยงสูงในการปนเปื้อนในห่วงโซ่อาหาร
- ☒ กลไกการออกฤทธิ์มีด้วยกันหลายกลไก ได้แก่ ๑) การรบกวน sodium channel ทำให้ membrane potential ลดลง เส้นประสาทอยู่ในสภาวะ depolarization 2) ยับยั้งการทำงานของ GABA ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter 3) ขัดขวางการทำงานของ GABA receptor ที่ chloride channel
- ☒ อาการพิษแบบเฉียบพลันจะเกี่ยวข้องกับระบบประสาทเป็นหลัก

ข้อมูลทั่วไป

สารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนคลอรีนเป็นกลุ่มของสารเคมีที่มีความหลากหลายโดยส่วนประกอบของไฮโดรเจน คาร์บอนและคลอรีน ซึ่งสารเคมีในกลุ่มนี้หลายชนิดในปัจจุบันถูกระงับการใช้เนื่องจากความเป็นพิษที่สูงและการตกค้างสะสมในสิ่งแวดล้อมเป็นเวลานาน ทั้งนี้สารกำจัดแมลงกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการละลายในไขมันได้ดีมาก และเกิดการสลายตัวช้า จึงพบการสะสมในสิ่งแวดล้อมเป็นเวลานานและมีความเสี่ยงสูงในการปนเปื้อนในห่วงโซ่อาหารสามารถแบ่งตามสูตรโครงสร้าง (ภาพที่ ๔) ได้เป็น ๓ กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. กลุ่ม diphenyl aliphatic compound เช่น DDT, methoxychlor, perthane และ dicofol เป็นต้น
2. กลุ่ม hexachlorocyclohexane และอนุพันธ์ เช่น benzene hexachloride, lindane, gamma-hexachlorocyclohexane และ paradichlorobenzene เป็นต้น
3. กลุ่ม cyclodienes เช่น aldrin, dieldrin, endrin, chlordane, heptachlor, endosulfan และ isobenzan เป็นต้น



ภาพที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของสารในกลุ่ม organochlorine⁵

ทางในการสัมผัสสารพิษ

การรับสารพิษสามารถเกิดขึ้นได้จากทั้งจากการกิน การสูดดมและการสัมผัส ซึ่งสารพิษในกลุ่มนี้จะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อได้รับโดยการกิน ขณะที่การดูดซึมจากการสัมผัสนั้นมีความผันแปรระหว่างสารแต่ละชนิดในกลุ่ม เช่น DDT จะถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ดี ขณะที่ cyclodienes จะถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนังได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

กลไกการเกิดพิษ

ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง ผ่านกลไกต่างๆ โดยที่กลไกการเกิดพิษสามารถจำแนกตามกลุ่มของสารพิษได้ดังนี้

✂ สารกลุ่ม diphenyl aliphatic compound จะมีกลไกการเกิดพิษจากการรบกวน sodium channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท โดยทำให้การเข้าของโซเดียมมาสู่เซลล์เพิ่มมากขึ้น แต่ลดหรือยับยั้งการออกจากเซลล์ของ potassium ทำให้ภายในเซลล์มีค่าเป็นบวกเพิ่มมากขึ้น และความต่างศักย์ลดลง เส้นประสาทจะอยู่ในสภาพของ depolarization ทำให้สัตว์มีอาการชัก

⁵ Gupta RC and Milatovic D. Organochlorine. In: Gupta RC, editor. Veterinary Toxicology Basic and Principle. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.587

พิษจลนศาสตร์

สารพิษกลุ่มนี้จะละลายได้ดีในไขมันจึงสามารถดูดซึมผ่านผิวหนังและเยื่อเมือกได้เป็นอย่างดี เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆอย่างรวดเร็ว ตรวจพบได้ในตับ ไตและสมอง ร่วมกับการสะสมที่เนื้อเยื่อไขมัน การเมตาบอลิซึมของสารกลุ่มนี้เกิดจากเอนไซม์ **mixed function oxidase** ที่ตับ ได้เป็นเมตาบอไลต์ที่มีความเป็นพิษสูงขึ้น การขจัดสารนี้ออกจากร่างกายจะผ่านทางน้ำดีออกทางระบบทางเดินอาหาร ทั้งนี้การเกิด **enterohepatic recycling** ของน้ำดีจะส่งผลให้เกิดการหมุนเวียนของสารกลุ่มนี้ในร่างกายนานเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าสารกลุ่มนี้สามารถขับผ่านทางน้ำนมได้อีกด้วย

ความเป็นพิษ

ความรุนแรงของการเกิดพิษจากสารพิษในกลุ่มนี้จะมีความแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยต่างๆ โดยปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้องได้แก่ ชนิดของสาร ทางในการได้รับ อายุของสัตว์ที่ได้รับสารพิษ ซึ่งหากเป็นลูกสัตว์ย่อมมีความเสี่ยงที่เกิดความเป็นพิษมากกว่าสัตว์ที่โตเต็มที่ รวมถึงสัตว์ที่โภชนาการด้านอาหารไม่ดีและสัตว์ที่ได้รับสารพิษบ่อยครั้งย่อมมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษเพิ่มมากขึ้นด้วย

ตารางที่ 4 สารกลุ่มออร์โธคลอรีนจำแนกตามความรุนแรงในการเกิดพิษ

กลุ่มที่มีความเป็นพิษรุนแรง	กลุ่มที่มีความเป็นพิษปานกลาง
Aldrin Dieldrin Endosulfan Endrin	Chlordane DDT Heptachlor Kepone Lindane Mirex Toxaphene

ทั้งนี้สารกลุ่ม **cyclodienes** จะมีความเป็นพิษสูงสุดเมื่อเทียบกับสารพิษกลุ่มอื่นๆ ซึ่งค่าปริมาณสารที่ให้สัตว์ทดลอง แล้วทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง หรือ **50% (LD50)** ของสารต่างๆในกลุ่มออร์โธคลอรีนแสดงไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่า LD50 ของสารพิษกลุ่ม organochlorine ในสัตว์⁶

Compound	Rat oral LD50 (mg/kg)	Rabbit oral LD50 (mg/kg)
Lindane	76-190	500
Aldrin	39-60	65
Dieldrin	40	65
Endrin	3	12
Chlordane	283-1100	580
Endosulfan	18-76	74
Mirex	235->3,000	800
Kepone	95-125	345
Toxaphene	40-127	600

อาการพิษ

อาการพิษแบบเฉียบพลันที่พบจะเกี่ยวข้องกับระบบประสาทเป็นหลัก และแมวเป็นสัตว์ที่มีความไวต่อการเกิดพิษจากสารกลุ่ม organochlorine สูงที่สุด ระยะเวลาในการแสดงอาการพิษขึ้นกับปริมาณของสารพิษที่สัตว์ได้รับ โดยมีระยะตั้งแต่ ๕ นาที จนถึง ๒-๓ วันภายหลังจากได้รับสารพิษ สำหรับอาการเริ่มแรกที่พบคือ สัตว์จะแสดงอาการกระวนกระวาย ไวต่อการกระตุ้น การทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กัน กล้ามเนื้อสั่น นอกจากนี้ยังมีอาการ น้ำลายไหลหรือน้ำลายฟูมปากและอาเจียนร่วมด้วย ต่อจากนั้นจะพบการชักอย่างรุนแรงในลักษณะการชักเกร็งกระตุกทั้งตัวเป็นระยะ หรือที่เรียกว่า **intermittent clonic-tonic seizure** สัตว์อาจมีการเคี้ยวฟันหรือเกิดการเกร็งของขากรรไกรร่วมด้วย ในสัตว์บางตัวอาจพบการเดินเป็นวงกลม หรือเดินอย่างไม่มีจุดหมาย ล้มนอนและตายในที่สุด ทั้งนี้ขณะที่สัตว์ชักหรือภายหลังจากการชักอาจพบการเพิ่มขึ้นของอุณหภูมิร่างกาย ซึ่งอุณหภูมิที่พบส่วนใหญ่จะอยู่ระหว่าง (106°F -108°F)

พยาธิสภาพ

วิการที่พบอาจไม่เด่นชัดในสัตว์ที่ตายอย่างเฉียบพลัน กรณีที่ก่อนสัตว์ตายมีอาการชักหรือมีไข้สูงเป็นเวลานาน อาจพบการบวมของอวัยวะภายใน และจุดเลือดออกที่อวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เยื่อหุ้มหัวใจ ในส่วนของปอดอาจพบการคั่งของเลือด ขณะที่พบการบวมน้ำร่วมกับเลือดคั่งที่สมองและไขสันหลังได้

⁶ Gupta RC and Milatovic D. Organochlorine. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.588

การวินิจฉัย

พิจารณาได้จาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ♥ การตรวจปริมาณของสารพิษจากตัวอย่างเลือดและเนื้อเยื่อ เช่น ดับ สมอง ไตและเนื้อเยื่อไขมันกรณี
ที่สัตว์ตาย

การรักษา

เนื่องจากไม่มียาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะต่อสารในกลุ่มนี้ การรักษาจึงมุ่งเน้นเพื่อการกำจัดสารพิษออกจาก
ร่างกาย ลดความเป็นพิษร่วมกับการแก้ไขตามอาการด้วยวิธีการต่างๆ ดังนี้

1. การกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ
 - ✖ กรณีที่ได้รับสารพิษผ่านการสัมผัสผิวหนัง ให้ล้างบริเวณที่สัมผัสด้วยน้ำสะอาดและสบู่หลายๆ
ครั้ง
 - ✖ กรณีได้รับสารพิษโดยการกิน ให้สารช่วยการดูดซับ เช่น activated charcoal ขนาด 1-2 g/kg
ด้วยการป้อนให้กิน หรืออาจให้ mineral oil เพื่อช่วยในการละลายสารพิษแล้วขับออกจาก
ร่างกายโดยไม่ดูดซึม ทั้งนี้การให้สารช่วยการดูดซับดังกล่าวจะให้ผลดีกรณีที่เกิดขึ้นภายใน 4 ชั่วโมง
ภายหลังการได้รับพิษ
2. การให้ยาระงับการชัก เช่น diazepam, phenobarbital หรือ pentobarbital เพื่อควบคุมการชัก
ทั้งนี้การพยากรณ์โรคจะอยู่ในช่วงปานกลางถึงดี ขึ้นกับขนาดของสารพิษที่ได้รับและความรวดเร็วใน
การแก้ไขอาการพิษ

1.3 สารกำจัดแมลงกลุ่มไพรีทริน (pyrethrins) และกลุ่มไพรีทรอยด์ (pyrethroid)

ประเด็นสำคัญ

- ☒ สารกำจัดแมลงในกลุ่มไพรีทริน (pyrethrins) เป็นสารที่สกัดจากพืชธรรมชาติ ขณะที่สารกลุ่มไพรีทรอยด์ (pyrethroid) เป็นสารสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติเหมือนสารกลุ่มไพรีทรินแต่มีความคงตัวมากกว่า
- ☒ สารกลุ่ม pyrethroid สามารถแบ่งย่อยได้อีกเป็น ๒ ชนิด คือ Type I pyrethroid และ Type II pyrethroid
- ☒ สารทั้งสองกลุ่มจะมีกลไกการเกิดพิษที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ sodium channel โดยรบกวนกระบวนการเปิดและปิด มีผลให้การเปิดและปิดของ sodium channel เกิดขึ้นช้าลง ทำให้เซลล์ถูกกระตุ้น เกิด hyperexcitability ของเซลล์

ข้อมูลทั่วไป

สารกำจัดแมลงในกลุ่มไพรีทริน (pyrethrins) เป็นสารที่สกัดจากพืชในตระกูลดอกเบญจมาศ (chrysanthemum flowers) ขณะที่สารกลุ่มไพรีทรอยด์ (pyrethroid) เป็นสารสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติเหมือนสารกลุ่มไพรีทริน แต่มีความคงตัวสูงกว่าไม่สลายตัวง่ายเหมือนกลุ่ม pyrethrins โดยสารกลุ่ม pyrethroid สามารถแบ่งย่อยได้อีกเป็น ๒ ชนิด คือ Type I pyrethroid และ Type II pyrethroid ซึ่งสมาชิกของสารแต่ละกลุ่มมีรายละเอียดดังนี้

- ☒ สารกลุ่ม pyrethrin เช่น pyrethrin I & II, cinerin I & II และ jasmolin I & II
- ☒ สาร pyrethroid กลุ่มที่ 1 (Type I pyrethroid) เช่น allethrin, bifenthrin, permethrin, phenothrin, remethrin, sumithrin, tefluthrin และ tetramethrin
- ☒ สาร pyrethroid กลุ่มที่ 2 (Type II pyrethroid) เช่น cyfluthrin, cyhalothrin, cypermethrin, deltamethrin, flumethrin, fluvalinate, fenvalerate และ talomethrin

สารพิษกลุ่มนี้มีการนำมาใช้ในรูปแบบที่ใช้ภายนอก การสัมผัสของสารกลุ่มนี้จึงเป็นการสัมผัสกับผิวหนังเป็นหลัก ซึ่งสาร pyrethrin สามารถเข้าสู่ร่างกายของคนและสัตว์โดยการกินและการสูดดมเป็นหลัก ขณะที่การดูดซึมผ่านทางผิวหนังเกิดขึ้นน้อยมาก อีกทั้งสาร pyrethrin เมื่อสัมผัสกับอากาศจะถูกออกซิไดส์ได้ง่ายไปเป็นสารที่ไม่มีความเป็นพิษ จึงไม่พบการตกค้างของสารนี้ในสิ่งแวดล้อม

สำหรับสาร pyrethroid ทั้งสองกลุ่มจะมีโครงสร้างที่แตกต่างกัน ส่งผลให้ก่อให้เกิดความเป็นพิษที่ต่างกันระหว่างทั้งสองกลุ่ม ทั้งนี้สาร pyrethroid กลุ่มที่ ๒ จะมีไซยาไนด์ (cyanide, CN) อยู่ในสูตรโครงสร้าง ทำให้สารกลุ่มที่ ๒ นี้มีความเป็นพิษสูงกว่าสารกลุ่มที่ ๑

ปัจจุบันทั้งไพรีทรินและไพรีทรอยด์ ได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการกำจัดแมลงชนิดต่าง ๆ ทั้งทางการเกษตรและทางสาธารณสุข ทั้งยังมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นแทนที่สารกลุ่ม OPs และ CBs โดยนิยมใช้ไพรีทรอยด์เป็นสารออกฤทธิ์ในผลิตภัณฑ์กำจัดยุงและแมลงในบ้านเรือน

ความเป็นพิษ

สารแต่ละชนิดในกลุ่มไพรีทรอยด์มีความรุนแรงในการเกิดพิษแตกต่างกันดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 อาการพิษ⁷

Mild pyrethroid toxicity	Moderate pyrethroid toxicity	Severe pyrethroid toxicity
Paresthaesia	CNS depression	Seizures
Nausea	Increased salivation	Coma
Headache	Fasciculations	Pulmonary oedema
Vomiting	Fever	Respiratory failure
Dizziness	Diaphoresis	
Fatigue	Blurred vision	
Anorexia		

กลไกการเกิดพิษ

สารทั้งสองกลุ่มจะมีกลไกการเกิดพิษที่เกี่ยวข้องกับการรบกวนการทำงานของ neuronal voltage-sensitive sodium channels โดยมีผลให้การปิดของ sodium channel เกิดขึ้นช้าลง ซึ่งการยืดระยะเวลาเข้าสู่เซลล์ของโซเดียมไอออนหรือที่เรียกว่า “a sodium ‘tail current’” นี้ ทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ลดลง เกิด hyperexcitability ของเซลล์ โดยที่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม Type II pyrethroid จะยาวนานกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่ม Type I pyrethroid นอกจากนี้ Type II pyrethroid ยังมีผลยับยั้งการทำงานของ GABA-gated chloride channel รวมถึงอาจมีผลต่อ calcium channel อีกด้วย ซึ่ง channel ต่างๆที่ได้กล่าวถึงนี้พบที่ peripheral muscle, ต่อมเหงื่อ และระบบประสาทส่วนกลางเป็นจำนวนมาก

พิษจลนศาสตร์

สารพิษกลุ่มนี้ถูกดูดซึมผ่านผิวหนังได้น้อย แต่จะดูดซึมได้เป็นอย่างดีจากทางเดินอาหาร และเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะเกิดการกระจายตัวของสารไปยังเนื้อเยื่อต่างๆได้เป็นอย่างดี และพบที่เนื้อเยื่อที่มีไขมันสูง เช่น

⁷ Dr Michael Beasley and Dr Wayne Temple Pyrethroid toxicity and its management

<http://www.bpac.org.nz/BPJ/2013/December/docs/BPJ57-pyrethroid.pdf>

ระบบประสาทส่วนกลาง เนื้อเยื่อไขมัน ตับและไต เป็นหลัก การเปลี่ยนรูปของสารกลุ่มนี้ในร่างกายสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ **plasma esterase** และปฏิกิริยา **oxidation** ซึ่งเมตาบอไลต์ที่เกิดขึ้นจะจับกับ **glucuronic acid** แล้วละลายน้ำได้ดีขึ้น ทำให้ขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะได้ ซึ่งแมวเป็นสัตว์ที่มีความบกพร่องในกลไกดังกล่าว จึงมีความไวต่อการเกิดพิษสูง

อาการพิษ

ความรุนแรงของการเกิดพิษจะสัมพันธ์กับชนิดของสัตว์ที่ได้รับสารพิษและชนิดของสารพิษตลอดจนขนาดของสารพิษที่ได้รับ โดยค่า LD_{50} ของสารพิษในกลุ่ม **Type I pyrethroid** และ **Type II pyrethroid** แสดงไว้ในตารางที่ 7 ซึ่งอาการเริ่มต้นของการได้รับสารพิษมักปรากฏอย่างรวดเร็วภายใน ๓๐ นาทีภายหลังจากได้รับสารพิษ

ตารางที่ 7 ค่า LD_{50} ของสารพิษกลุ่ม **Type I pyrethroid** และ **Type II pyrethroid** ในสัตว์ชนิดต่าง ๆ⁸

compounds	Rat oral LD50 (mg/kg)
Type I	
Pyrethrin I	900
Allethrin	680
Tetramethrin	4,640
Resmethrin	100
Permethrin	2,000
Type II	
Cypermethrin	500
Deltamethrin	31
Fenvalerate	450
Fluvalinate	1,000

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง

อาการที่พบจากการได้รับสารพิษทั้งสองกลุ่มจะมีลักษณะแบบเดียวกัน ได้แก่ น้ำลายไหลมากผิดปกติ อาเจียน ตื่นเต้นกระวนกระวาย กล้ามเนื้อสั่น การทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กัน หายใจลำบาก อ่อนแรง ล้มนอนและตายในที่สุด

⁸ Ensley SM. Pyrethrins and pyrethroids. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.594

ระบบและผลกระทบจากการได้รับสารพิษ

- ♥ การเกิดมะเร็ง สารในกลุ่มออการ์โนคลอรีนหลายชนิด เช่น DDT mirex, chlordane and toxaphene เป็นสารก่อมะเร็ง โดยมีรายงานที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการได้รับสาร DDT กับการเกิดมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งตับอ่อน รวมถึงการเกิดมะเร็งเต้านมจากการได้รับสารกลุ่มออร์การ์โนคลอรีนอีกด้วย
- ♥ ผลกระทบต่อการพัฒนาของสมอง
- ♥ ผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์
- ♥ ผลกระทบต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยพิจารณาได้จาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก
 2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- ☠ การตรวจปริมาณของสารพิษจากตัวอย่างเลือดและเนื้อเยื่อ เช่น ตับ สมอง ไตและเนื้อเยื่อไขมันกรณีที่เสียชีวิต

การรักษา

เนื่องจากไม่มียาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะต่อสารในกลุ่มนี้ การรักษาจึงมุ่งเน้นเพื่อกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย ลดความเป็นพิษร่วมกับการแก้ไขตามอาการด้วยวิธีการต่างๆ ดังนี้

1. การกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ
 - ◆ กรณีที่ได้รับสารพิษผ่านการสัมผัสผิวหนัง ให้ล้างบริเวณที่สัมผัสด้วยน้ำสะอาดและสบู่ซ้ำหลายๆ ครั้ง
 - ◆ กรณีได้รับสารพิษโดยการกิน ให้สารช่วยการดูดซับ เช่น activated charcoal ขนาด ๑-๒ g/kg ด้วยการบ้วนให้กิน ทั้งนี้การให้สารช่วยการดูดซับดังกล่าวจะให้ผลดีกรณีที่ให้ภายใน ๔ ชั่วโมงภายหลังการได้รับพิษ
2. การให้ยาระงับการชัก เช่น diazepam, phenobarbital หรือ pentobarbital เพื่อควบคุมการชัก
3. ให้ atropine ร่วมด้วยในรายที่มีน้ำลายไหลมาก และเพื่อช่วยลดการบีบตัวของทางเดินอาหาร

1.4 สารกำจัดแมลงอะมิทราซ (Amitraz)

ประเด็นสำคัญ

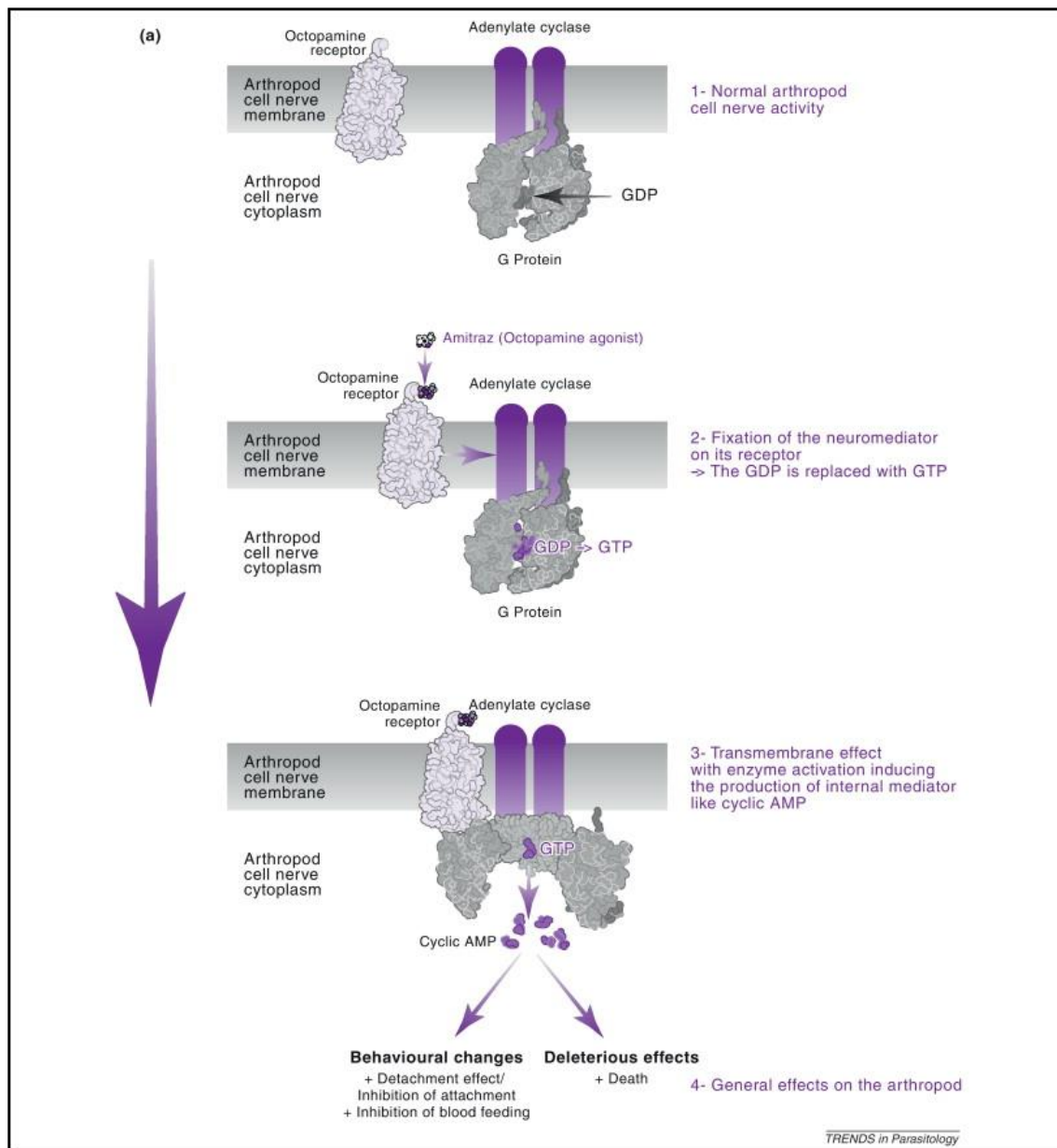
- ☠ อะมิทราซเป็นสารกำจัดแมลงที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์เพื่อป้องกันและกำจัดแมลงที่รบกวนสัตว์เลี้ยงและปศุสัตว์ ทั้งยังใช้ในการกำจัดไร้เรื้อนชุมขน และใช้ในการกำจัดเห็บหมัดด้วย
- ☠ กลไกการเกิดพิษพบว่าอะมิทราซมีฤทธิ์เป็น **alpha 2-adrenergic agonist** และ **monoamine oxidase inhibitor (MAOI)** มีผลต่อระบบประสาทและระบบหลอดเลือดและหัวใจ
- ☠ แมวจะมีความไวในการเกิดพิษ รวมถึงสุนัขกลุ่มทอยส์เช่น พุดเดิ้ล ชิสุและชีวาว่า
- ☠ ห้ามใช้อะมิทราซในลูกสุนัขที่มีอายุต่ำกว่า 4 เดือน

ข้อมูลทั่วไป

อะมิทราซเป็นสารกำจัดแมลงที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์เพื่อป้องกันและกำจัดแมลงที่รบกวนสัตว์เลี้ยงและปศุสัตว์ ทั้งยังใช้ในการกำจัดไร้เรื้อนชุมขน และใช้ในการกำจัดเห็บหมัดด้วย โดยผลิตภัณฑ์ที่มีอะมิทราซเป็นส่วนประกอบมีด้วยกันหลายรูปแบบ อาทิ รูปผง ปอลกคอสเปรย์และรูปน้ำสำหรับจุ่มอาบ เป็นต้น ความเป็นพิษจากสารพิษชนิดนี้มักเกิดจากการกินผลิตภัณฑ์ที่มีสารอะมิทราซเป็นส่วนผสมหรือจากการใช้อย่างไม่ถูกวิธี

กลไกการเกิดพิษ

อะมิทราซกำจัดไร เห็บและปรสิตชนิดอื่นๆ โดยการขัดขวางการทำงานของระบบประสาท ทำให้ส่วนปากของเห็บเป็นอัมพาตและไม่สามารถดูดเลือดจากตัวโฮสต์ได้ ขณะที่การได้รับอะมิทราซปริมาณมากจะก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ซึ่งกลไกการเกิดพิษพบว่าอะมิทราซมีฤทธิ์เป็น **alpha 2-adrenergic agonist** และ **monoamine oxidase inhibitor (MAOI)** มีผลต่อระบบประสาทและระบบหลอดเลือดและหัวใจ ทำให้เกิดการกีดการทำงานของระบบประสาท ลดระดับการรู้สึกตัว กัดการหายใจ หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ ความดันเลือดต่ำ อุณหภูมิร่างกายลดลง และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูงจากการขัดขวางการหลั่งสารอินซูลินได้ นอกจากนี้การที่อะมิทราซสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ **monoamine oxidase** ซึ่งทำหน้าที่ในการสลายสารสื่อประสาท **norepinephrine** และ **serotonin** จึงส่งผลกระทบต่อระบบประสาท ทั้งยังมีรายงานว่าอะมิทราซมีผลยับยั้งการหลั่ง **prostaglandin** อีกด้วย



ภาพที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ Amitraz⁹

⁹ Beugnet F. and Franc M., 2012. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. *Trend in Parasitology*, 28, 267-279.

พิษจลนศาสตร์

อะมิทราซถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และจะเริ่มแสดงอาการความเป็นพิษภายใน ๓๐ นาทีถึง ๒ ชั่วโมงหลังการได้รับสารพิษ ขณะที่การดูดซึมจากผิวหนังเกิดขึ้นได้น้อย เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะเกิดการกระจายตัวของสารไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ และพบความเข้มข้นสูงที่ตับ ลำไส้ น้ำดีและดวงตา การเปลี่ยนรูปของอะมิทราซเกิดขึ้นที่ตับได้เป็นสารเมตาบอไลต์ทั้งที่มีความเป็นพิษเพิ่มขึ้นและที่ไม่มีความเป็นพิษ ทางหลักในการขับอะมิทราซออกจากร่างกายจะผ่านทางปัสสาวะ และบางส่วนขับออกทางอุจจาระ

อาการพิษ

ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากอะมิทราซสามารถแบ่งได้เป็น ๒ ประเภทหลักคือ ความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน และความเป็นพิษแบบเรื้อรัง กล่าวคือ

1. ความเป็นพิษแบบเฉียบพลัน (Acute toxicity)

อาการพิษมักปรากฏภายใน ๓๐ นาทีถึง ๒ ชั่วโมงภายหลังจากการได้รับสารพิษ โดยอาการที่แสดงประกอบด้วย การคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย หัวใจเต้นช้าผิดปกติ ความดันต่ำและอุณหภูมิร่างกายต่ำ และหากส่วนประกอบในผลิตภัณฑ์มี xylene หรือ propylene oxide รวมอยู่ด้วย จะเหนี่ยวนำให้เกิดอาการทางระบบประสาท สัตว์จะซึม กล้ามเนื้อทำงานไม่สัมพันธ์กัน และไม่รู้สึกรู้สีกตัวได้ ทั้งนี้ค่า LD₅₀ ของอะมิทราซในสัตว์ชนิดต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 ค่า LD₅₀ ของอะมิทราซ ในสัตว์ชนิดต่าง ๆ¹⁰

ชนิดสัตว์	Oral LD50 (mg/kg)
หนูขาว	650
หนูเม็กซิ	1,600
สุนัข	100
หมู	100
หนูตะเภา	400
ลิงบาบูน	100

¹⁰ ประยุกต์จาก Gupta RC. Amitraz In: Gupta RC, editor. Veterinary Toxicology Basic and Principle.

2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.600-601

สุนัขกลุ่มทอยส์ เช่น ชิฮัววา (Chihuahua) มัลติส (Maltese) มินิเอเจอร์พินเชอร์ (Miniature pinscher) ปักกิ่ง (Pekingese) ปัก (Pug) และชิสุ (Shi tzu) มีความไวต่อการเกิดพิษที่ระบบประสาทส่วนกลางจากอะมิทราซมากกว่าสุนัขกลุ่มอื่นๆ ขณะที่แมวจะมีความไวในการเกิดพิษแม้ว่าจะได้รับสารพิษขนาดต่ำ นอกจากนี้ในสุนัขอายุมากจะมีความเสี่ยงในการเกิดความเป็นพิษที่เพิ่มมากขึ้น ทั้งยังห้ามใช้อะมิทราซในลูกสุนัขที่มีอายุต่ำกว่า ๔ เดือน

2. ความเป็นพิษแบบเรื้อรัง (chronic toxicity)

ความเป็นพิษแบบเรื้อรังจากอะมิทราซจะส่งผลกระทบต่อระบบต่อมไร้ท่อ ระบบสืบพันธุ์และการพัฒนาการและการเจริญเติบโต

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยพิจารณาได้จาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - 2.1 การตรวจติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจและความดันเลือด
 - 2.2 การตรวจค่าความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดและค่าชีวเคมี
 - 2.3 การตรวจระดับกลูโคสในเลือด

การรักษา

การรักษามุ่งเน้นเพื่อการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย ลดความเป็นพิษร่วมกับการแก้ไขตามอาการด้วยวิธีการต่างๆ ดังนี้

1. การกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ

⚠️ กรณีได้รับสารพิษโดยการกิน ให้สารช่วยการดูดซับ เช่น **activated charcoal** ขนาด ๑-๒ g/kg ด้วยการป้อนให้กิน ทั้งนี้การให้สารช่วยการดูดซับดังกล่าวจะให้ผลดีกรณีที่ให้ภายใน ๔ ชั่วโมงภายหลังการได้รับพิษ

⚠️ ไม่แนะนำให้กระตุ้นการอาเจียนหากสัตว์แสดงอาการพิษแล้ว

2. ให้ยาในกลุ่ม alpha2-adrenergic antagonist เช่น atipamezole ขนาด 50 µg/kg ด้วยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
3. ให้ยาระงับการชัก เช่น diazepam, phenobarbital หรือ pentobarbital เพื่อควบคุมการชัก
4. ให้ยาต้านการอาเจียน เช่น ondansetron ขนาด 0.1-0.2 mg/kg เข้าทางหลอดเลือดดำหรือการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

1.5 สารกำจัดแมลงฟิโปรนิล (Fipronil)

ประเด็นสำคัญ

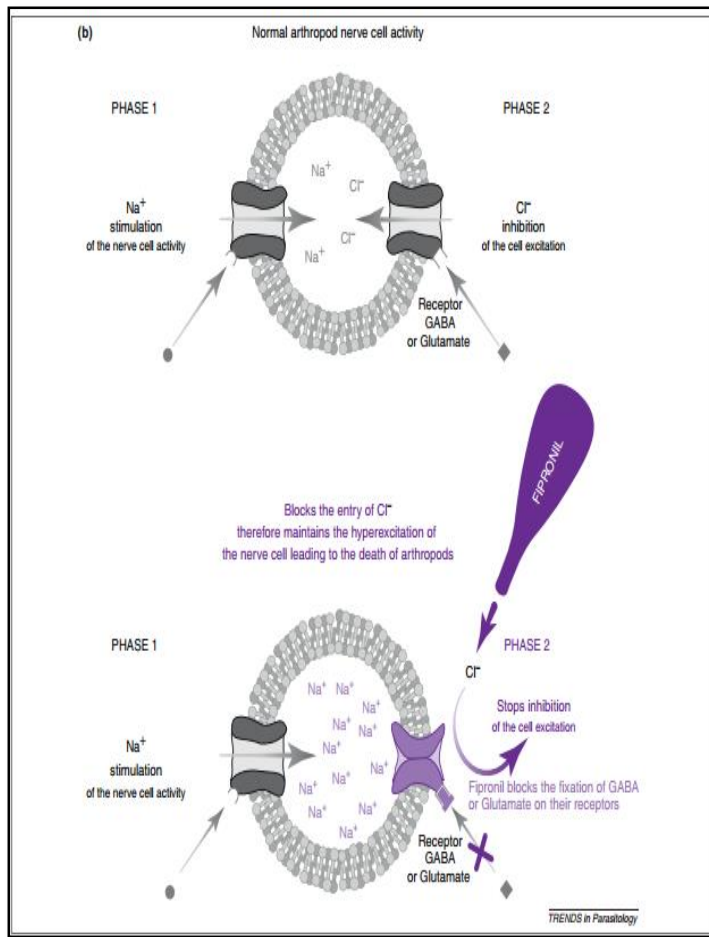
- ☒ Fipronil เป็นสารเคมีกลุ่ม **phenylpyrazole** ที่มีขอบเขตการกำจัดแมลงกว้าง และมีประสิทธิภาพในการกำจัดทั้งแมลงและสัตว์ขาปล้อง (arthropod) ได้อย่างดี โดยการนำสารเคมีในกลุ่มนี้ไปใช้ในการกำจัดแมลงนั้นจะครอบคลุมการกำจัด มด แมลงสาบ เห็บ หมัด ไร ปลวก เหา รวมถึงแมลงชนิดอื่นๆ
- ☒ กลไกหลักของการเกิดพิษคือ การออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด **GABA receptor-chloride complex** ทำให้เกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องที่ระบบประสาทส่วนกลาง
- ☒ Fipronil มีความสามารถในการเลือกจับ โดยจะจับเฉพาะ **glutamate-gated GABA chloride channel** ซึ่งพบเฉพาะในสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง

ข้อมูลทั่วไป

สารกำจัดแมลงฟิโปรนิลเป็นสารเคมีกลุ่ม **phenylpyrazole** ซึ่งเป็นสารชนิดใหม่ที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อการป้องกันและกำจัดปรสิตภายนอก เช่น เห็บ หมัด หรือไร สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มี **fipronil** เป็นส่วนประกอบและมีการนำมาใช้ในสัตว์เลี้ยงมีรูปแบบทั้งแบบสเปรย์ แบบสำหรับการหยอดลงบนผิวหนัง

กลไกการเกิดพิษ

Fipronil เป็นสารที่สามารถกำจัดทั้งแมลงและสัตว์ขาปล้อง (arthropod) ได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยกลไกหลักของการเกิดพิษคือการออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิด **GABA receptor-chloride complex** ทำให้เกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องที่ระบบประสาทส่วนกลาง เกิดอาการชัก หดความรู้สึกและตายได้ และแม้ว่า **ligand-gated GABA chloride channel** จะจำเป็นต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเช่นเดียวกัน แต่ **fipronil** มีความสามารถในการเลือกจับ โดยจะจับเฉพาะ **glutamate-gated GABA chloride channel** ซึ่งพบเฉพาะในสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ทำให้มีความจำเพาะต่อการเกิดพิษ และส่งผลให้สัตว์ไม่มีกระดูกสันหลังเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการได้รับผลกระทบสูงสุด



ภาพที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ ของ fipronil¹¹

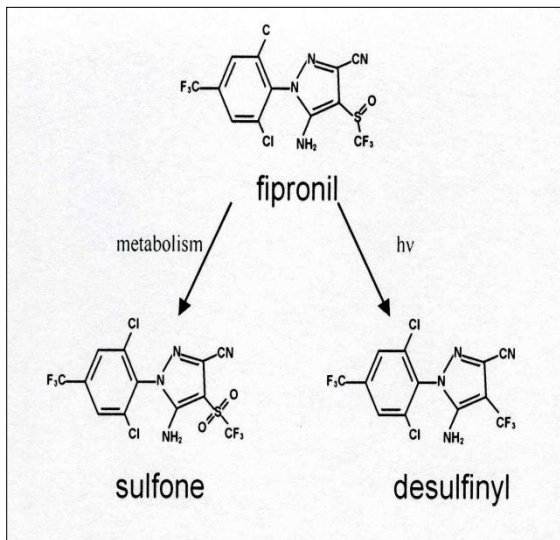
พิษจนศาสตร์

ภายหลังจากการหยด fipronil ลงบนผิวหนัง สารชนิดนี้จะกระจายและจับกับไขมันที่ผิวหนังและ hair follicle แล้วจึงเกิดการปล่อยตัวออกมาที่ผิวหนังอย่างช้าๆ ทำให้สารนี้สามารถออกฤทธิ์ควบคุมปรสิตภายนอกเช่น เห็บ หมัด ได้ยาวนาน โดยพบ fipronil ที่ผิวหนังของสุนัขภายหลังจากการหยดยาไปแล้ว ๑ เดือน การเปลี่ยนแปลงของสาร fipronil เกิดขึ้นที่ตับ ได้เป็นสารเมตาบอไลต์หลักคือ fipronil sulfone ซึ่งจะกระจายไปยังส่วนต่างๆของร่างกายได้เป็นอย่างดี และพบการสะสมในปริมาณสูงที่เนื้อเยื่อไขมัน สารนี้ขับออกทางอุจจาระเป็นหลัก

การเปลี่ยนแปลงของ fipronil นอกจากจะเกิดขึ้นภายในร่างกายของสิ่งมีชีวิตแล้ว ยังเกิดขึ้นตามธรรมชาติทั้งบนต้นไม้และบนดิน โดยมีแสงเป็นตัวกระตุ้น ได้เป็นเมตาบอไลต์หลายชนิด แต่เมตาบอไลต์สำคัญ

¹¹ Beugnet F. and Franc M., 2012. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. Trend in Parasitology, 28, 267-279.

ที่เกิดจากการสลายตัวเมื่อสัมผัสกับแสงแดดคือ **fipronil desulfinyl** (ภาพที่ 5) ซึ่งเมตาบอไลต์นี้จะมีความคงตัวสูง สามารถเกิดการสะสมในร่างกายที่เนื้อเยื่อไขมัน ทั้งยังมีความเป็นพิษต่อแมลงสูงกว่าสารตั้งต้นอีกด้วย



ภาพที่ 7 โครงสร้างของ fipronil และเมตาบอไลต์หลัก¹²

ทั้งนี้การเลือกจับและการเกิดพิษจะสัมพันธ์กับอัตราการเปลี่ยน **fipronil** ไปเป็นเมตาบอไลต์ เนื่องจากเมตาบอไลต์ที่เกิดขึ้นจะมีความจำเพาะและเลือกจับกับ **GABA receptor** ที่สูงกว่าสารตั้งต้นถึง 10 เท่า ดังนั้นหากเกิดการเปลี่ยนเป็นเมตาบอไลต์มากย่อมหมายถึงความจำเพาะและประสิทธิภาพในการทำลายแมลงจะเพิ่มมากขึ้น

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีรายงานในสัตว์เลี้ยง

แม้ว่า **fipronil** จะมีสารที่ความจำเพาะต่อการเกิดพิษในแมลงเป็นหลัก ทว่าพบรายงานการเกิดผลข้างเคียงในสัตว์เลี้ยง เช่น สุนัขหรือแมว ภายหลังจากการใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี **fipronil** เป็นส่วนประกอบ ซึ่งจากรายงานแล้วขอบเขตและอาการพิษที่พบมีความหลากหลายและมีปัจจัยที่เข้ามาเกี่ยวข้อง อาทิ การได้รับยาด้วยวิธีการที่ไม่ถูกต้องเช่น ได้รับโดยการกิน การใช้ร่วมกัน ปัญหาสุขภาพของสัตว์เลี้ยงที่มีอยู่ก่อนการได้รับยา รวมถึงความไวต่อสารเคมีของสัตว์แต่ละตัวที่ได้รับซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะตัว ทั้งนี้อาการข้างเคียงที่พบมีรายงานได้แก่ การเกิดขนร่วงบริเวณผิวหนังที่สัมผัสยา อาการทางระบบประสาท เช่น กระวนกระวาย พฤติกรรมเปลี่ยนเป็นดุร้าย การทำงานของขาไม่สัมพันธ์กัน ล้มนอน และเสียชีวิตในที่สุด

สำหรับอายุของสุนัขและแมวที่สามารถใช้ **fipronil** ได้นั้น ควรมีอายุไม่น้อยกว่า ๘ สัปดาห์ ทั้งนี้เพื่อป้องกันผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นอีกทางหนึ่ง

¹² ที่มา http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf



ภาพที่ 8 ลักษณะขนร่วงแบบเฉพาะที่ซึ่งเกิด
บริเวณที่หยอดยา fipronil ในรูปแบบยาหยอด
กำจัดเห็บหมัด¹³

อาการพิษ

เมื่อประเมินจากค่า LD_{50} ในสัตว์ชนิดต่างๆ แล้ว fipronil จัดได้ว่าเป็นสารที่มีความเป็นพิษระดับปานกลาง การสัมผัสสารพิษทางผิวหนังเพียงอย่างเดียวก่อให้เกิดความเป็นพิษได้น้อยหรือไม่เกิดเลย ขณะที่การได้รับสารพิษทางการกิน สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการพิษซึ่งมักเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท ได้แก่ เบื่ออาหาร กล้ามเนื้อสั่น การทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กัน ร้องคราง หรือมีพฤติกรรมดุร้าย

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยพิจารณาได้จาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

♥ การตรวจปริมาณของสารพิษจากตัวอย่างเลือดและเนื้อเยื่อ เช่น ตับ สมอง ไต เส้นขนและเนื้อเยื่อไขมัน

¹³ source: VIN website: <http://www.vin.com/>

การรักษา

เนื่องจากไม่มียาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะต่อสารในกลุ่มนี้ การรักษาจึงมุ่งเน้นเพื่อการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย ลดความเป็นพิษร่วมกับการแก้ไขตามอาการด้วยวิธีการต่างๆ ดังนี้

✂ การกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ

- ◆ กรณีที่ได้รับสารพิษผ่านการสัมผัสผิวหนัง ให้ล้างบริเวณที่สัมผัสด้วยน้ำสะอาดและสบู่ซ้ำหลายๆ ครั้ง
- ◆ กรณีได้รับสารพิษโดยการกิน ให้สารช่วยการดูดซับ เช่น **activated charcoal** ขนาด ๑-๒ g/kg ด้วยการป้อนให้กิน ทั้งนี้การให้สารช่วยการดูดซับดังกล่าวจะให้ผลดีกรณีที่ให้ภายใน ๔ ชั่วโมง ภายหลังการได้รับพิษ

1.6 สารกำจัดแมลงกลุ่ม macrocyclic lactone

ประเด็นสำคัญ

- ☠ สารกำจัดแมลงกลุ่ม macrocyclic lactone (MLs) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ดี ทั้งยังมีความเป็นพิษต่ำ จึงมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน
- ☠ วัตถุประสงค์ของการใช้เพื่อควบคุมและกำจัดปรสิตทั้งภายนอกและภายในของสัตว์ทั้งสัตว์เลี้ยงและสัตว์เศรษฐกิจ รวมถึงเพื่อป้องกันการติดพยาธิหัวใจในสุนัข และการกำจัดไรขี้เรื้อน
- ☠ ออกฤทธิ์โดยเข้าจับกับ glutamate-gated chloride ion channels ซึ่งพบที่ peripheral nervous system ของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ซึ่งการเข้าจับของสารที่เกิดขึ้นจะมีผลเพิ่ม permeability ของคลอไรด์ไอออนที่เยื่อหุ้มเซลล์ เกิดภาวะ hyperpolarization และทำให้ปรสิตเป็นอัมพาตและตายลงในที่สุด

สารกำจัดแมลงกลุ่ม macrocyclic lactone (MLs) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ดี ทั้งยังมีความเป็นพิษต่ำ จึงมีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันเพื่อควบคุมและกำจัดปรสิตทั้งภายนอกและภายในของสัตว์ทั้งสัตว์เลี้ยงและสัตว์เศรษฐกิจ รวมถึงเพื่อป้องกันการติดพยาธิหัวใจในสุนัข และการกำจัดไรขี้เรื้อนอีกด้วย ทั้งนี้สารชนิดแรกในกลุ่มนี้คือ ivermectin ซึ่งเป็นสารกึ่งสังเคราะห์จากเชื้อรา *Streptomyces avermitilis* และ *Streptomyces cyamagriseus* สำหรับ milbemycin เป็นยาในรูปยากินชนิดเม็ด สำหรับใช้เพื่อการป้องกันพยาธิหัวใจและพยาธิตัวกลมชนิดอื่นๆในระบบทางเดินอาหาร ขณะที่ selamectin ผลิตในรูปยาสำหรับหยดหลังในสุนัขและแมว เพื่อป้องกันพยาธิหัวใจและพยาธิตัวกลมในทางเดินอาหาร รวมถึงเพื่อควบคุมเห็บ หมัด และไร

สำหรับสารกลุ่มนี้ที่มีใช้ในปัจจุบันมีด้วยกันหลายชนิด ได้แก่ doramectin, eprinomectin, ivermectin, milbemycin, moxidectin และ selamectin

กลไกการเกิดพิษ

สารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็น γ -aminobutyric acid (GABA) agonist จะมีความสามารถในการเข้าจับกับ glutamate-gated chloride ion channels ซึ่งพบที่ peripheral nervous system ของสัตว์ไม่มีกระดูกสันหลัง ซึ่งการเข้าจับของสารที่เกิดขึ้นจะมีผลเพิ่ม permeability ของคลอไรด์ไอออนที่เยื่อหุ้มเซลล์ เกิดภาวะ hyperpolarization และทำให้ปรสิตเป็นอัมพาตและตายลงในที่สุด

สำหรับสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากสารในกลุ่มนี้น้อย เนื่องจาก P-glycoprotein ที่ blood brain barrier จะช่วยป้องกันการผ่านและการสะสมของสารนี้ในระบบประสาทส่วนกลาง อย่างไรก็ตาม สุนัขพันธุ์คอลลีและสุนัขกลุ่มที่ใช้ในปศุสัตว์มีความบกพร่องในการทำหน้าที่ของ P-glycoprotein จึงมีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการพิษมากยิ่งขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับสุนัขพันธุ์ต่างๆและสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมอื่นๆ

พิษจลนศาสตร์

Ivermectin จากการศึกษาในสัตว์กระเพาะเดี่ยวยพบกว่า ๙๕ % ของ Ivermectin ที่ให้โดยการกิน จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และส่วนใหญ่ของยาจะถูกขจัดออกจากร่างกายในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงผ่านทางอุจจาระโดยอาศัยกลไกที่เกี่ยวข้องกับ P-glycoprotein ขณะที่ยาบางส่วนจะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับด้วยปฏิกิริยา oxidation ทั้งนี้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ของ

Selamectin เป็นยาแบบเฉพาะที่ในรูปยาหยดหลังในสุนัขและแมวมีค่าเท่ากับ ๕ % และ 75% ตามลำดับ ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาในสุนัขและแมวเท่ากับ ๓ วัน และ ๑๕ ชั่วโมงตามลำดับ ค่า terminal elimination half-life ของสุนัขเท่ากับ ๑๑ วัน ขณะที่ในแมวจะมีระยะเวลาประมาณ ๘ วัน

สำหรับ Moxidectin จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร และพบระดับของยาสูงสุดในพลาสมาที่เวลาไม่กี่ชั่วโมงภายหลังการให้ยา ค่า terminal elimination half-life ประมาณ ๑๙ วัน

อาการพิษ

ส่วนใหญ่ของอาการพิษที่เกิดจากสารกลุ่มนี้จะสัมพันธ์กับระบบประสาท สำหรับกรณีที่เกิดความเป็นพิษอย่างเฉียบพลันจากการได้รับสารกลุ่มนี้ในปริมาณที่สูง สามารถเหินย่นำให้แสดงอาการผิดปกติได้ภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงหลังจากได้รับ โดยสัตว์จะแสดงอาการซึม การทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กันทำให้เดินเซ มีน้ำลายไหลมากผิดปกติ ทั้งนี้ความรุนแรงของอาการที่ปรากฏจะสัมพันธ์กับขนาดของสารที่ได้รับ สัตว์อาจล้ม นอนและหมดสติได้

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยพิจารณาได้จาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

♥ การตรวจปริมาณของสารจากตัวอย่างเลือดและเนื้อเยื่อ เช่น ตับ และเนื้อเยื่อไขมันจะเป็นการยืนยันการสัมผัสกับสารกลุ่มนี้

การรักษา

เนื่องจากไม่มียาต้านฤทธิ์ที่จำเพาะต่อสารในกลุ่มนี้ การรักษาจึงมุ่งเน้นเพื่อการกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย ลดความเป็นพิษร่วมกับการแก้ไขตามอาการด้วยวิธีการต่างๆ ทั้งนี้การกระตุ้นให้อาเจียนเป็นวิธีการที่แนะนำเพื่อการกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ กรณีที่ได้รับสารพิษแล้วไม่เกิน ๒ ชั่วโมง ทั้งยังควรให้สารช่วยการดูดซับ เช่น **activated charcoal** ขนาด ๑-๒ g/kg ด้วยการป้อนให้กินเพื่อช่วยการดูดซับดังกล่าวจะให้ผลดีกรณีที่ให้ภายใน ๔ ชั่วโมงภายหลังการได้รับพิษ

1.7 สารกำจัดแมลงกลุ่ม Neonicotinoids

ประเด็นสำคัญ

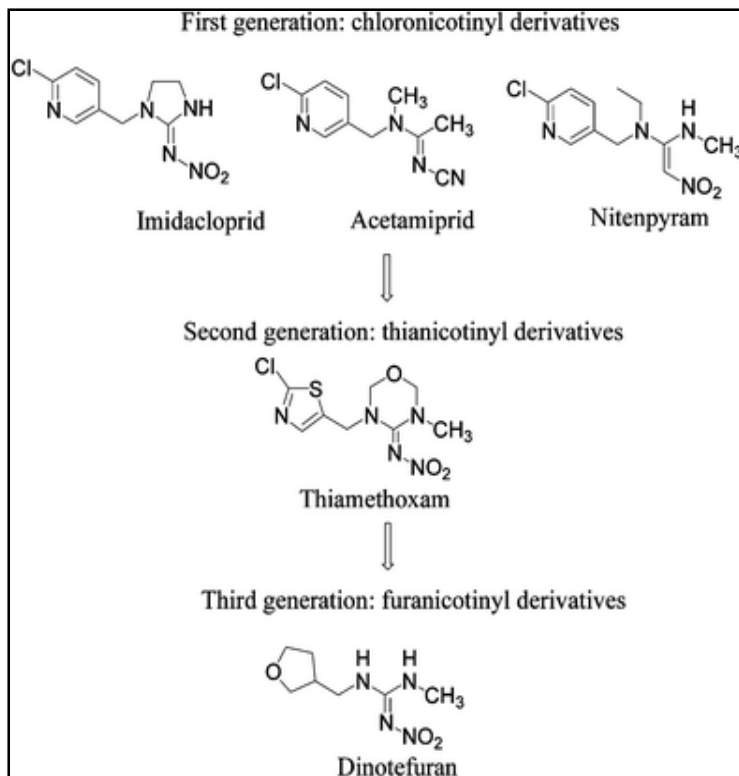
- ☠ สารกำจัดแมลงกลุ่ม Neonicotinoids เป็นสารกำจัดแมลงกลุ่มใหม่ที่มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ซึ่งจุดเด่นของสารเคมีในกลุ่มนี้ได้แก่ การที่สารมีความเป็นพิษสูงต่อแมลงซึ่งเป็นเป้าหมาย ทว่ามีพิษต่อสัตว์เลื้อยคลานด้วยนมต่ำ
- ☠ ออกฤทธิ์จับกับ post-synaptic nicotinic acetylcholine receptors หลายชนิดในระบบประสาท ส่วนกลางของแมลง ในลักษณะการจับที่ไม่ผันกลับ (irreversible) ซึ่งในช่วงแรกภายหลังการจับกับ receptor จะส่งผลให้เกิดการหลั่งของกระแสประสาท แล้วจึงเกิดการล้มเหลวต่อการส่งต่อกระแสประสาทในระยะต่อมา
- ☠ สารกำจัดแมลงในกลุ่มนี้ เช่น Imidacloprid Acetamiprid, Clothianidin, Dinotefuran และ Thiacloprid. โดย Imidacloprid เป็นสารกำจัดแมลงชนิดหลักที่นิยมใช้

ข้อมูลทั่วไป

สารกำจัดแมลงกลุ่มนีโอนิโคตินอยด์ (Neonicotinoids) เป็นสารกำจัดแมลงกลุ่มใหม่ที่มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ nicotine ซึ่งสารเคมีในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 3 generation ได้แก่

- ♣ 1st generation neonicotinoid ยกตัวอย่างเช่น Imidacloprid, Acetamiprid และ Nitenpyram เป็นต้น
- ♣ 2nd generation neonicotinoid ยกตัวอย่างเช่น Thiametoxam
- ♣ 3rd generation neonicotinoid ยกตัวอย่างเช่น Dinotefuran

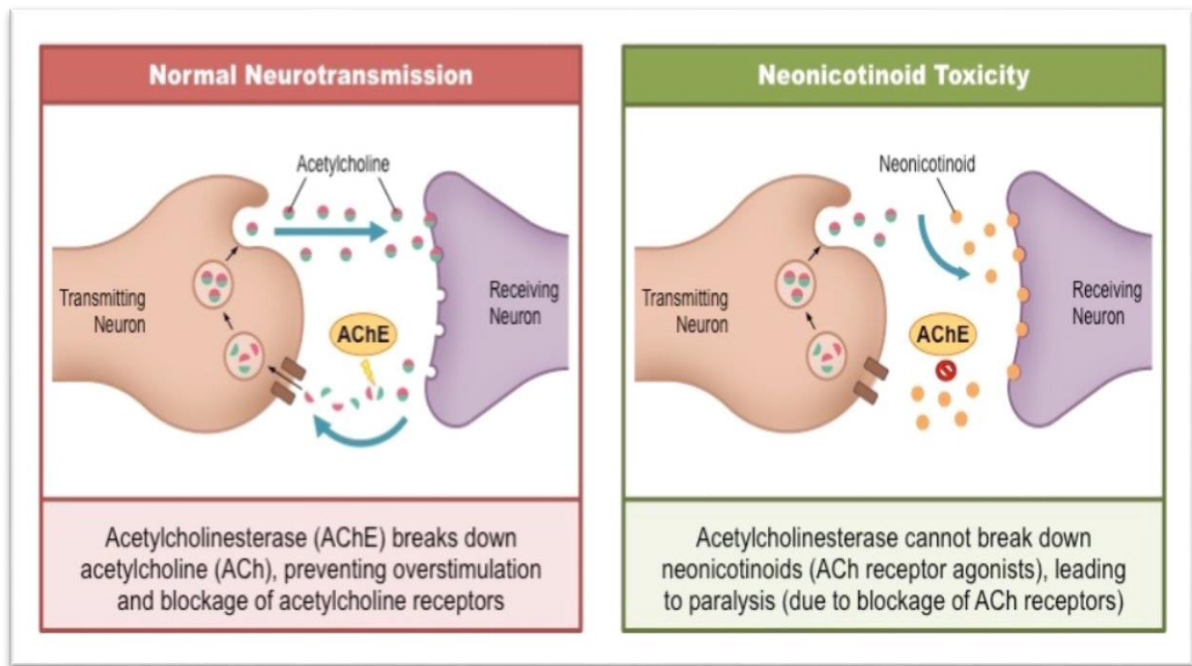
โดยสารแต่ละชนิดที่ได้กล่าวมาข้างต้นมีสูตรโครงสร้างดังแสดงในภาพที่ 9



ภาพที่ 9 โครงสร้างทางเคมีของสาร กลุ่ม
Neonicotinoids

กลไกการเกิดพิษ

สารเคมีในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์จับกับตัวรับชนิด **post-synaptic nicotinic acetylcholine receptors** หลายชนิดในระบบประสาท **junction** ในลักษณะการจับที่ไม่ผันกลับ (**irreversible**) ทำให้เกิดการสะสมของสารสื่อประสาท **acetylcholine** เพิ่มมากขึ้น ซึ่งในช่วงแรกภายหลังการจับกับ **receptor** จะส่งผลให้เกิดการหลั่งของกระแสประสาท แล้วจึงเกิดการล้มเหลวต่อการส่งต่อกระแสประสาทในระยะต่อมา แมลงที่ได้รับสารกลุ่มนี้จะได้รับผลกระทบจากการถูกรบกวนการทำงานของสารสื่อประสาท ทำให้เกิดการอ่อนแรง ไม่กินอาหาร เป็นอัมพาตและตายในที่สุด ทั้งนี้สารเคมีในกลุ่มนี้มีความจำเพาะต่อการออกฤทธิ์กับแมลง เนื่องจากสำหรับ **receptor** กลุ่มนี้พบเฉพาะที่ระบบประสาทส่วนกลางของแมลง ซึ่งแตกต่างจากในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่ **receptor** ประเภทนี้จะมีหลาย **subtype** และพบได้ทั้งที่ระบบประสาทส่วนกลางและ **neuromuscular**



ภาพที่ 10 กลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม neonicotinoids ที่เข้าจับกับ post-synaptic nicotinic acetylcholine receptors เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ acetylcholine esterase ไม่สามารถทำลายได้ ส่งผลให้เกิดการสะสมของ acetylcholine และเกิดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่อง ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับระบบการขนส่งกระแสประสาทนี้จะทำให้แมลงที่ได้รับสารเคมีเกิดอัมพาตและตายในที่สุด¹⁴

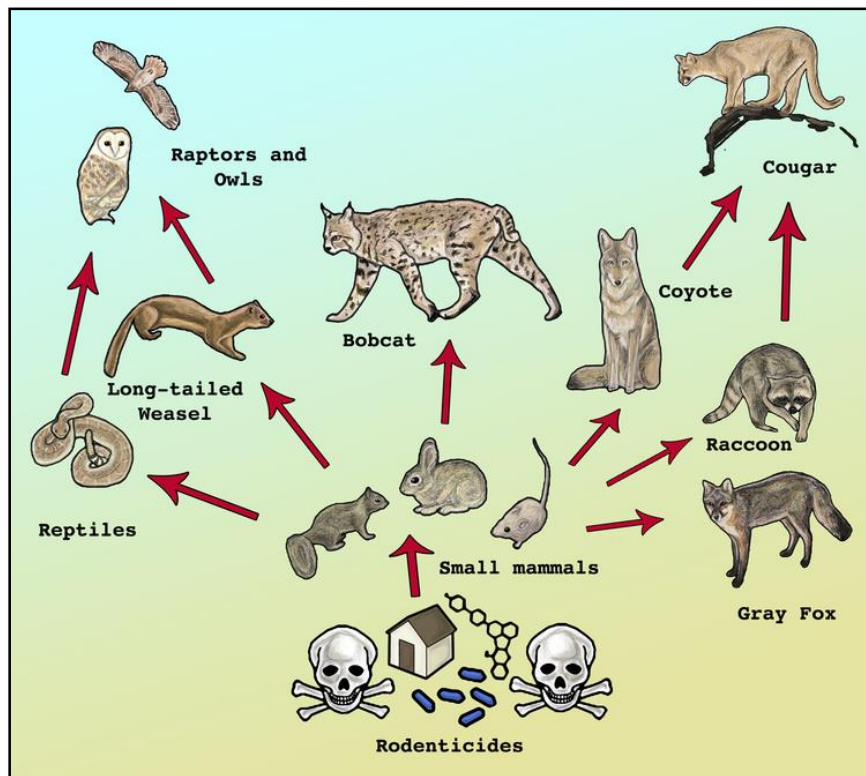
พิษจลนศาสตร์

ร่างกายสามารถได้รับสารผ่านการกิน การสัมผัสและการหายใจ ทั้งนี้ภายหลังจากได้รับสารพิษจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับผ่านทาง การกิน ขณะที่การได้รับสารพิษผ่านการสัมผัสจะมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในปริมาณเพียงเล็กน้อยเท่านั้น สารเคมีที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วจะกระจายตัวอย่างรวดเร็วไปยังเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ส่วนการเมตาบอลิซึมสารจะเกิดขึ้นที่ตับเป็นหลัก

¹⁴ <http://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-6-human-physiology/65-neurons-and-synapses/neurotransmitters.html>

2. สารกำจัดสัตว์ฟันแทะ (Rodenticides)

สัตว์ฟันแทะเป็นหนึ่งในศัตรูพืชที่มักก่อให้เกิดความเสียหายทั้งต่อผลผลิตทางการเกษตรและภายในบ้านเรือน อีกทั้งยังเป็นพาหะในการนำโรค เช่น โรคเลปโตสไปโรซิส ซึ่งเป็นโรคติดต่อจากสัตว์มาสู่คน ซึ่งสารที่ใช้ในการป้องกันและกำจัดสัตว์ฟันแทะนั้นมีด้วยกันหลายชนิด โดยในปัจจุบันสารเคมีที่มักนำมาใช้ในการกำจัดสัตว์ฟันแทะได้แก่ zinc phosphide สารต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม warfarin สารกลุ่มที่มีวิตามิน D3 เป็นส่วนประกอบ เป็นต้น ขณะเดียวกันก็มีสารบางชนิดที่ไม่มีการผลิตหรือมีการนำมาใช้ในครัวเรือนแล้ว อันเนื่องมาจากความเป็นพิษที่รุนแรง เช่น Tallium Yellow phosphorus รวมถึง Vacor (*N*-3-pyridylmethyl-*N'*-*p*-nitrophenylurea; PNU) ทั้งนี้สารกำจัดหนูทุกชนิดเป็นสารอันตราย ดังนั้นจึงควรให้ความระมัดระวังเมื่อต้องนำมาใช้งาน



ภาพที่ 11 ทางในการแพร่กระจายของสารพิษจากสัตว์ฟันแทะไปยังสัตว์ชนิดอื่นๆ¹⁵

¹⁵ <http://www.clawonline.org/ban-rodenticide-1/>

สำหรับการแบ่งประเภทของยากำจัดหนูนั้นสามารถใช้เกณฑ์ในการแบ่งได้หลายเกณฑ์ด้วยกัน เช่น ใช้ระยะเวลาการออกฤทธิ์เป็นเกณฑ์ จะสามารถจำแนกออกได้เป็น ๒ กลุ่มหลัก ได้แก่ กลุ่มยากำจัดหนูที่ออกฤทธิ์เร็ว เช่น Sodium fluoroacetate, Zinc phosphide (Zn_3P_2) และ strychnine เป็นต้น และ กลุ่มยากำจัดหนูที่ออกฤทธิ์ช้า เช่น ยากลุ่มที่มีผลขัดขวางการแข็งตัวของเลือด อย่างไรก็ตามในที่นี้จะแบ่งกลุ่มของยากำจัดหนูตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น ๒ กลุ่มหลัก คือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยไม่เกี่ยวข้องกับกลไกการแข็งตัวของเลือด (non-anticoagulant rodenticides) และกลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยมีกลไกขัดขวางการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant rodenticides) โดยจะกล่าวถึงยาในแต่ละกลุ่มดังนี้

1. ยากำจัดหนูกลุ่ม Non-anticoagulant rodenticides

1.1 ฟลูออโรอะซิเตต (fluoroacetate)

1.2 โคลีแคลซิเฟอรอล Cholecalciferol (Vitamin D3)

1.3 สตริกนีน (Strychnine)

1.4 โบรเมทาลีน (Bromethalin)

1.5 ซิงค์ ฟอสไฟด์ (Zinc phosphide)

2. ยากำจัดหนูกลุ่ม Anticoagulant rodenticides

2.1 First generation anticoagulant rodenticides

2.2 Second generation anticoagulant rodenticides

ทั้งนี้สารแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันดังรายละเอียดต่อไปนี้

2.1 ยากำจัดสัตว์ฟันแทะกลุ่ม Non-anticoagulant rodenticides

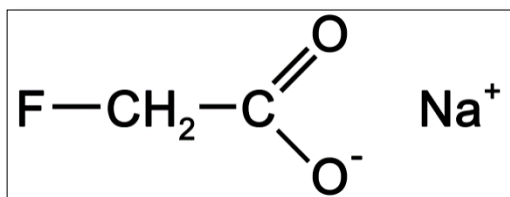
2.1.1 fluoroacetate (Sodium fluoroacetate, SMFA, compound 1080)

ประเด็นสำคัญ

- ☠ ฟลูออโรอะซิเตต (fluoroacetate) เป็นสารที่มีความเป็นพิษรุนแรงที่มีการนำมาใช้เพื่อกำจัดสัตว์ฟันแทะและศัตรูพืชชนิดอื่นๆ
- ☠ เมตาบอไลต์ของสารพิษชนิดนี้ คือ fluorocitrate (FC) เป็น competitive inhibitor ของเอนไซม์ aconitase จึงมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ใน TCA cycle ส่งผลให้กระบวนการภายในวัฏจักร TCA ต้องหยุดลง และเกิดการลดลงของพลังงานตามมา
- ☠ ระบบหลักที่ได้รับผลกระทบจากสารพิษชนิดนี้ ได้แก่ ระบบประสาท ระบบหลอดเลือดและหัวใจ ตลอดจนระบบทางเดินหายใจ

ข้อมูลทั่วไป

Sodium fluoroacetate (FA) เป็นสารสีขาว ที่ไม่มีกลิ่น ไม่มีรสชาติ สามารถละลายในน้ำได้ดี มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $\text{C}_2\text{H}_2\text{FO}_2\text{Na}$ (ภาพที่ 12) สารชนิดนี้สามารถพบได้ตามธรรมชาติจากพืชที่มีถิ่นกำเนิดในทวีปแอฟริกา ออสเตรเลีย รวมถึงอเมริกาใต้ ส่งผลให้ปศุสัตว์มีความเสี่ยงจากการได้รับสารพิษชนิดนี้ นอกจากนี้ fluoroacetate ยังเป็นเมตาบอไลต์หลักที่เกิดขึ้นภายหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัด 5-fluorouracil อีกด้วย ดังนั้นผลข้างเคียงและความเป็นพิษที่เกิดจากการได้รับยาเคมีบำบัดจึงมีอาการคล้ายคลึงกับการได้รับสารพิษ



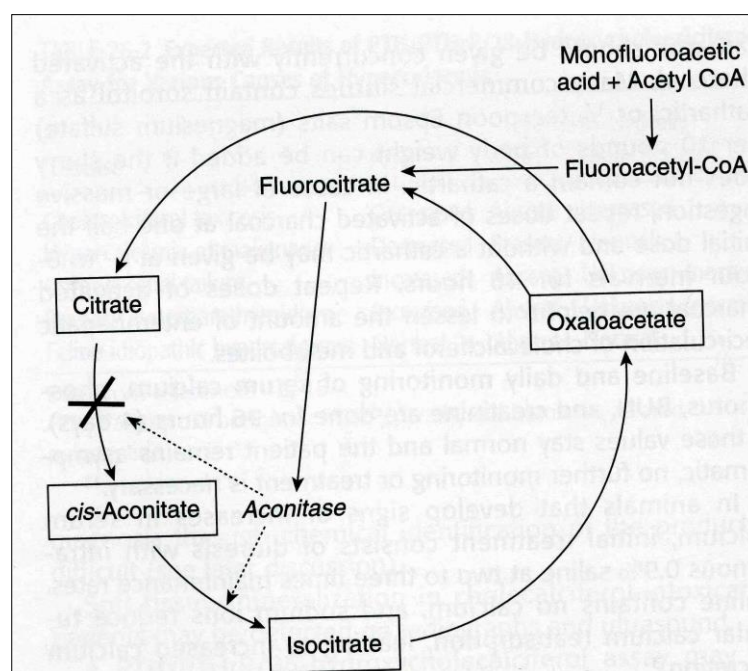
ภาพที่ 12 โครงสร้างทางเคมีของ fluoroacetate¹⁶

กลไกการเกิดพิษ

Sodium fluoroacetate เป็นสารที่มีความเป็นพิษรุนแรงและสามารถก่อความเป็นพิษต่อสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและแมลง สาเหตุที่สารชนิดนี้มีความเป็นพิษสูงเนื่องจากสารนี้มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ acetate ซึ่งมี

¹⁶ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sodium_fluoroacetate.png

บทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ โดย fluoroacetate จะจับกับ coenzyme A ได้เป็น fluoroacetyl CoA ซึ่งจะเข้าแทนที่ acetyl CoA ใน tricarboxylic acid cycle (TCA, Krebs cycle) แล้วทำปฏิกิริยากับเอนไซม์ citrate synthase ได้เมตาบอไลต์คือ fluorocitrate (FC) ซึ่งมีความเป็นพิษสูงและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aconitase ในลักษณะ competitive inhibitor จึงมีผลยับยั้งกระบวนการ oxidation ของ citric acid ทำให้กระบวนการภายในวัฏจักร TCA หยุดชะงัก (ภาพที่ 13) การสร้างพลังงานโดยเซลล์ต่างๆภายในร่างกายลดลง ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ citric acid และ lactic acid ในกระแสเลือด ค่าความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของเลือดลดลง ดังนั้นอวัยวะภายในร่างกายที่ใช้พลังงานสูง อาทิ สมอง หัวใจและปอด จึงเป็นอวัยวะหลักที่จะได้รับผลกระทบจากสารพิษ



ภาพที่ 13 กลไกของ fluoroacetate ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aconitase ในวัฏจักร TCA¹⁷

การสะสมของ citrate สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวกับไอออนของโลหะที่มีประจุบวกสอง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง แคลเซียม (Ca^{2+}) ทำให้ระดับของไอออนดังกล่าวลดลง ซึ่งการลดลงของไอออนในระบบประสาทส่วนกลางอาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการชักที่เกิดขึ้น

นอกจากนี้ทั้ง fluoroacetate และ fluorocitrate ต่างก็ผลต่อการทำงานของเอนไซม์ต่างๆเช่น mitochondrial citrate carrier, pyruvate dehydrogenase kinase, succinate dehydrogenase, glutamine synthetase, phosphofructokinase และ ATP-citrate lyase ด้วย

¹⁷ Paton KH. Sodium fluoroacetate. In: Clinical Veterinary Toxicology. Plumlee KH, editor. St Louis: Mosby Inc; 2004. p. 452.)

พิษจนศาสตร์

ทางในการรับสารพิษ fluoroacetate มีด้วยกัน ๓ ทาง ได้แก่ ทางการกิน ทางการหายใจและทางการสัมผัส โดยที่สาร fluoroacetate ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วทั้งจากทางเดินอาหารและจากทางเดินหายใจ นอกจากนี้ยังสามารถซึมผ่านผิวหนังในกรณีที่ผิวหนังมีแผลหรือรอยถลอกได้อีกด้วย การเมตาบอลิซึมของสารพิษเกิดขึ้นที่ตับ และทั้ง FA และ FC ในรูปเกลือจะถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก

อาการพิษ

Fluoroacetate เป็นสารที่มีความเป็นพิษสูง โดยสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการพิษที่รุนแรงทั้งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์ปีกและสัตว์ป่า แต่จะมีความเป็นพิษน้อยในสัตว์น้ำ โดยความไวต่อการเกิดพิษของสัตว์แต่ละชนิดแสดงไว้ในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 ปริมาณของสารที่ทำให้สัตว์จำนวนครึ่งหนึ่งจากทั้งหมดตาย (LD₅₀) ของ fluoroacetate ในสัตว์ชนิดต่าง ๆ¹⁸

ชนิดสัตว์	ปริมาณของสารที่ทำให้สัตว์จำนวนครึ่งหนึ่งจากทั้งหมดตาย (LD ₅₀)(มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว)
หนูขาว	0.1-0.22
หนูไมซ์	0.1
กระต่าย	0.34
หนูตะเภา	0.3
กระแต	3.0
สุนัข	0.05-1.0
แมว	0.2
นกอินทรี	1.25-5.0
โค	0.39
ควาง	0.22-0.44
หมี	0.5-1.0

สัตว์จะแสดงอาการพิษภายใน ๓๐ นาที ถึง ๔ ชั่วโมงภายหลังจากได้รับสารพิษ ทั้งนี้อาการทางคลินิกที่ปรากฏ ได้แก่ การชัก ร่วมกับการอาเจียน และถ่ายปัสสาวะแบบไม่สามารถควบคุมได้ ขาเหยียดเกร็ง การ

¹⁸ ประมวลจาก Gupta, 2012; Peterson and Talcott, 2013

ทำงานของระบบทางเดินหายใจและหัวใจล้มเหลว ซึ่งอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะการแสดงออกเป็นวงจร โดยแบ่งออกได้เป็น 3 ระยะ ดังนี้

- ♣ **ระยะที่ 1 (ระยะอ่อนแรง)** ระยะนี้สัตว์จะแสดงอาการซึม อ่อนแรง (ตัวอ่อนปวกเปียก) ระยะนี้เกิดขึ้นประมาณ 30 ถึง 120 นาที
- ♣ **ระยะที่ 2 (ระยะตื่นเต้น)** เมื่อเข้าสู่ระยะนี้สัตว์จะแสดงอาการกระวนกระวาย ตื่นเต้น ซึ่งระยะนี้จะนานประมาณ 30 นาที
- ♣ **ระยะที่ 3 (ระยะชัก)** สัตว์จะแสดงอาการเกร็ง กระตุกและเกิดการชักขึ้น ระยะนี้จะนานประมาณ 2 ถึง 4 นาที สัตว์ที่ได้รับสารพิษมักจะตายหลังจากแสดงอาการทางคลินิกในลักษณะวงจรที่กล่าวข้างต้นแล้ว 2 ถึง 4 รอบ ซึ่งสาเหตุการตายอาจเกิดได้จาก การขาดอากาศขณะชัก หัวใจหยุดเต้น หรือผลจากการกีดการทำงานของระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดร่วมกับการกีดการทำงานของระบบทางเดินหายใจและหัวใจ

นอกจากนี้ยังพบว่า ระบบของร่างกายที่ได้รับผลกระทบหลักและอาการพิษที่แสดงออกจะสัมพันธ์กับชนิดของสัตว์ที่ได้รับสารพิษ จึงแบ่งชนิดสัตว์ตามลักษณะการเกิดพิษและระบบของร่างกายที่ได้รับผลกระทบหลักได้เป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

- ✂ **กลุ่มที่ 1** หรือกลุ่มที่แสดงอาการเกี่ยวข้องกับการทำงานของหัวใจเป็นหลัก สัตว์ที่เป็นสมาชิกในกลุ่มนี้เป็นสัตว์กินพืช ได้แก่ กระต่าย แพะ แกะ วัวและม้า โดยสัตว์ในกลุ่มนี้จะไม่แสดงอาการทางระบบประสาท อาการพิษที่พบประกอบด้วย อาการกระวนกระวาย หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ ชีพจรเต้นเร็วแต่อ่อน ถ่ายอุจจาระหรือปัสสาวะในลักษณะที่ไม่สามารถควบคุมได้ บางรายอาจมีอาการสั่นของกล้ามเนื้อ การทำงานของขาไม่สัมพันธ์กัน รวมถึงพบอาการเสียด (colic) ในม้า ซึ่งสาเหตุการตายของสัตว์กลุ่มนี้มาจากภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว
- ✂ **กลุ่มที่ 2** หรือกลุ่มที่แสดงอาการทั้งระบบประสาทและหัวใจ สัตว์ที่เป็นสมาชิกในกลุ่มนี้ได้แก่ แมว หมู ลิง ซึ่งสัตว์ในกลุ่มนี้จะพบความเป็นพิษเกิดขึ้นที่ระบบประสาทส่วนกลางและหัวใจ สัตว์มักจะตายจากระบบการหายใจล้มเหลวในระหว่างที่มีการชัก หรืออาจมีสาเหตุจากหัวใจล้มเหลวได้
- ✂ **กลุ่มที่ 3** หรือกลุ่มที่แสดงอาการทางระบบประสาทเป็นหลัก สมาชิกในกลุ่มนี้ได้แก่ สุนัขและหนูตะเภา อาการที่พบในระยะเริ่มแรกได้แก่ กระวนกระวาย ไวต่อการกระตุ้นโดยสิ่งเร้าต่างๆ ก้าวร้าว

ร้องครางหรือหอนคล้ายเจ็บปวด มีอาการอาเจียนร่วมด้วย และเมื่ออาการพิษเพิ่มมากขึ้น สัตว์จะมีไข้สูง มีการเกร็งของกล้ามเนื้อ ซึ่งจะพบการชักเกิดขึ้นตามมา โดยลักษณะของการชักที่ปรากฏจะเรียกว่า intermittent tonic-clonic seizure ในตอนท้ายของการแสดงอาการ สัตว์จะอ่อนแรงและจะตายจากการหยุดหายใจอันเนื่องมาจากการทำงานของร่างกายที่มากจนเกินไปซึ่งซากของสัตว์ที่ตายจะเกิดการแข็งตัว (rigor mortis) อย่างรวดเร็วอีกด้วย

⌘ กลุ่มที่ 4 สัตว์ที่เป็นสมาชิกในกลุ่มนี้ได้แก่ หนูขาวและหนูแฮมสเตอร์ ซึ่งอาการหลักที่พบคือการทำงานของระบบทางเดินหายใจถูกกดและหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคพิจารณาจาก

- 1) ประวัติสัตว์ป่วย
- 2) การตรวจพิสูจน์ซากและลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา
- 3) การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยการส่งสิ่งอาเจียน สารที่ตกค้างในกระเพาะอาหาร ตลอดจนเนื้อเยื่อเช่น ตับ หรือไต เพื่อวิเคราะห์หาสารพิษ fluoroacetate

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential Diagnosis)

การรักษา

ไม่มียาต้านฤทธิ์ (antidote) ที่จำเพาะต่อสารพิษชนิดนี้ ดังนั้นแนวทางในการรักษาจึงมุ่งเน้นในเรื่องของการลดความเป็นพิษที่จะเกิดขึ้น (detoxification) ร่วมกับการรักษาตามอาการ

2.1.2 Cholecalciferol (Vitamin D3)

ประเด็นสำคัญ

- ☒ วิตามินดีเป็นสารประกอบพวก สเตอรอล ซึ่งมีคุณสมบัติป้องกันโรคมะเร็งผิวหนัง รูปแบบของวิตามินดีมีประมาณ 10 รูปหรือมากกว่า แต่มีเพียง 2 รูป ที่เกี่ยวข้องกับทางโภชนาการคือ ergocalciferol (Vitamin D₂) ซึ่งพบในพืช และ cholecalciferol (Vitamin D₃) ซึ่งพบในสัตว์
- ☒ ระยะเวลาหลังจากได้รับวิตามิน D3 จนแสดงอาการผิดปกติจะขึ้นกับรูปของวิตามินที่ได้รับ
- ☒ Active metabolite ของวิตามิน ดี คือ calcitriol ซึ่งสามารถจับกับ vitamin D receptor ได้มากกว่าสารตั้งต้นกว่า 500 เท่า และมีผลเพิ่มระดับของพลาสมาแคลเซียมและฟอสฟอรัสทำให้เกิดภาวะ Hypercalcemia ซึ่งจะกระทบต่อการทำงานของระบบหลอดเลือดและหัวใจ ระบบประสาท ระบบกล้ามเนื้อ ระบบทางเดินอาหาร

ข้อมูลทั่วไป

วิตามิน D ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active Vitamin D) เป็นอนุพันธ์ที่เกิดจากกลุ่ม sterol ซึ่งพบได้ทั้งในพืชและสัตว์ เกิดการเปลี่ยนรูปเมื่อสัมผัสกับรังสี ultraviolet (UV) ไปเป็นวิตามินที่พร้อมทำงานได้ คุณสมบัติของวิตามิน D ที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน จะมีหน้าที่ร่วมกับพาราไธรอยด์ฮอร์โมนส์ในการควบคุมสมดุลของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในพลาสมา Ergocalciferol (Vitamin D₂) เปลี่ยนรูปมาจาก ergosterol ซึ่งเป็น sterol ที่พบในพืชและจัดเป็นรูปที่พบได้บ่อยที่สุดของวิตามิน D ส่วนวิตามิน D₃ หรือ cholecalciferol ผลิตจาก 7-dehydrocholesterol ซึ่งเป็น sterol ที่พบในสัตว์ และมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์สูงกว่าวิตามิน D₂ ถึง ๒-๓๐ เท่า

วิตามิน D พบได้ทั้งในอาหารเช่น ในน้ำมันตับปลา ไข่แดง และได้จากการสังเคราะห์ที่ผิวหนังหลังได้สัมผัสกับรังสี UV ดังนั้นแหล่งของวิตามิน D จะแบ่งได้เป็น ๒ แหล่งหลักได้แก่จากอาหาร และจากการสังเคราะห์ที่ผิวหนัง กล่าวคือ จากอาหาร โดยได้วิตามิน D₃ (cholecalciferol) จากสัตว์ และวิตามิน D₂ (ergocalciferol) จากพืชจากการสังเคราะห์ของผิวหนัง โดยมีสารตั้งต้นคือ 7-dehydrocholesterol ซึ่งผลิตได้ที่ผนังลำไส้จาก cholesterol ทั้งนี้การสัมผัสกับแสงแดดเพียง ๑๕ นาที ก็เพียงพอต่อการได้รับวิตามิน D ตามที่ร่างกายต้องการในแต่ละวันแล้วทั้งนี้ Cholecalciferol เป็นสารที่สามารถสังเคราะห์ได้ตามธรรมชาติจากการที่สารตั้งต้นคือ 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ผิวหนังของสัตว์เลื้อยลูกด้วยนม สัมผัสกับแสง ultraviolet

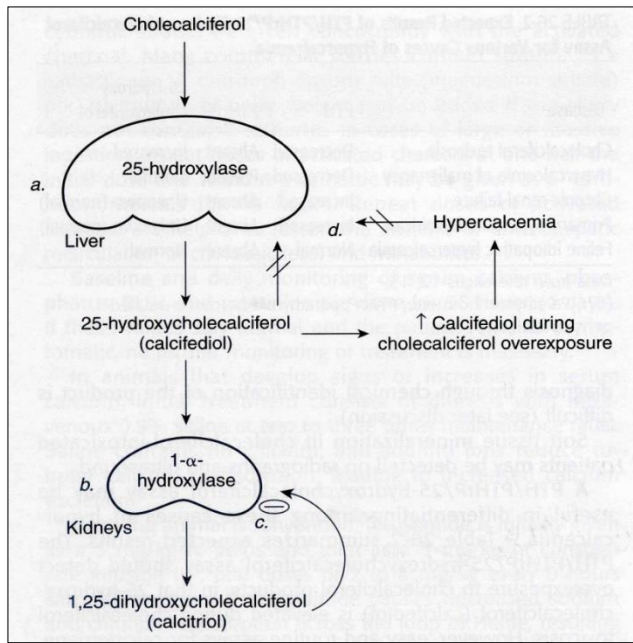
ทั้งนี้กระบวนการสังเคราะห์ดังกล่าวมีกลไกการควบคุมกระบวนการที่รัดกุม จึงยังไม่มีรายงานการเกิดพิษจากการสังเคราะห์วิตามิน ดี ตามธรรมชาติที่มากเกินไปกว่าปกติ ทั้งนี้

พิษจลนศาสตร์ของ **cholecalciferol**

เมื่อได้รับสารโดยการกิน **cholecalciferol** จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วแล้วจับกับ **Vitamin D-binding protein** ในพลาสมา ก่อนจะถูกส่งไปที่ตับ จากนั้น **cholecalciferol** จะถูกเปลี่ยนรูป (**metabolize**) อย่างรวดเร็วที่ **endoplasmic reticulum** และ **mitochondria** โดยเอนไซม์ **25-hydroxylase** ซึ่งเป็นเอนไซม์กลุ่ม **cytochrome P-450 mixed function oxidase** ได้เป็น **๒๕-hydroxycholecalciferol (calcifediol, ๒๕(OH)D₃)** ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์หลักที่มีการหมุนเวียนในร่างกาย โดยระดับปกติของเมตาบอไลต์ดังกล่าวสำหรับสุนัขและแมว อยู่ที่ ๖๐-๒๑๕ nmol/L (๒๔-๘๖ ng/ml) และ ๖๕-๑๗๐ nmol/L (๒๖-๖๘ ng/ml) ตามลำดับ ทั้งนี้ระดับของ **calcifediol** ที่เพิ่มขึ้นจะเป็น **negative feedback** ในการควบคุมการทำงานของเอนไซม์ **25-hydroxylase** ฤทธิ์ที่ได้รับ **cholecalciferol** ปริมาณสูงที่สามารถก่อให้เกิดความเป็นพิษได้จากการกิน ระดับของ **๒๕(OH)D₃** จะเพิ่มสูงขึ้นจากระดับปกติอย่างน้อย ๑๕ ถึง ๒๐ เท่า ในระยะเวลาอันรวดเร็วภายใน ๒๔ ชั่วโมง ซึ่งการสังเคราะห์จากนั้น **calcifediol**

กลไกการเกิดพิษ (**Mechanism of action**)

Calcitriol เป็นเมตาบอไลต์ที่ออกฤทธิ์สูงที่สุดและสามารถจับกับ **vitamin D receptor** ได้สูงกว่า **calcifediol** และ **cholecalciferol** ถึงกว่า ๕๐๐ และ ๑,๐๐๐ เท่าตามลำดับ โดย **calcitriol** จะเพิ่มระดับของพลาสมาแคลเซียมและฟอสฟอรัสผ่าน ๒ กระบวนการหลัก คือ การเพิ่มจำนวนของ **intestinal calcium-binding protein (calbindin)** ที่ **enterocyte** ซึ่งระดับของโปรตีนดังกล่าวจะสัมพันธ์โดยตรงกับการดูดซึมแคลเซียมที่ลำไส้ ดังนั้นเมื่อระดับของโปรตีน **calbindin** เพิ่มสูงขึ้นการดูดซึมแคลเซียมที่ระบบทางเดินอาหารย่อมสูงขึ้นด้วย ขณะที่อีกหนึ่งกระบวนการที่เกิดขึ้นคือ การกระตุ้นการดึงแคลเซียมและฟอสฟอรัสจากกระดูกมาสู่พลาสมาทำให้ระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นดังแสดงในภาพที่ 14



ภาพที่ 14 กลไกการเปลี่ยนวิตามิน D3 โดยตับและไตไปเป็น calcitriol ซึ่งเป็น active metabolite ที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมา รวมถึงกระบวนการควบคุมแบบย้อนกลับทางลบ (negative feedback) ¹⁹

ดังนั้นการได้รับ วิตามิน D3 ที่มากเกินไป จะส่งผลให้เกิดภาวะความผิดปกติต่างๆตามมาดังนี้

- ♥ เกิดภาวะ Hypercalcemia ซึ่งจะกระทบต่อการทำงานของหัวใจ ทำให้หัวใจทำงานผิดปกติ โดยจะพบอัตราการเต้นของหัวใจที่ช้าและผิดปกติ นอกจากนี้เมื่อทำการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, EKG) จะพบว่าช่วง Q-T segment จะสั้นลง และมี P-R interval ที่กว้างมากขึ้น
- ♥ กรณีที่ระดับของแคลเซียมในซีรัมสูงกว่า 14 mg/dl จะสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ hypercalcemic cardiac failure ได้
- ♥ เกิดการสะสมของเกลือแร่ที่เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue mineralization) โดยจะพบการสะสมของเกลือแร่ที่ไต ทางเดินอาหาร กล้ามเนื้อหัวใจ มัดกล้ามเนื้อ หลอดเลือดและเส้นเอ็น ส่งผลให้โครงสร้างในส่วนที่มีการสะสมของเกลือแร่เกิดการผิดปกติและลดประสิทธิภาพการทำงานของอวัยวะที่เกี่ยวข้อง

¹⁹ Morrow CK and Volmer PA. Cholecalciferol. In: Clinical Veterinary Toxicology. Plumlee KH, editor. St Louis: Mosby Inc; 2004. p. 449.

อาการทางคลินิก (clinical signs)

อาการทางคลินิกที่พบจะเป็นผลจากภาวะ hypercalcemia ร่วมกับ hyperphosphatemia ทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบประสาท ระบบกล้ามเนื้อ ระบบทางเดินอาหาร ระบบหลอดเลือดและหัวใจ รวมถึงระบบการทำงานของไต ซึ่งระยะเวลานับจากได้รับวิตามิน D₃ จนแสดงอาการผิดปกติจะขึ้นกับรูปของวิตามินที่ได้รับ หากได้รับวิตามิน D₃ อาการพิษมักปรากฏภายหลังการได้รับแล้วอย่างน้อย ๓๖ ถึง ๔๘ ชั่วโมง แต่หากได้รับในรูป Calcitriol หรืออนุพันธ์อื่นๆ จะพบว่าอาการพิษมักจะปรากฏเร็วกว่าคือ ๘ ถึง ๒๔ ชั่วโมง ซึ่งอาการทางคลินิกที่แสดงออกในช่วงเริ่มต้นที่พบในสุนัขและแมว ได้แก่ สัตว์จะซึม อ่อนแรง และเบื่ออาหาร จากนั้นจึงพบการอาเจียน ตื่นน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อย และมีภาวะร่างกายขาดน้ำ (dehydration) ทั้งนี้ระดับของแคลเซียมที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีผลเปลี่ยนการทำงานของ vasopressin ที่ท่อไต ทำให้ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นลดลง และปัสสาวะบ่อยขึ้น เมื่อทำการตรวจปัสสาวะจะพบว่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะจะต่ำกว่าปกติ (hyposthenuric) โดยมีค่าระหว่าง ๑.๐๐๒-๑.๐๐๖ อุจจาระมีสีดำคล้ำเนื่องจากมีเลือดออกในทางเดินอาหาร อาจพบการอาเจียนเป็นเลือดซึ่งอาการดังกล่าวนับเป็นอาการที่บ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคและมักพบเป็นอาการในช่วงท้ายๆ โดยการอาเจียนเป็นเลือดนี้เกิดจากการมีแผลหลุมเนื้อตายที่กระเพาะอาหาร และหากไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงที สัตว์ป่วยจะช็อคและตายภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง

ทั้งนี้สัตว์ที่ตายจากการได้รับวิตามินดีสูงกว่าปกติอาจมีสาเหตุจากการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ส่วนในกรณีที่สัตว์รอดชีวิตอาจต้องสูญเสียการทำงานของไตหรือกล้ามเนื้อและอาจพบปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติ (cardiac arrhythmia) รวมด้วย ทั้งนี้อาการทางคลินิกที่ปรากฏรวมถึงการรักษาอาจต้องใช้ระยะเวลานานกว่า ๑ สัปดาห์ เนื่องจากการสะสมของวิตามิน ดี ในไขมันร่วมกับการขับออกของเมตาบอไลต์อย่างช้าๆ

การวินิจฉัย (Diagnosis)

การวินิจฉัยความเป็นพิษอันเกิดเนื่องจากการได้รับวิตามิน D₃ สูงเกินปกติทำได้จาก

- 1) ข้อมูลประวัติที่บ่งชี้ถึงโอกาสการได้รับวิตามิน
- 2) อาการทางคลินิกที่ปรากฏ
- 3) การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

ซึ่งควรทำการตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเซรัมทั้งแบบ total และ ionized ร่วมกับการตรวจ blood urea nitrogen และค่า creatinine ซึ่งจะเพิ่มสูงขึ้นในกรณีที่เกิดพิษจากวิตามินดี ทั้งนี้ระดับปกติของโพแทสเซียมในเลือดในสุนัขที่โตเต็มที่แล้วจะมีค่าระหว่าง ๙.๕๐ – ๑๑.๕๐ mg/dL หรืออาจสูงถึง ๑๒.๕ mg/dL ได้ในสุนัขรุ่นที่กำลังอยู่ในช่วงที่มีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็ว ขณะที่ระดับของแคลเซียมในเลือดจะเพิ่มสูงกว่า ๑๓.๐ mg/dL หรือสูงถึง ๑๘ mg/dL กรณีที่เกิดความเป็นพิษจาก

การได้รับวิตามิน ดี สำหรับระดับปกติของไฮดรอกซีแคลเซียมในเซรัมจะมีค่าระหว่าง ๕.๒-๖.๒ mg/dL ซึ่งค่าดังกล่าวจะเพิ่มสูงขึ้นเป็น ๖.๖ ถึง ๘ mg/dL ในสุนัขที่เกิดความเป็นพิษจากวิตามินดี นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มสูงขึ้นของระดับฟอสฟอรัสในเซรัม ภายใน ๑๒ ชั่วโมงหลังการได้รับสารพิษ ซึ่งระดับของฟอสฟอรัสในสุนัขปกติมีค่าระหว่าง ๓.๕ ถึง ๕.๕ mg/dL และจะเพิ่มสูงขึ้นกว่า ๘ mg/dL ในสุนัขที่เกิดความเป็นพิษจากวิตามินดี โดยที่การเพิ่มขึ้นของระดับฟอสฟอรัสนี้จะเกิดขึ้นก่อนที่ระดับของแคลเซียมจะเพิ่มสูงขึ้น

สำหรับการตรวจยืนยันการเกิดพิษอันเนื่องมาจากวิตามินดีนั้นทำได้โดยการตรวจพิสูจน์ซาก ซึ่งปัจจุบันการตรวจวินิจฉัยทางการแพทย์ที่ดีที่สุดภายใต้เงื่อนไขที่เหมาะสม (Gold standard test) สำหรับกรณีเกิดพิษจากวิตามินดี คือการพบลักษณะการทางจุลพยาธิวิทยาเช่น การเกิด mineralization ที่ไต ปอด กระเพาะอาหาร กล้ามเนื้อหัวใจ หรือหลอดเลือดหลัก เช่น aorta แต่การดังกล่าวข้างต้นไม่อาจนับเป็น pathognomonic lesion

อาการ

ลักษณะทางกายวิภาคที่สามารถมองเห็นได้ด้วยตาเปล่าจากการเกิดพิษจากวิตามิน ดี คือ การพบเลือดออกกระจายทั่วเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร และลำไส้ส่วน duodenum และ jejunum

สำหรับลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา จะพบ ภาวะเนื้อตายและการสะสมของเกลือแร่ (mineralization) ที่กล้ามเนื้อหัวใจและผนังด้านในของหลอดเลือด ร่วมกับการมีเลือดออกและเนื้อตายที่ผนังเยื่อเมือกของลำไส้เล็ก และยังอาจพบการสะสมของเกลือแร่ที่ไต ส่วน glomerular capillary wall และ Bowman's capsules เป็นต้น

การรักษา

การรักษาสัตว์ที่ได้รับวิตามินดีสูงกว่าปกติ ประกอบด้วยแนวทางหลัก ๔ ประการสำคัญคือ การเร่งกำจัดสารพิษออกจากทางเดินอาหาร (Gastrointestinal decontamination) การลดระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระแสเลือด การจำกัดปริมาณแคลเซียมและฟอสฟอรัสในอาหาร การรักษาสมดุลย์ของเหลวและการไหลเวียนเลือดในร่างกาย โดยมีรายละเอียดการดำเนินการดังต่อไปนี้

- 1) การเร่งกำจัดสารพิษออกจากทางเดินอาหารและร่างกาย เป็นแนวปฏิบัติที่มีข้อบ่งชี้ให้ดำเนินการกรณีที่ได้รับสารพิษแล้วภายในเวลา ๖ ชั่วโมง และควรดำเนินการให้เร็วที่สุดเนื่องจากการกำจัดสารพิษออกอย่างทันท่วงทีจะเป็นการลดปริมาณของสารพิษที่จะดูดซึมเข้าสู่ร่างกายและเหนี่ยวนำให้เกิดความเป็นพิษ วิธีการในการกำจัดสารพิษที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ การกระตุ้นให้อาเจียน ซึ่งทำได้ด้วยการป้อน ๓% hydrogen peroxide หรือโซดาซึ่งเป็นสิ่งที่สามารถหาได้โดยง่าย ภายหลังจากการอาเจียนแล้ว ให้ activated charcoal เพื่อช่วยในการจับกับวิตามิน ดี และควรให้ต่อเนื่องในช่วงแรกเพื่อลดปริมาณการดูดซึมของสารพิษ

- 2) การลดระดับของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในกระแสเลือด
- 3) การจำกัดปริมาณแคลเซียมและฟอสฟอรัสในอาหาร
- 4) การรักษาสมดุลของของเหลวและการไหลเวียนเลือดในร่างกาย

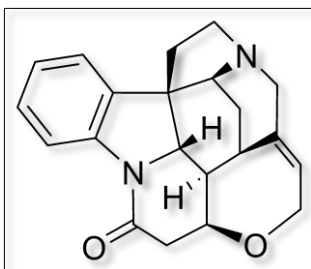
2.1.3 สตริกนีน (Strychnine)

ประเด็นสำคัญ

- ☠ Strychnine เป็นสาร alkaloids ที่สกัดได้จากเมล็ดพืชที่พบในแถบเอเชียใต้และทางตอนเหนือของออสเตรเลีย
- ☠ สารชนิดนี้มีความเป็นพิษสูงต่อสัตว์ทุกชนิด สุนัขและแมวมีความเสี่ยงต่อการได้รับสารพิษนี้สูง และสุนัขจะมีความไวในการแสดงอาการพิษมากกว่าแมว
- ☠ สารพิษจะออกฤทธิ์โดยตรงต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) และมีกลไกการเกิดพิษโดยเป็น competitive inhibitor ขัดขวางการทำงานของ glycine ซึ่งทำหน้าที่เป็น inhibitory neurotransmitter ที่ interneuron (Renshaw cell) ของ reflex arc ส่วน postsynaptic ในไขสันหลังและสมองส่วน medulla
- ☠ ผลจากสารพิษจะทำให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกล้ามเนื้อในกลุ่ม extensor muscle

ข้อมูลทั่วไป

Strychnine เป็นสาร alkaloids ที่สกัดได้จากเมล็ดพืช *Strychnos nux-vomica* และ *S. ignatii* ที่พบในแถบเอเชียใต้และทางตอนเหนือของออสเตรเลีย มีลักษณะเป็นผงสีขาว ละลายเล็กน้อยในแอลกอฮอล์ คลอโรฟอร์มหรือกลีเซอรอล ไม่ละลายในอีเธอร์ ซึ่งรูปที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย คือ รูปเกลือซัลเฟต ซึ่งเป็นรูปที่สามารถละลายในน้ำได้ดีที่สุด โครงสร้างทางเคมีของ Strychnine แสดงไว้ในภาพที่ 15 สำหรับรูปของสารพิษที่มีจำหน่ายนั้นมีทั้งรูปผงและรูปอัดเม็ด (pellet) สีเขียวหรือแดง มีความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ที่ ๐.๕- ๑%



ภาพที่ 15 โครงสร้างทางเคมีของ strychnine²⁰

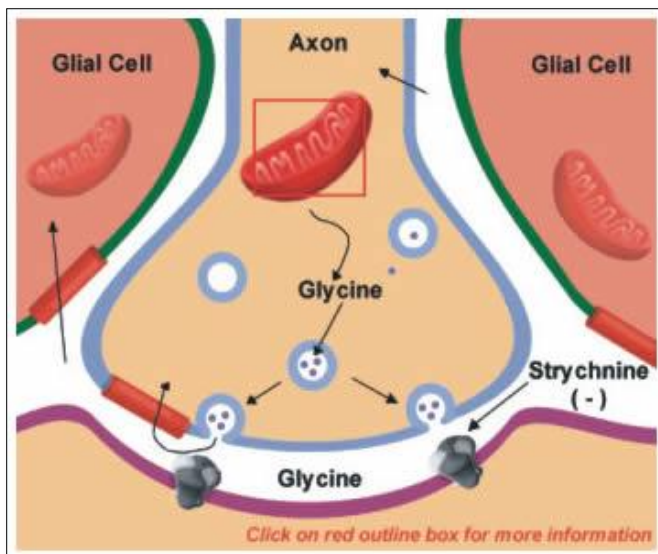
²⁰ https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Strychnine_formula.png

พิษจลนศาสตร์

สาร strychnine จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว โดยการดูดซึมเกิดขึ้นที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กเป็นหลัก แล้วเกิดการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆทั่วร่างกาย การเปลี่ยนรูปของสารพิษเกิดขึ้นที่ตับและขับออกทางปัสสาวะร่วมกับส่วนที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง ทั้งนี้ strychnine จะถูกขับออกจากร่างกายอย่างสมบูรณ์ภายใน ๔๘ ถึง ๗๒ ชั่วโมงหลังจากเข้าสู่ร่างกาย

กลไกการเกิดพิษ

ในภาวะปกติ Renshaw cell ที่ไซสันหลังจะหลั่งสาร glycine ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ไปยัง motor neuron เพื่อป้องกันการกระตุ้นของกล้ามเนื้อที่มากเกินไป strychnine ออกฤทธิ์ในลักษณะเป็น selective competitive antagonist ยับยั้งการทำงานของ glycine ที่ glycine receptor (ภาพที่ ๑6) ซึ่งทั้ง glycine และ strychnine จะออกฤทธิ์ที่ receptor เดียวกันแต่ตำแหน่งบน receptor ต่างกัน นอกจากนี้ strychnine ยังมีผลเพิ่มระดับของ glutamic acid และ amino acid ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อที่ระบบประสาทส่วนกลาง ส่งผลให้กล้ามเนื้อลายมีความไวต่อการกระตุ้นเพิ่มสูงขึ้น



ภาพที่16 กลไกการออกฤทธิ์ของ strychnine ในการยับยั้งการทำงานของ glycine ที่ glycine receptor²¹

อาการพิษและระบบที่เกี่ยวข้อง

สารชนิดนี้มีความเป็นพิษสูงต่อสัตว์ทุกชนิดทั้งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์น้ำที่มีกระดูกสันหลัง และสัตว์ปีก อย่างไรก็ตามสุนัขและแมวมีความเสี่ยงต่อการได้รับสารพิษนี้สูง และสุนัขจะมีความไวในการแสดงอาการพิษมากกว่าแมวนอกจากนี้กระรอก หนู ตุ่น หรือนก ตลอดจนสัตว์ป่า เช่น สุนัขจิ้งจอก ล้วนแต่มีความไวต่อ

²¹ <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/chapter13.html>

การเกิดพิษต่อสาร **strychnine** ทั้งสิ้น ทั้งนี้ความไวของสัตว์แต่ละชนิดต่อสารพิษ **strychnine** แสดงไว้ในตาราง 10

ตารางที่ 10 ค่า LD₅₀ ของสารพิษ **strychnine** ในสัตว์ชนิดต่าง ๆ²²

ชนิดสัตว์	ปริมาณของสารที่ทำให้สัตว์จำนวนครึ่งหนึ่งจากทั้งหมดตาย (LD50)(มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว)
โค	0.5
สุนัข	0.5-1.2
แมว	2.0
สุกร	0.5-1.0
ม้า	0.5
ปลา rainbow trout	2.3
นกอินทรี	5-10
ไก่ป่า	42.5
กวาง	17-24
ไก่ฟ้า	8.5-24.7
หนูขาว	2.2-14

อาการพิษจะปรากฏภายใน ๑๐ นาที ถึง ๒ ชั่วโมงหลังจากการได้รับสารพิษโดยการกิน ซึ่งความรุนแรงของอาการที่ปรากฏขึ้นกับขนาดของสารพิษที่ได้รับ กรณีที่ได้รับสารพิษปริมาณน้อย อาการที่พบมักปรากฏช้า และมีความรุนแรงไม่มากนัก โดยอาจพบภาวะ **ataxia** และ **muscle stiffness** ขณะที่การได้รับสารพิษปริมาณมากจะทำให้เกิดอาการอย่างเฉียบพลันและรุนแรง โดยสัตว์ที่ได้รับสารพิษจะเริ่มจากการแสดงอาการ กระวนกระวาย อัตราการหายใจเพิ่มสูงขึ้น มีน้ำลายออกมามากผิดปกติ จากนั้นอาการผิดปกติต่างๆจะปรากฏเพิ่มมากขึ้น เกิด **ataxia muscle spasm** และ **stiffness** โดยเริ่มจากใบหน้า ลำคอ และกล้ามเนื้อ ซึ่งอาการจะดำเนินไปอย่างรวดเร็ว สัตว์ที่ได้รับสารพิษจะเกิดการชักอย่างรุนแรงในลักษณะเกร็งจนตัวแอ่น ขา

²² Talcott PA. *Strychnine*. In: *Clinical Veterinary Toxicology*. Plumlee KH, editor. St Louis: Mosby Inc; 2004. p. 454

เหยียดเกร็ง ส่วนคอแหงนไปด้านหลัง ซึ่งการชักในลักษณะแบบนี้เรียกว่า **opisthotonos** คล้ายกับกรณีที่เป็นบาดทะยัก แต่การชักที่เกิดจากการได้รับสารพิษ **strychnine** จะมีลักษณะเด่น คือ อาการชักจะเกิดในขณะที่สัตว์ยังคงรู้สึกตัว นอกจากนั้นกล้ามเนื้อบริเวณใบหน้าจะตึงตัว ทำให้มุมปากถูกดึงไปทางด้านหลัง ลักษณะที่ออกมาจึงดูคล้ายกำลังแยกเขี้ยว สัตว์จะหอนร่วมกับมีอาการหายใจลำบากเนื่องจากเกิดการเกร็งตัวของกระบังลม และกล้ามเนื้อที่อกและท้อง สัตว์จะมีความไวต่อการถูกกระตุ้นทั้งจากทางกายภาพ ทางการได้ยินหรือทางการมองเห็น ในบางรายอาจพบการถ่ายอุจจาระและปัสสาวะร่วมด้วย ซึ่งหากอาการรุนแรงเพิ่มมากขึ้น สัตว์จะขาดออกซิเจนและตายอย่างรวดเร็วอันเป็นผลเนื่องมาจากการเกิด **respiratory paralysis**



ภาพที่ 17 ซากของ(A) สุนัข และ(B)สุนัขป่า ที่ตายจากการได้รับสาร strychnine อยู่ในลักษณะท่าทางเฉพาะคือ sawhorse stance²³

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยประกอบด้วย

- ⌘ ประวัติสัตว์ป่วย
- ⌘ อาการทางคลินิก
- ⌘ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

²³ <https://lindainlalaland.files.wordpress.com/2014/07/075.jpg> (A) และ

<http://www.wolfmatters.org/poisoning.html> (B)

- ♥ การตรวจเลือด ซึ่งจะพบค่า creatine kinase (CK) และ lactate dehydrogenase เพิ่มขึ้น
- ♥ การตรวจปัสสาวะ พบ myoglobin ในปัสสาวะ
- ♥ การตรวจวิเคราะห์ก๊าซในเลือด (blood gas analysis) พบภาวะ metabolic acidosis
- ♥ การตรวจสิ่งตกค้างในกระเพาะอาหาร ตับและไต

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

- ♣ Organochlorine insecticides
- ♣ Pyrethrins หรือ pyrethroids
- ♣ Zinc phosphide
- ♣ Lead
- ♣ Fluoroacetate
- ♣ Chocolate
- ♣ Metaldehyde

การรักษา

ไม่มียาต้านพิษ (antidote) ที่จำเพาะต่อการแก้ไขอาการพิษจากสาร strychnine การรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ โดยมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อการควบคุมการชัก คงระดับของออกซิเจนภายในร่างกายสัตว์เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะการขาดออกซิเจน ร่วมกับการป้องกันการเกิดภาวะ dehydration โดยมีแนวทางการรักษาดังนี้

- 1) ลดปริมาณสารพิษที่เข้าสู่ร่างกาย (detoxification) ซึ่งควรทำโดยเร็วที่สุดเพื่อลดทั้งความรุนแรงและระยะเวลาในการแสดงอาการพิษ ซึ่งยาที่ควรนำมาใช้เพื่อการขจัดพิษได้แก่
 - * activated charcoal ขนาด 2 g/kg โดยการให้กิน
 - * magnesium sulfate ขนาด 0.5 g/kg โดยการให้กิน

อย่างไรก็ตามเนื่องจากสารพิษชนิดนี้ออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วทำให้สัตว์ที่มารับการรักษามักอยู่ในภาวะที่เกิดการชักขึ้นแล้ว หรือมีความเสี่ยงที่จะชัก จึงควรหลีกเลี่ยงการกระตุ้นให้อาเจียน เพราะจะมีโอกาสกระตุ้นให้เกิดการชักขึ้นได้อีก

2) ควบคุมอาการชักทำได้โดย

- ควบคุมให้สัตว์ที่ได้รับสารพิษอยู่ในอาการสงบ และดูแลสัตว์ภายในห้องที่เงียบ มีแสงสลัว มีสิ่งเร้าต่ำ โดยอาจใช้สำลีอุดหูสัตว์ร่วมด้วยเพื่อป้องกันการถูกระคายจากเสียง
- ให้ยาระงับชัก เช่น phenobarbital ขนาด 4-16 mg/kg เข้าทางหลอดเลือดดำ ทุก 2-6 ชั่วโมง หรือให้ potassium bromide ขนาด 100 mg/kg โดยให้กินหรือสวมน้ำทางทวารหนัก ทุก 6 ชั่วโมง หรือให้ diazepam ขนาด 0.5-1 mg/kg เข้าทางหลอดเลือดดำ

3) ให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำเพื่อเร่งการกำจัดสารพิษออกจากร่างกายและเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ dehydration

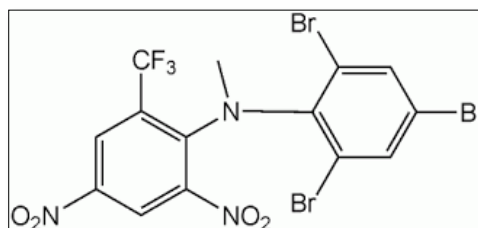
2.1.4 Bromethalin

ประเด็นสำคัญ

- ☠ Bromethalin เป็นสารประกอบกลุ่ม diphenylamine
- ☠ สารพิษสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งจากการกิน การสูดดมผ่านทางเดินหายใจ และการสัมผัสกับผิวหนัง
- ☠ Bromethalin เป็นสารที่มีความเป็นพิษต่อระบบประสาท โดยจะมีผลทำให้ปฏิกิริยา oxidative phosphorylation ภายใน mitochondria ที่ระบบประสาทส่วนกลางเกิดขึ้นลดลง ดังนั้นการสร้าง ATP ก็จึงลดลงตามไปด้วย

ข้อมูลทั่วไป

Bromethalin เป็นสารประกอบกลุ่ม diphenylamine มีสูตรโครงสร้างคือ $C_{14}H_{17}Br_3F_3N_3O_4$ (ภาพที่ 18) ลักษณะของสารเป็นผลึกของแข็ง สีอ่อนและไม่มีกลิ่น โดยสารนี้ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้ในการกำจัดหนูที่ดื้อต่อ warfarin สำหรับผลิตภัณฑ์รูปการค้ำจะมีลักษณะเป็นเม็ดสีขาว เขียวฟ้าหรือสีน้ำตาล และจะมีปริมาณสารออกฤทธิ์เข้มข้น 0.01 ถึง 0.025 เปอร์เซ็นต์ สารพิษสามารถเข้าสู่ร่างกายได้ทั้งจากการกิน การสูดดมผ่านทางเดินหายใจ และการสัมผัสกับผิวหนัง สำหรับสัตว์เลี้ยงเช่น สุนัขและแมวมีความเสี่ยงที่จะได้รับสารพิษทั้งทางตรง จากการกิน สารพิษที่ผสมอยู่ในเหยื่อล่อ และทางอ้อมจากการกินซากของหนูที่ตายจากสารพิษชนิดนี้



ภาพที่ 18 โครงสร้างทางเคมีของ Bromethalin²⁴

พิษจลนศาสตร์

จากการศึกษาในหนูพบว่า สารชนิดนี้จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหารภายหลังจากการได้รับสารพิษโดยการกิน พบระดับความเข้มข้นสารพิษสูงสุดที่ 4 ชั่วโมงหลังจากได้รับ การเปลี่ยนรูปของสารพิษเกิดขึ้นที่ตับ โดยเกิดกระบวนการ N-demethylation เป็น desmethylbromethalin ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์

²⁴ <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bromethalin.png>

ที่มีความเป็นพิษ ค่าครึ่งชีวิตของสารพิษในพลาสมานาน 6 วัน ซึ่งบ่งชี้ถึงอัตราการขับสารพิษออกจากร่างกายอย่างช้าๆ ทั้งนี้สารพิษจะถูกขับออกทางน้ำดีเป็นหลัก

กลไกการเกิดพิษ

Bromethalin เป็นสารที่มีความเป็นพิษต่อระบบประสาท โดยจะมีผลทำให้ปฏิกิริยา oxidative phosphorylation ภายใน mitochondria ที่ระบบประสาทส่วนกลางเกิดขึ้นลดลง ดังนั้นการสร้าง ATP ก็ลดลง ทำให้มีพลังงานสำหรับการทำงานของ Na/K-ATPase pump ลดลงตามไปด้วย เซลล์จึงสูญเสียความสามารถในการควบคุมแรงดัน osmotic จึงเกิดการสะสมของโซเดียมภายในเซลล์และเกิดการขยายตัวของเซลล์จากการมีน้ำสะสมตามมา ภาวะดังกล่าวส่งผลให้มีการสะสมของของเหลวอยู่ภายใน myelin sheath เกิดช่องว่าง (vacuolation) ที่ระบบประสาทส่งผลให้การขนส่งกระแสประสาทมีประสิทธิภาพลดลง ความเสียหายที่เกิดขึ้นที่ neuronal axon ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของแรงดันภายในสมอง จะทำให้สัตว์ที่ได้รับสารพิษแสดงอาการชัก เป็นอัมพาตและตาย

ความเป็นพิษ

Bromethalin เป็นสารพิษอีกชนิดหนึ่งที่ความเป็นพิษรุนแรงดังรายละเอียดของค่า LD₅₀ ในสัตว์ชนิดต่างๆ ที่ระบุไว้ในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ค่า LD₅₀ ของสารพิษ Bromethalin ในสัตว์แต่ละชนิด

ชนิดสัตว์	ค่าครึ่งชีวิต (mg/kg)
สุนัข	2.38 -5.6
แมว	0.4 - 0.71
หนูไมซ์	2.0
หนูขาว	5.0
กระต่าย	13.0
สุกร	0.25

อาการพิษอาจปรากฏภายใน 10 ชั่วโมงหรือนานหลายวันหลังจากได้รับ ทั้งนี้หากได้รับสารพิษปริมาณมาก อาการที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะแบบเฉียบพลัน ซึ่งอาการที่พบ ได้แก่ การกระวนกระวาย การสั่นเกร็งของกล้ามเนื้ออย่างรุนแรง การทำงานของร่างกายไม่สัมพันธ์กัน ขาเหยียดเกร็งในลักษณะที่เรียกว่า Schiff-Sherrington posture ชักและตายใน 2 ถึง 4 วัน

ขณะที่การได้รับสารพิษปริมาณน้อย ความเป็นพิษจะค่อยๆเกิดขึ้น ซึ่งมีผลให้สัตว์แสดงอาการพิษอย่างช้าๆ ซึ่งอาการที่พบ ได้แก่ อ่อนแรง เบื่ออาหาร ซึม อาเจียน สูญเสียความสามารถในการส่งเสียง เป็นอัมพาต ล้มนอนและตาย

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยพิจารณาจาก

1. ประวัติการได้รับสารพิษ
2. อาการทางคลินิก
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยการวิเคราะห์ตัวอย่างอวัยวะภายในร่างกายและสิ่งตกค้างในกระเพาะอาหารเพื่อหาสาร

การรักษา

ไม่มียาต้านพิษ (antidote) ที่จำเพาะต่อการแก้ไขอาการพิษจากสาร strychnine การรักษาจึงเป็นการรักษาตามอาการ โดยสามารถดำเนินการได้ดังต่อไปนี้

- ◆ กระตุ้นให้เกิดการอาเจียนในกรณีที่สัตว์ป่วยไม่แสดงอาการชัก โดยใช้ 3% hydrogen peroxide หรือ apomorphine
- ◆ ล้างท้องเพื่อลดปริมาณสารพิษที่จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร
- ◆ ให้ activated charcoal เพื่อช่วยในการดูดซับสารพิษ ทั้งนี้สามารถให้ซ้ำได้กรณีที่สัตว์ได้รับสารพิษปริมาณมาก
- ◆ ควบคุมการชักโดยใช้ยา diazepam หรือ barbiturate

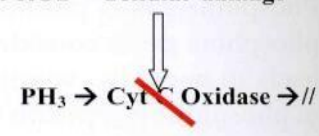
2.1.5 ซิงค์ฟอสไฟด์ (zinc phosphide)

ประเด็นสำคัญ

- ☠ ซิงค์ฟอสไฟด์เป็นสารกำจัดศัตรูพืชที่ไม่คงทนในสถานะที่ขึ้นหรือเป็นกรด จึงเกิดการ hydrolysis ได้ phosphine (PH₃) ซึ่งเป็นก๊าซที่สามารถก่อให้เกิดความระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร
- ☠ ทางหลักในการได้รับสารพิษคือ การกิน
- ☠ กลไกการเกิดพิษเป็นผลจากความระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ นอกจากนี้ phosphine ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอนุมูลอิสระและเกิด oxidative stress จึงก่อให้เกิดความเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์และยับยั้งการเกิด aerobic respiration
- ☠ สารพิษชนิดนี้มีกลิ่นคล้ายปลาเน่าหรือกระเทียม จึงอาจได้กลิ่นดังกล่าวจากลมหายใจหรืออาเจียนของสัตว์ที่ได้รับสารพิษ

ข้อมูลทั่วไป

ซิงค์ฟอสไฟด์มีลักษณะเป็นผง มีด้วยกันหลายสีเช่น สีเทาดำ เทาเหลือง สีน้ำตาล มีกลิ่นคล้าย acetylene (กลิ่นคล้ายปลาเน่า) ไม่ละลายในน้ำ สารนี้จะมีน้ำหนักสูงในที่แห้ง แต่หากอยู่ในที่ที่มีความชื้นจะเกิดการเสื่อมสภาพภายใน ๒ สัปดาห์ ในสถานะที่เป็นกรด zinc phosphide จะไม่คงตัวเกิดการสลายและให้ก๊าซ phosphine (PH₃) ที่สามารถติดไฟได้และมีความเป็นพิษออกมา สารนี้มีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในภาพที่ 12

BAIT	STOMACH	SYSTEMIC
$\text{ZN}_3\text{P}_2 \rightarrow$	$\text{ZN}_3\text{P}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{H}^+ \rightarrow 3 \text{Zn}^{2+} + 2 \text{PH}_3 \rightarrow$	$\rightarrow \text{ROS} + \text{Cellular damage}$  $\text{PH}_3 \rightarrow \text{Cyt C Oxidase} \rightarrow //$

ภาพที่ 19 ปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสที่เกิดขึ้นในสถานะที่เป็นกรดในกระเพาะอาหารเปลี่ยนซิงค์ฟอสไฟด์เป็นก๊าซฟอสฟีนและกลไกการเกิดพิษของ ซิงค์ฟอสไฟด์²⁵

²⁵ Phosphide. In: Osweiler GD, Hovda LR, Brutlag AG and Lee JA, editors. Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion. Small Animal Toxicology. Iowa, 2011.p. 782.

กลไกการเกิดพิษ

ซิงค์ฟอสไฟด์จะถูก **hydrolyse** ในสถานะที่มีความชื้นหรือเป็นกรด ได้เป็น **phosphine** ซึ่งเป็นก๊าซที่สามารถก่อความระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ โดย ซิงค์ฟอสไฟด์จะถูก **hydrolyse** ในสถานะที่มีค่า pH น้อยกว่า 4 ขณะที่ **aluminum phosphide** และ **magnesium phosphide** จะถูก **hydrolyse** ในสถานะที่มีค่า pH เป็นกลาง นอกจากผลในการก่อความระคายเคืองต่อเยื่อเมือกแล้ว ซิงค์ฟอสไฟด์ยังเหนี่ยวนำให้เกิดอนุมูลอิสระและ **oxidative stress** ซึ่งมีผลโดยตรงในการทำลายเซลล์และยับยั้ง **aerobic respiration**

พิษจลนศาสตร์

ข้อมูลด้านพิษจลนศาสตร์ของสารพิษชนิดนี้ยังมีอยู่อย่างจำกัด ทั้งนี้หากได้รับสารพิษโดยการกิน กลือของฟอสไฟด์จะถูก **hydrolyse** ในสถานะที่เป็นกรดภายในกระเพาะอาหาร กลายเป็น **phosphine** ซึ่งจะถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารอย่างรวดเร็วและกระจายตัวไปยังส่วนต่างของร่างกาย โดยสารพิษนี้จะถูกขับออกผ่านทางระบบทางเดินหายใจภายใน 12 ชั่วโมงหลังจากการได้รับสารพิษโดยการกิน

ความเป็นพิษ

ขนาดของสารพิษที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดอาการพิษจะอยู่ระหว่าง **20-40 mg/kg** ทั้งนี้มีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษ เช่น ปริมาณอาหารในกระเพาะอาหาร โดยสัตว์ที่กระเพาะว่างจะสามารถทนต่อความเป็นพิษของสารได้เพิ่มมากขึ้น ขณะที่ความเป็นพิษจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อได้รับสารพิษชนิดนี้ร่วมกับอาหารหรือมีอาหารอยู่ในกระเพาะอาหารเนื่องจาก น้ำย่อยในกระเพาะอาหารจะเร่งปฏิกิริยา **hydrolysis** ซึ่งจะเปลี่ยน **phosphide** ไปเป็น **phosphine** ได้มากขึ้นด้วย

ระบบที่ได้รับผลกระทบ

ระบบของร่างกายที่ได้รับผลกระทบจากสารพิษชนิดนี้ได้แก่

1. ระบบทางเดินอาหาร
โดยมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียนเป็นเลือด และถ่ายอุจจาระเป็นเลือด
2. ระบบทางเดินหายใจ
มีผลทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ ลดการบีบตัวของหัวใจ หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ และความดันต่ำ
3. ระบบเลือดและน้ำเหลือง
พบภาวะ **methemoglobinemia** และ **Heinz body**
4. ระบบประสาท
พบปัญหาการทำงานของขาไม่สัมพันธ์กัน อ่อนแรง มีการสั่นของกล้ามเนื้อ และชัก
5. ระบบทางเดินปัสสาวะ
เกิด **azotemia** และ ไตวาย

6. ระบบต่อมไร้ท่อ
เกิดภาวะ Metabolic acidosis
7. ระบบกล้ามเนื้อ

อาการทางคลินิก

อาการพิษมักเกิดขึ้นภายใน 15 นาที ถึง 4 ชั่วโมงหลังจากการได้รับสารพิษ และกรณีที่สัตว์ได้รับสารพิษขนาดสูงจะมีผลทำให้สัตว์ตายภายใน 3 ถึง 48 ชั่วโมง ซึ่งอาการในช่วงเริ่มต้นที่พบ ได้แก่ อาเจียนและมีเลือดปนออกมาด้วย สัตว์จะแสดงอาการกระวนกระวาย ปวดท้อง ลมหายใจหรืออาเจียนมีกลิ่นคล้ายปลาเน่า เมื่อก๊าซฟอสฟีนถูกดูดซึมเพิ่มมากขึ้น สัตว์จะแสดงอาการหายใจลำบาก จากนั้นจะเริ่มปรากฏอาการทางระบบประสาทโดยสัตว์จะตื่นเต้น กระวนกระวายเดินเซ การทำงานของขาไม่สัมพันธ์กัน เหา่เสียงดังและวิ่งเปะปะอย่างไร้จุดหมาย ตัวสั่น และเกิดการชักตามมา นอกจากนี้ยังพบอาการอื่นๆร่วมด้วย เช่น มีน้ำลายไหลมากผิดปกติ และอุณหภูมิของร่างกายเพิ่มสูงขึ้นอีกด้วย

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential diagnosis)

วินิจฉัยแยกจากโรคและภาวะความผิดปกติต่างๆดังนี้

1. Organophosphate toxicosis
2. Metaldehydetoxicosis
3. NSAID toxicosis
4. Tremogenicmycotoxin
5. Primary gastrointestinal disease เช่น acute gastroenteritis
6. Primary cardiac disease เช่น congestive heart failure

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยสามารถพิจารณาจาก

1. ประวัติและอาการทางคลินิก ทั้งนี้กลิ่นของสารพิษที่คล้าย ปลาเน่า ซึ่งเป็นกลิ่นเฉพาะจากลมหายใจหรืออาเจียนของสัตว์ป่วยจะมีส่วนช่วยประกอบการวินิจฉัย
2. การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

♣ จากการตรวจหาสารพิษในอาเจียนของสัตว์ป่วย หรือจากตัวอย่างเนื้อเยื่อ เช่น ตับ หรือไตในกรณีที่สัตว์ตาย

♣ จากการตรวจเลือดซึ่งจะพบ

* Methemoglobinemia หรือ Heinz body

- * การเพิ่มขึ้นของค่าชีวเคมีของตับและไต
- * ระดับของอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายผิดปกติ เช่น hypokalemia, hypomagnesemia

การรักษา

ไม่มียาแก้พิษ (antidote) ที่จำเพาะต่อสารพิษชนิดนี้ การรักษาจึงมุ่งเน้นในเรื่องของการเร่งกำจัดสารพิษออกจากร่างกายเพื่อลดความเป็นพิษและการแก้ไขตามอาการ ดังนี้

1. การกำจัดสารพิษและการลดความเป็นพิษ

- ทำได้โดยการปรับค่า pH ในกระเพาะอาหารให้เพิ่มสูงขึ้นโดยการให้น้ำสำหรับลดกรด เช่น aluminum hydroxide, magnesium hydroxide หรือ calcium carbonate ขนาด 0.5 -1.0 ml/kg ซึ่งอาจมีส่วนในการลดการผลิตก๊าซ phosphine
- ให้ activated charcoal ขนาด 2-4 g/kg น้ำหนักตัวเพื่อดูดซับสารพิษภายในกระเพาะอาหาร

2. การรักษาเพื่อแก้ไขตามอาการ

- ให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำเพื่อคงอัตราการไหลเวียนของเลือด
- ให้ออกซิเจนในกรณีที่มีสัญญาณแสดงอาการหายใจลำบากและขาดออกซิเจน
- ให้ยากลุ่ม gastroprotectant เพื่อลดความระคายเคืองของเยื่อบุทางเดินอาหารเช่น
 - Famotidine ขนาด 0.5-1.0 mg/kg IV ทุก 24 ชั่วโมง
 - Omeprazole ขนาด 0.5-1.0 mg/kg PO ทุก 24 ชั่วโมง
 - Misoprostol ขนาด 2-5 ug/kg PO ทุก 8 ชั่วโมง
 - Sucralfate ขนาด 0.25-1 g PO ทุก 8-12 ชั่วโมง
- ให้ยาระงับชัก เช่น
 - Diazepam ขนาด 0.5 mg/kg IV
 - Phenobarbital ขนาด 4-16 mg/kg IV
 - Propofol ขนาด 1-8 mg/kg IV
- ให้สารกลุ่ม hepatic supplement เช่น silymarin หรือ S-adenosyl-methionine เพื่อลดการทำลายเซลล์ตับ

- ให้ N-acetylcysteine ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระโดยมีวัตถุประสงค์ทั้งเพื่อปกป้องเซลล์และเนื้อเยื่อ ร่วมกับช่วยแก้ไขภาวะ methemoglobinemia ทั้งนี้ควรเริ่มต้นจากการให้ยาขนาด 140 mg/kg (loading dose) เข้าทางหลอดเลือดดำหรือทางการกิน จากนั้นปรับขนาดยาเป็น 50-70mg/kg ทุก 4-6 ชั่วโมงจนถึง 72 ชั่วโมง

2.2 ยากำจัดหนูกลุ่มสารป้องกันการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant Rodenticide)

ประเด็นสำคัญ

- ☠ เป็นกลุ่มที่มีการนำไปใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุดเพื่อกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะอื่นๆ
- ☠ แบ่งตามโครงสร้างทางเคมีได้เป็น ๒ กลุ่มหลัก ได้แก่ ได้แก่กลุ่ม hydroxycoumarin และ กลุ่ม indandione
- ☠ กลุ่ม hydroxycoumarin สามารถแบ่งได้ต่อเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่ กลุ่ม first generation rodenticides (coumachlor, coumafuryl, coumatetralyl, and warfarin) และ กลุ่ม second generation rodenticides (brodifacoum, bromadiolone, difenacoum, difethialone and flocoumafen)
- ☠ กลไกการเกิดพิษ คือการยับยั้งการทำงานของ clotting factor II, VII, IX และ X ทำให้มีเลือดออกตามอวัยวะต่างๆ จนอาจเกิดภาวะโลหิตจาง ช็อกและเสียชีวิตได้

ยากำจัดหนูกลุ่มนี้เป็นที่นิยมและมีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายเพื่อป้องกันและกำจัดหนูตลอดจนสัตว์ฟันแทะต่างๆ หากจำแนกสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดโดยใช้โครงสร้างทางเคมีของสารเป็นเกณฑ์จะสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มหลัก ได้แก่กลุ่ม hydroxycoumarin และ กลุ่ม indandione โดยกลุ่ม hydroxycoumarin จะสามารถแบ่งย่อยลงไปได้อีก ๒ กลุ่มได้แก่ กลุ่ม first generation rodenticides และ กลุ่ม second generation rodenticides ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 12

ตารางที่ 12 การจำแนกกลุ่มของยากำจัดหนูตามโครงสร้างทางเคมีและความเป็นพิษ²⁶

Group		Generic name preparations	Chemical Albinos rats	Acute oral toxicity LD ₅₀ (mg/kg)		
				Dogs	Cats	
Hydroxycoumarin	First generation	Coumachlor	C ₁₉ H ₁₅ ClO ₄	900	-	-
		Coumafuryl	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	0.4	6-40	-
		Coumatetralyl	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	16.5	-	-
		Warfarin	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	58 (11-323)	20-50	1-5
	Second generation		C ₃₁ H ₂₃ BrO ₃		0.25-3.56	
		Brodifacoum	C ₃₀ H ₂₃ BrO ₄	0.26	>10 (11-	25 (11-33)
		Bromadiolone	C ₃₁ H ₂₄ O ₃	1.125	15)	>25
		Difenacoum	C ₃₁ H ₂₃ BrO ₂	1.8	50	100
		Difethialone	S	0.56	5	>16
		Flocounafen	C ₃₃ H ₂₅ F ₃ O ₄	0.46	0.075-	>10
					0.25	
Indandione		Chlorophacino	C ₂₃ H ₁₅ ClO ₃			
		ne	C ₂₃ H ₁₆ O ₃	20.5	-	-
		Diphacinone	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	3	3-7.5	14.7
		Pindone	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	50	50	-
		Valone		-	-	-

ซึ่งในปัจจุบันสารกลุ่ม **second generation rodenticides** เป็นกลุ่มที่ได้รับความนิยมและมีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยที่สารในกลุ่มดังกล่าวจะมีทั้งความเป็นพิษและระยะเวลาการคงอยู่ในร่างกายที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับสารกลุ่ม ๑st generation ส่งผลให้ความเป็นพิษของสารในกลุ่มนี้เพิ่มสูงขึ้นด้วย

²⁶ ดัดแปลงจาก Valchev et al., 2008.

สารกำจัดหนูกลุ่ม First generation

สารเคมีในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ ได้แก่ dicoumarol, warfarin, pindone และ coumachlor เป็นต้น

สารกำจัดหนูกลุ่ม Second generation

ภายหลังจากการใช้สารกำจัดหนูที่ออกฤทธิ์โดยการป้องกันการแข็งตัวของเลือดในกลุ่ม first generation แล้วช่วงหนึ่ง ได้มีการพัฒนาสารประกอบที่องค์ประกอบหลักยังคงเป็นอนุพันธ์ของ coumarin และ indanedione nuclei แต่ความรุนแรงในการออกฤทธิ์เพิ่มมากขึ้น ทำให้การกำจัดทำลายหนูมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ทั้งยังให้ผลดีในการทำลายหนูที่ดื้อต่อสารเคมีในกลุ่ม first generation อีกด้วย สารเคมีในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ ได้แก่ brodifacoum, bromadiolone, difenacoum, difethialone และ flocoumafen เป็นต้น

แหล่งที่พบ

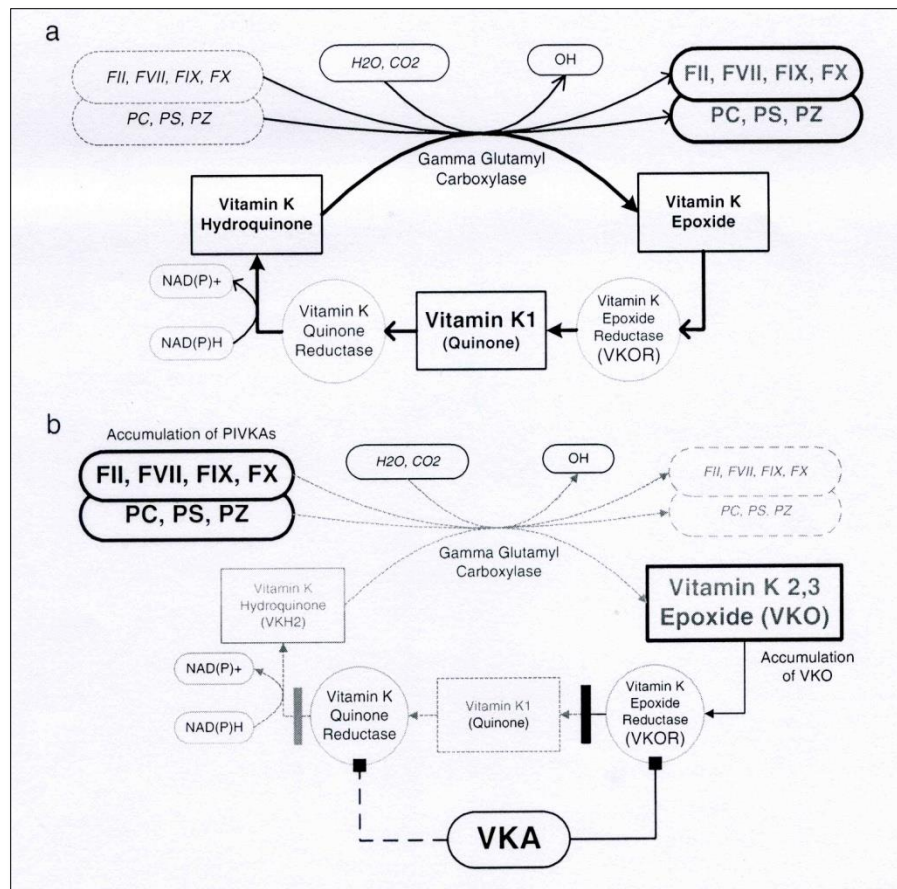
พบในเหยื่อล่อที่ผลิตในรูปการค้ำเพื่อการกำจัดหนูและสัตว์ฟันแทะ ซึ่งสัตว์ชนิดอื่น ๆ มีโอกาสได้รับสารนี้จากการกินเหยื่อล่อดังกล่าวเข้าไปโดยตรง (primary toxicosis) หรือจากการกินซากของหนูหรือสัตว์ที่เสียชีวิตจากการได้รับสารพิษดังกล่าวเข้าไป (secondary toxicosis) ซึ่งความไวหรือความรุนแรงของการเกิดพิษนั้นจะผันแปรแตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์และความเป็นพิษของสารแต่ละชนิดที่ได้รับ ซึ่งสุนัขและแมวเป็นสัตว์ที่มีความเสี่ยงในการได้รับสารพิษในกลุ่มนี้สูงเมื่อเทียบกับสัตว์ชนิดอื่น

กลไกการเกิดพิษ

กลไกการเกิดพิษของสารในกลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับการทำให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (coagulopathy) โดยเป็นผลมาจากการลดระดับของปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ซึ่ง clotting factors ดังกล่าวข้างต้นเป็นเอนไซม์ที่มีฤทธิ์เป็น protease และจะอยู่ในรูป inactive (zymogen) เมื่อมีการกระตุ้นสร้างลิ่มเลือดเกิดขึ้น coagulation factors ดังกล่าวจะถูกเปลี่ยนจาก inactive ไปเป็น active protease การลดลงของ clotting factors ดังกล่าวเกิดเนื่องจากระดับของ vitamin K1 ที่ตำแหน่ง posttranslation ของ clotting factors เหล่านี้

กระบวนการ postmitochondrial carboxylation เป็นกระบวนการในการกระตุ้นวิตามิน K1 ในรูปที่มีการรับอิเล็กตรอน (reduced form) ซึ่งเป็นรูปที่มีความจำเป็นต่อกระบวนการ carboxylation สำหรับการกระตุ้นให้การทำงานของ clotting factor ที่อยู่ในกลุ่ม vitamin K-dependent clotting factors (clotting factors II, VII, IX และ X) ยาในกลุ่มยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะมีผลขัดขวางการนำวิตามิน K1 กลับมาใช้ (recycling of vitamin K1) ซึ่งเป็นปัจจัยร่วมที่จำเป็นสำหรับ ซึ่งประกอบด้วย Clotting factor II, VII, IX และ X ซึ่งเมื่อกระบวนการ carboxylation เกิดขึ้นแล้ว จะเปลี่ยนให้วิตามิน K1 ในรูป epoxide ที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive epoxide form) ทั้งนี้สารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ epoxide reductase DT diaphorase รวมถึงเอนไซม์อื่นๆที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ reduction ของวิตามิน K1-

epoxide ไปเป็นวิตามิน K1 ดังนั้นหาก ไม่เกิดการ carboxylation ของ clotting factor ย่อมทำให้ clotting factor จับกับแคลเซียมได้ไม่เพียงพอทำให้ไม่สามารถเข้าร่วมในกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ (ภาพที่ 20)



ภาพที่ 20 บทบาทของวิตามิน K1 ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือดและกลไกการออกฤทธิ์ของสารยับยั้งการแข็งตัวของเลือด²⁷

พิษจลนศาสตร์

สารกลุ่มนี้สามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร และจะตรวจพบระดับสูงสุดของยาในกระแสเลือดที่ ๑-๒ ชั่วโมงหลังจากการได้รับสารพิษโดยการกิน การจับของสารพิษกับพลาสมาโปรตีนจะทำให้เกิดรูปที่ไม่ออกฤทธิ์จนกว่าจะถูกปล่อยหรือถูกขนส่งไปที่ตับ โดยตับจะเป็นอวัยวะที่พบระดับความเข้มข้นของสารพิษที่สูงซึ่งภาวะดังกล่าวน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการหมุนเวียนของยาในทางเดินอาหารและตับ (enterohepatic recycling) ทั้งนี้สารพิษบางส่วนจะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับไปเป็น hydroxyl metabolites แล้วจึงถูกขับออกผ่านทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือดจะอยู่ในช่วงระหว่าง ๑ ชั่วโมง ถึง ๑ วันขึ้นกับกลุ่มของ

²⁷ จาก King and Tran, 2015

สารพิษที่ได้รับ หากเป็นสารพิษกลุ่ม **first generation** จะมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดที่สั้นกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม **second generation** นอกจากนี้ยังมีรายงานการส่งผ่านของสารพิษในกลุ่มนี้ไปทางน้ำนมซึ่งบ่งชี้ว่าลูกสัตว์ในระยะก่อนหย่านมมีความเสี่ยงที่จะได้รับสารพิษกลุ่มนี้จากแม่ผ่านทางน้ำนม

อาการพิษและระบบที่เกี่ยวข้อง

สารที่มีผลยับยั้งการแข็งตัวของเลือด จะส่งผลกระทบต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด ทำให้เกิดเลือดออกภายในร่างกาย ซึ่งผลจากการได้รับสารในกลุ่มยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะส่งผลกระทบต่อระบบต่างๆ หลายระบบกล่าวคือ ระบบไหลเวียนโลหิต ระบบทางเดินอาหาร ระบบทางเดินหายใจ ระบบประสาท และกล้ามเนื้อ ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ โดยมีรายละเอียดของอาการที่พบในแต่ละระบบดังนี้

- ♥ **ระบบไหลเวียนโลหิต** พบเลือดออกอันเกิดเนื่องจากการลดจำนวนลงของ clotting factor
- ♥ **ระบบทางเดินอาหาร** พบเลือดออกภายในช่องปาก กระเพาะอาหารและลำไส้ ส่งผลให้สัตว์แสดงอาการเลือดกำเดาไหล อาเจียนมีเลือดปน ถ่ายอุจจาระมีเลือดปนหรือถ่ายอุจจาระเป็นเลือด ซึ่งจากเลือดที่ออกดังกล่าว สามารถนำไปสู่การสูญเสียเลือดจนเกิดภาวะโลหิตจางได้
- ♥ **ระบบทางเดินหายใจ** พบอาการไอ หายใจลำบาก เหนื่อยง่าย ซึ่งเกิดจากการมีเลือดออกสะสมในช่องอก หากเกิดเลือดออกในทางเดินหายใจปริมาณหรือเกิดอย่างเฉียบพลันจะสามารถทำให้เกิดการช็อกและเสียชีวิตได้
- ♥ **ระบบหลอดเลือดหัวใจ** เกิดเลือดออกในถุงเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) เกิดการเพิ่มขึ้นของแรงดันในถุงเยื่อหุ้มหัวใจและกดเบียดหัวใจทำให้เลือดดำไม่สามารถไหลกลับเข้าสู่หัวใจห้องขวา ระหว่างที่หัวใจคลายตัวส่งผลให้เลือดที่ถูกส่งจากหัวใจห้องซ้าย (cardiac output) มีปริมาณลดลง เกิดความดันเลือดต่ำและเกิดการช็อกตามมาได้
- ♥ **ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ** การเกิดเลือดในข้อ (hemarthrosis) ทำให้เกิดการเดินขากระเผลก กรณีที่อาจพบได้แต่น้อยมาก คือ การเกิดเลือดออกจากกระดูกเนื้อเยื่อของระบบประสาททำให้เกิดอาการทางระบบประสาทเช่น กล้ามเนื้อขาทำงานไม่สัมพันธ์กัน อ่อนแรง ตาบอดและชักเป็นระยะ
- ♥ **ระบบทางเดินปัสสาวะ** พบปัสสาวะมีเลือดปน
- ♥ **ระบบสืบพันธุ์** การมีเลือดออกที่รูกอาจทำให้เกิดการแท้ง และอาจมี vaginal bleeding

การวินิจฉัยแยกโรค

วินิจฉัยแยกจากโรคและภาวะความผิดปกติต่างๆดังนี้

1. IMT
2. Coagulation factor deficiency จากภาวะโรคตับเรื้อรัง
3. DIC ซึ่งเป็นผลมาจาก เนื้องอก การติดเชื้อหรือตับอ่อนอักเสบ
4. Hemophilia
5. Hemorrhagic shock จากการบาดเจ็บ เนื้องอก การทำงานของกระดูกถูกกด หรือ IMHA

การวินิจฉัย (diagnosis)

การวินิจฉัยอาการที่เกิดขึ้น พิจารณาจาก

1. ประวัติข้อมูลสัตว์ป่วย
2. อาการทางคลินิกที่ปรากฏ
3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
 - 3.1 ผลการตรวจวิเคราะห์ทางเคมีเพื่อหาสารที่ตกค้างในทางเดินอาหาร หรือตับของสัตว์ที่ตาย หรือการตรวจจากเลือดของสัตว์ที่มีชีวิตทั้งนี้สารบางชนิดยังสามารถใช้วิธีการตรวจหาสาร metabolite ในปัสสาวะได้อีกด้วย
 - 3.2 ผลการตรวจเพื่อประเมินค่าที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด กรณีที่ได้รับสารพิษจะพบการเพิ่มขึ้นของ prothrombin time (PT) เป็นลำดับแรก โดยจะตรวจพบภายหลังการได้รับสารพิษไปแล้ว 24-48 ชั่วโมง จากนั้นจะพบการเพิ่มขึ้นของ activated partial thromboplastin time (APTT) ซึ่งค่าที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือดภายหลังการได้รับสารป้องกันการแข็งตัวของเลือดแต่ละชนิดจะมีการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันไป

การรักษา

การรักษาสามารถทำได้ดังนี้

1. พยายามให้สัตว์สงบเพื่อลดการใช้ออกซิเจน และทำการจับบังคับสัตว์ให้น้อยที่สุด หลีกเลี่ยงการกระทำใดๆที่อาจก่อให้เกิดการบาดเจ็บต่อตัวสัตว์
2. ควรแก้ไขอาการอย่างเร่งด่วนกรณีที่มีอาการวิกฤต หรือภาวะฉุกเฉิน เช่น hemorrhagic shock ด้วยการให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำ หรืออาจต้องให้เลือดร่วมด้วยในกรณีที่จำเป็น

3. ให้ออกซิเจนในกรณีที่สัตว์ป่วยมีอาการหายใจลำบากหรือโลหิตจางรุนแรง
4. หากพบมีการสะสมของเลือดในช่องอก ร่วมกับการหายใจลำบาก บรรเทาอาการที่เกิดขึ้น โดยการทำการ **thoracocentesis**
5. ให้ **antidote** ของสารต้านการแข็งตัวของเลือดคือ วิตามิน K1 (**phytonadione**, **phylloquinone**) ขนาด ๒.๕-๕.๐ mg/kg ทุก ๒๔ ชั่วโมง ด้วยการให้กิน ต่อเนื่องกันเป็นเวลาอย่างน้อย ๕ วันและอาจให้ต่อเนื่องนานถึง ๓๐ วัน ขึ้นกับชนิดของสารที่ได้รับ และหลีกเลี่ยงการให้โดยการฉีดทั้งการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ

3. สารกำจัดเชื้อรา (Fungicide)

สารป้องกันและกำจัดเชื้อรานำมาใช้โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการป้องกันและแก้ไขปัญหาการติดเชื้อราในพืชและผลผลิตจากพืช เช่น เมล็ดพืชชนิดต่างๆ ผลไม้หลายชนิดที่อยู่ในระหว่างการเก็บรักษาก่อนการนำออกขาย สำหรับความเป็นพิษของสารกำจัดเชื้อรากลุ่มใหม่ๆจะมีความเป็นพิษในระดับต่ำเมื่อเทียบกับสารกำจัดเชื้อราชนิดที่มีใช้กันมานานแล้ว ซึ่งสารเหล่านี้สัตว์อาจสัมผัสโดยตรงหรือโดยบังเอิญก็ได้ นอกจากนี้สิ่งที่ควรคำนึงถึงในการเลือกใช้สารป้องกันและกำจัดเชื้อราคือ ตัวทำลายที่ใช้ร่วมกับสารกำจัดเชื้อรา เนื่องจากพบว่าพิษที่เกิดขึ้นอาจเกี่ยวข้องกับตัวทำลายที่ใช้ ยกตัวอย่างของตัวทำลายเช่น carbon disulfide, carbon tetrachloride, ethylene dibromide, formaldehyde และ sulfur dioxide เป็นต้น

ทั้งนี้สารกำจัดเชื้อราที่มีใช้ในปัจจุบันมีด้วยกันหลายชนิด โดยมีองค์ประกอบทางเคมีต่างๆกัน เช่น สารประกอบพวกทองแดง ซัลเฟอร์ รวมทั้งสารประกอบอินทรีย์และอนินทรีย์ต่างๆ ส่งผลให้เกิดความแตกต่างของความเป็นพิษที่เกิดขึ้น ทั้งนี้ความรุนแรงของการเกิดพิษอาจผันแปรตั้งแต่ไม่มีความเป็นพิษหรือมีความเป็นพิษน้อย จนถึงมีความเป็นพิษที่รุนแรง อาการที่มักพบภายหลังจากการได้รับสารพิษได้แก่ การเบื่ออาหาร ซึม อ่อนเพลีย และท้องเสียได้

ในปัจจุบันสารกำจัดเชื้อราหลายชนิด เช่น pentachlorophenol (PCP), hexachlorophenol (HCB), captafol และ folpet ได้ถูกระงับใบอนุญาตการผลิตและห้ามไม่ให้มีการใช้ในหลายประเทศ ยังคงมีเพียงบางประเทศที่อนุญาตให้ใช้ ทั้งนี้เนื่องจากความเป็นพิษของสารในกลุ่มนี้ที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติกับตัวอ่อนหรือเป็นสารก่อมะเร็งได้

สารเพนตะคลอโรฟีนอล (pentachlorophenol)

ข้อมูลทั่วไป

Pentachlorophenol (PCP) เป็นสารที่สามารถออกฤทธิ์ได้หลากหลายทั้งเพื่อเป็น fungicide รวมถึงเป็นสารกำจัดวัชพืช (herbicide), สารกำจัดแบคทีเรีย (bactericide) และสารสำหรับการถนอมเนื้อไม้ (wood preservative) ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามสารนี้เมื่อนำไปใช้จะพบการตกค้างในสิ่งแวดล้อม และมีความเสี่ยงในการเข้าสู่ห่วงโซ่อาหารซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งมนุษย์และสัตว์ หน่วยงานที่เกี่ยวข้องเช่น Environmental Protection Agency (EPA) จึงกำหนดมาตรการเพื่อควบคุมการใช้ที่เข้มงวดเพื่อสร้างความปลอดภัยสูงสุด สำหรับการผลิต PCP นั้นมักพบมีการปนเปื้อนของสารที่ประกอบไปด้วยไอโซเมอร์ต่างๆของ hexa-, hepta- และ octa-chlorodibenzodioxin, dibenzofurans, hexachlorobenzene รวมถึงสารประกอบอื่นๆ ซึ่ง hexachlorobenzene นี้จัดว่าเป็นสารที่มีความเป็นพิษมากที่สุดและเป็นสาเหตุของโรค chik-g-edema disease ด้วย

สาร PCP นั้นสามารถละลายได้ทั้งในน้ำ ไขมันและตัวทำละลายอินทรีย์ ทั้งยังสามารถเกิดการระเหยเป็นไอโดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานะที่มีความชื้นและอุณหภูมิสูง ซึ่งหากสัตว์สูดดมเข้าไปอาจทำให้ตายได้ ไม่พบการเปลี่ยนรูปของสารนี้เมื่อสัมผัสกับแสงแดด สารนี้จะเกิดการสลายตัวโดยแบคทีเรียจึงไม่คงทนเมื่ออยู่ในน้ำ สิ่งสกปรกหรือในดิน

พิษจลนศาสตร์

สารนี้จะถูกดูดซึมได้ดีจากทั้งระบบทางเดินอาหาร ผิวหนังและปอด ซึ่งเกลือ pentachlorophenol ที่ละลายในน้ำมันหรือสารประกอบไฮโดรคาร์บอนจะดูดซึมได้ดีกว่า pentachlorophenol ที่ละลายในน้ำ สารนี้จะจับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้สูง จากนั้นจะเกิดการเมตาบอลิซึมโดยจะเกิดปฏิกิริยา conjugation กับ glucuronic acid ได้เป็นสารประกอบ glucuronide ซึ่งเป็นสารที่สามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ดี ปฏิกิริยาดังกล่าวจะไม่พบในสัตว์ที่อายุน้อย ทำให้มีความไวต่อการเกิดพิษมากกว่าในสัตว์ที่โตเต็มวัย การขับสารนี้ออกจากร่างกายจะผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก

กลไกการเกิดพิษ

PCP มีกลไกในการออกฤทธิ์โดยการขัดขวางปฏิกิริยา oxidative phosphorylation ในขบวนการสร้าง ATP จึงทำให้การสร้าง ATP เกิดลดลง แต่จะมีการสะสมของ ADP และองค์ประกอบอื่นๆในร่างกายเพิ่มมากขึ้น การสะสมของสารที่เกิดขึ้นจะเหนี่ยวนำให้เกิดการกระตุ้น electron transport chain โดยเพิ่มการใช้ออกซิเจน ทำให้ภายในร่างกายมีอุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้น สัตว์จะมีไข้และร่างกายมีความต้องการออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ PCP ยังสามารถรวมตัวกับ actomyosin ซึ่งเป็นโปรตีนในกล้ามเนื้อ ทำให้กล้ามเนื้อหดสั้นลง

ความเป็นพิษ

พิษที่เกิดจาก PCP ที่พบในสัตว์ชนิดต่างๆ จะแบ่งออกได้เป็น 3 ลักษณะ คือ พิษแบบเฉียบพลัน พิษแบบกึ่งเฉียบพลัน และพิษแบบเรื้อรัง

- พิษแบบเฉียบพลัน ค่า LD50 ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด จะมีขนาดในช่วงระหว่าง 100-200 mg/kg
- พิษแบบกึ่งเฉียบพลัน ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจะอยู่ในระดับปานกลาง
- พิษแบบเรื้อรัง ขนาดของสารพิษที่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดพิษแบบเรื้อรังมีค่าประมาณ 40-70 mg/kg จากการได้รับสารพิษต่อเนื่องกันหลายๆครั้ง

อาการทางคลินิก

อาการของสัตว์ที่ได้รับสารพิษอาจแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ ได้แก่

◆ อาการแบบเฉียบพลัน

อาการที่แสดงออก ได้แก่ การกระวนกระวาย มีไข้ซึ่งอาจสูงถึง 106°F - 107°F ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น อ่อนเพลีย การทำงานของร่างกายไม่สัมพันธ์กัน กระหายน้ำ เยื่อบุเมือกมีสีม่วงคล้ำ หายใจลำบาก ชักและตายในที่สุด

◆ อาการแบบเรื้อรัง

ในกรณีที่สัตว์ได้รับสารพิษเป็นเวลานานๆ จะพบว่าสัตว์จะผอม น้ำหนักตัวลด ซีด

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคพิจารณาจาก

- ◆ ประวัติและอาการสัตว์ป่วย
- ◆ การผ่าพิสูจน์ซาก
- ◆ การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

ซึ่งสามารถตรวจระดับของ PCP ในเลือด ปัสสาวะ รวมถึงเนื้อเยื่อตับและไต ซึ่งสัตว์ปกติจะมีค่า PCP ในเลือดไม่เกิน 120 ppb แต่พบว่าถ้าในกระแสเลือดมีความเข้มข้นของ PCP ประมาณ 40-80 ppm สัตว์จะเริ่มแสดงอาการทางคลินิก และมีรายงานว่าถ้าเลือดมี PCP สูงถึง 100 ppm และในเนื้อเยื่อสูงถึง 200 ppm จะทำให้สัตว์ตายอย่างเฉียบพลัน

การรักษา

เนื่องจากไม่มียาแก้พิษที่จำเพาะต่อสารพิษชนิดนี้ การรักษาจะมุ่งเน้นเพื่อการกำจัดสารพิษจากร่างกาย และการรักษาตามอาการ

- ◆ การกำจัดสารพิษออกจากร่างกาย
 - กรณีที่สารพิษสัมผัสกับผิวหนัง ควรล้างด้วยน้ำสะอาดและสบู่หลายๆครั้ง
 - ทำการล้างกระเพาะอาหารด้วย 5% sodium bicarbonate
 - ให้สารช่วยการดูดซับเช่น activated charcoal
- ◆ การรักษาเพื่อบรรเทาอาการ
 - แก้ไขการมีไข้ ด้วยการให้ยาลดไข้และการเช็ดตัว
 - ให้ออกซิเจน เพื่อป้องกันภาวะการขาดออกซิเจนของเนื้อเยื่อ

- ให้ 4% cholestyramine ในอาหาร เนื่องจาก cholestyramine จะสามารถจับกับ PCP ในลำไส้ เพื่อช่วยในการขับถ่ายสารพิษออกจากร่างกาย

เอกสารอ้างอิง

1. นพมาศ ตระการรังสี. พิษวิทยาทางสัตวแพทย์: พื้นฐานและประยุกต์. คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล 2551 หน้า 46-92
2. มาลินี ลิ้มโกคา. พิษวิทยาและปัญหาที่พบในสัตว์: สารป้องกันและกำจัดแมลง โรงพิมพ์จรัสนิทวงศ์ 2527. หน้า 73-124
3. วรา พานิชเกรียงไกร. สารพิษและพิษจากยาในสุนัขและแมว. โรงพิมพ์ศิรินสาร กรุงเทพฯ ๒๕๔๙. หน้า 55-131
4. Anadon A, Gupta RC. Fipronil. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. ๒nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p. 604-608.
5. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
6. (APVMA). Safety of Fipronil in Dogs and Cats: a review of literature. Available at: http://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf. Accessed November, 2015.
7. Ensley SM. Organochlorine. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p. 586-590.
8. Ensley SM. Pyrethrins and pyrethroids. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p. 591-595.
9. Gfeller RW, Messonnier SP. *Handbook of small animal toxicology and poisonings* 2nd ed. St. Louis: Mosby, Inc; 2004.
10. Goncharov, N V., Jenkins, RO., Radilov, AS, 2006. Toxicology of fluoroacetate: a review, with possible directions for therapy research. *J. Applied Toxicology*, 26, 148-161.
11. Gupta RC. Amitraz. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p. 599-603.

12. Gupta RC and Milatovic D. Organophosphates and carbamates. In: Gupta RC, editor. *Veterinary Toxicology Basic and Principle*. 2nd ed. San diego: Elsevier; 2012. p.573-585.
13. Jokanović, M., 2009. Medical treatment of acute poisoning with organophosphorus and carbamate pesticides. *Toxicol. Lett.*, 28, 107-115.
14. King, A.M., Aaron, C.K., 2015. Organophosphate and Carbamate Poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 33, 133-151.
15. King N, Tran MH. Long-acting anticoagulant rodenticide (superwarfarin) poisoning: a review of its histological development, epidemiology and clinical management. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015; 29, 250-258.
16. Klaassen CD. Casarett and Douli's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 7th ed. The McGraw-Hill companies, Inc; 2008.
17. Mealey KL. Ivermectin: Macrolide antiparasitic. In: Peterson ME, Talcott PA, editors. *Small Animal Toxicology*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2013. p 601-608
18. Murphy MJ, Talcott PA. Anticoagulant rodenticides. In: Peterson ME, Talcott PA, editors. *Small Animal Toxicology*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2013. p 435-446.
19. Osweiler GD, Hovda LR, Brutlag AG and Lee JR. *Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion. Small Animal Toxicology*. Iowa: Blackwell Publishing Ltd., 2011.
20. Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology* 3rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2013.
21. Proudfoot AT. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol*. 2009; 47: 89-100.
22. Valchev I, Binev R, Yordanova V, Nikolov Y. Anticoagulant Rodenticide Intoxication in Animals - A Review. *Turk. J. Vet. Anim. Sci*. 2015; 32(4): 237-243.

23. Rosman, Y., Makarovsky, I., Bentur, Y., Shrot, S., Dushnistky, T., Krivoy, A., 2009.
Carbamate poisoning: treatment recommendations in the setting of a mass casualties event. American Journal of Emergency Medicine, 27, 1117-1124.
24. Organophosphate and carbamate insecticides. In: Osweiler GD, Hovda LR, Brutlag AG and Lee JA, editors. *Blackwell's five-minute veterinary consult clinical companion. Small Animal Toxicology. Iowa, 2011.p. 628-635.)*
25. Gourounti Kleanthi, G., Katerina, L., Evaggelia, P., Andreas, L. (2008) Mechanisms of actions and health effects of organochlorine substances: A review, *HSJ – HEALTH SCIENCE JOURNAL, 2, 89-98.*
26. <http://www.fda.moph.go.th/project/foodsafety/tox1.htm>
27. <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/chapter13.html>
28. <http://www.pet-informed-veterinary-advice-online.com/rodent-poison.html>
29. http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf